

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗΣ
ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ**

Ελένη Ι. Γκίνη

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Πειραιάς,

Σεπτέμβριος 2010

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ του τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Τα μέλη της επιτροπής ήταν:

- Κατέρη Μαρία, (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)
- Κούτρας Μάρκος
- Συρίγος Κωνσταντίνος

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

UNIVERSITY OF PIRAEUS



**DEPARTMENT OF STATISTICS
AND INSURANCE SCIENCE**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN
APPLIED STATISTICS**

**EVALUATION OF THE PROGNOSTIC VALUE OF
THE INCREASE IN CALCIUM CONCENTRATION
AND OF BONE ALKALINE PHOSPHATASE IN THE
SERUM OF PATIENTS WITH CANCER FOR
DIAGNOSING BONE METASTASES**

By

Eleni J. Gkini

MSc Dissertation

submitted to the Department of Statistics and Insurance Science of
the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Science in Applied Statistics.

Piraeus, Greece

September 2010

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΡΔΑΙΑ

Στους αγαπημένους μου γονείς,
Πόλυ και Γιάννη
και στον Νάσο.

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Μαρία Κατέρη που αποτέλεσε ουσιαστική συμπαράστατρία στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Οι παρατηρήσεις, οι διορθώσεις και οι συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας συντέλεσαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών και ιδιαίτερα τον Καθηγητή κ. Μάρκο Κούτρα, μέλος της τριμελούς επιτροπής και ακαδημαϊκό σύμβουλό μου, για τις χρήσιμες υποδείξεις του και την εποικοδομητική καθοδήγησή του.

Τέλος οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αγάπη, την υπομονή και την αμέριστη συμπαράσταση της όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διαχρονικά δεδομένα παρουσιάζονται πολύ συχνά σχεδόν σε όλα τα επιστημονικά πεδία στα οποία χρησιμοποιούνται στατιστικά μοντέλα. Ειδικότερα στο χώρο των κλινικών δοκιμών έχει γίνει αναγκαία η συλλογή και ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για τη διάγνωση της αποτελεσματικότητας, την παρακολούθηση και τον έλεγχο συμπτωμάτων ή των παρενεργειών μιας θεραπείας. Στη συγκεκριμένη διατριβή για να αποδείξουμε την προγνωστική αξία του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης ως βιοχημικούς δείκτες για οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς με καρκίνο χρησιμοποιούμε μεθόδους ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων σε ένα δείγμα 37 ασθενών. Αρχικά παρουσιάζεται το πρόβλημα των οστικών μεταστάσεων και γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση των βιοχημικών δεικτών και των προγνωστικών ελέγχων για οστικές μεταστάσεις. Κατόπιν γίνεται μία παρουσίαση των βασικών εννοιών και ορισμών των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Αναφέρονται τα πεδία εφαρμογής τους, όπως επίσης τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαχρονικών σχεδιασμών. Εξετάζονται ο υπολογισμός του δείγματος ή της ισχύος και η «θεραπεία» των ελλিপών και *dropouts* τιμών σε διαχρονικά δεδομένα. Στη συνέχεια παρουσιάζονται, για συνεχείς μεταβλητές απόκρισης, μονοδιάστατες και πολυδιάστατες μέθοδοι ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, όπως επίσης και τα μεικτά γραμμικά μοντέλα τυχαίων και σταθερών επιδράσεων. Γίνεται μία σύντομη αναφορά στα στατιστικά προγράμματα και λογισμικά που συνδράμουν στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Τέλος αναλύονται τα δεδομένα μας και παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις και τα συμπεράσματα που ελήφθησαν από την στατιστική ανάλυση εφαρμόζοντας πολυδιάστατη ανάλυση *MANOVA* και ανάλυση μεικτών γραμμικών μοντέλων.

ABSTRACT

Longitudinal data are frequently present in almost all scientific fields where statistical modeling is used. Especially for clinical trials where the effectiveness of a treatment is of concern as well as monitoring and controlling its side effects or symptoms the analysis of repeated measurements is a necessary tool. In this thesis in order to prove the prognostic value of calcium and alkaline phosphatase as biochemical markers for bone metastases in patients with cancer we analyzed a sample of 37 patients by repeated measurements analysis methods. Initially the problem of bone metastases is defined and a short review of biochemical markers and prognostic tests is presented. Furthermore, basic terms and definitions for repeated measurements are illustrated. Fields of application are mentioned as well as advantages and disadvantages of longitudinal designs. We provided methods for calculating the appropriate sample size and power. Also we examined techniques for treating missing and dropout values. Univariate and multivariate methods for analyzing repeated measurements when continuous response variables are of interest and linear mixed models of random or fixed effects are presented. We provided a brief review of statistical software. Finally, evaluations and conclusions from the statistical analysis of our sample using multivariate analysis MANOVA and linear mixed models are provided.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος Πινάκων	xix
Κατάλογος Σχημάτων	xxi
1. Εισαγωγή	1
1.1 Οστικές μεταστάσεις	1
1.2 Ο ρόλος των βιοχημικών δεικτών στην Ογκολογία	2
1.3 Προγνωστικοί παράγοντες στις οστικές μεταστάσεις	4
1.3.1 Απεικονιστικοί δείκτες και η προγνωστική τους αξία	4
1.3.2 Βιοχημικοί δείκτες και η προγνωστική τους αξία	5
1.5 Αλκαλική φωσφατάση	9
1.6 Σκοπός και πρόβλεψη της μελέτης	9
1.7 Στατιστικοί μέθοδοι ανάλυσης που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας οστικών δεικτών	11
1.8 Διάρθρωση της διπλωματικής	13
2. Σύντομη εισαγωγή στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις	15
2.1 Επαναλαμβανόμενες (<i>repeated</i>) μετρήσεις και η χρήση τους	15
2.2 Η παρατηρούμενη μονάδα	17
2.3 Διαχρονικές μελέτες (<i>longitudinal studies</i>) και ο σχεδιασμός τους	18
2.4 Πλεονεκτήματα Διαχρονικών μελετών	19
2.5 Μειονεκτήματα Διαχρονικών μελετών	22
2.6 Προσέγγιση της ανάλυσης διαχρονικών παρατηρήσεων	22
2.7 Σχεδιασμός	24
2.7.1 Μεροληψία	24
2.7.2 Επάρκεια	26
2.7.3 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος	28
2.8 Ελλιπή δεδομένα (<i>missing data</i>)	32
2.8.2 Έλεγχος για πλήρως τυχαίες αποχωρήσεις (<i>dropouts</i>)	34

3. Μέθοδοι ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων	39
3.1 Εξερευνώντας τα διαχρονικά δεδομένα	39
3.1.1 Γραφική παρουσίαση των διαχρονικών δεδομένων	39
3.1.2 Προσαρμογή ομαλών καμπυλών	40
3.1.3 Δομή της συσχέτισης	43
3.2 Μονοδιάστατη ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων	45
3.3 Πολυδιάστατη ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων	47
3.3.1 Τεστ της υπόθεσης κοινού πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων για όλες τις ομάδες	49
3.3.2 Συνέπειες και διορθώσεις στην περίπτωση που δεν ισχύει η ισότητα των πινάκων διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων	49
3.3.3 Γραμμική τάση και τάση μεγαλύτερης τάξης	50
3.4 Πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (<i>MANOVA</i>) επαναλαμβανόμενων μετρήσεων	51
3.4.1 Το γενικό μοντέλο	51
3.4.2 Εκτίμηση παραμέτρων	54
3.4.3 Συγκρίσεις των παραπάνω στατιστικών τύπων	56
3.4.4 Ανάλυση των προφίλ	57
3.4.5 Έλεγχος παραλληλίας	59
3.4.6 Έλεγχος μη ύπαρξης διαφορών μεταξύ των ομάδων	59
3.4.7 Έλεγχος μη ύπαρξης διαφορών μεταξύ των χρονικών στιγμών	60
3.4.8 Ανάλυση καμπυλών (<i>Growth Curve Analysis</i>)-Γραμμική Τάση	61
3.4.8.1 Το μοντέλο της ανάλυσης καμπυλών	61
3.4.9 Προϋποθέσεις σφαιρικότητας	64
3.4.10 Πολλαπλά δείγματα	66
3.5 Γενικά γραμμικά μοντέλα για διαχρονικά δεδομένα	68
3.5.1 Το γενικό γραμμικό μοντέλο με συσχετισμένα λάθη	68
3.5.2 Το ομοιόμορφο μοντέλο συσχέτισεως	69
3.5.3 Το εκθετικό μοντέλο συσχέτισεως	69
3.6 Γραμμικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων (<i>Linear mixed models</i>)	70
3.6.1 Γραμμικό μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις	71

3.6.2 Το γραμμικό μεικτό μοντέλο στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις	75
3.6.3 Εκτίμηση παραμέτρων	79
3.6.3.1 Εκτίμηση σταθμισμένων ελαχίστων τετράγωνων (<i>Weighted least-squares estimation</i>)	79
3.6.3.2 Εκτίμηση μεγίστης πιθανοφάνειας κάτω από την υπόθεση της κανονικότητας	80
3.6.3.3 Εκτίμηση περιορισμένης μεγίστης πιθανοφάνειας (<i>Restricted maximum likelihood estimation</i>)	81
3.6.3.4 Ανθεκτική εκτίμηση των τυπικών σφαλμάτων (<i>Robust estimation of standard errors</i>)	83
3.6.4 Αλγόριθμοι επαναληπτικών μεθόδων	83
3.7 Λογισμικό (<i>Software</i>)	85
4. Στατιστική Ανάλυση	89
4.1 Εισαγωγή	89
4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά	90
4.3 Επιλογή μοντέλου	95
4.4 Πολυδιάστατη-μονοδιάστατη ανάλυση του μοντέλου	97
4.5 Ανάλυση με τη χρήση μεικτού μοντέλου	102
Βιβλιογραφία	109
Παράρτημα	117

РАНЕЕЗНАМО ТЕРПАА

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1	<i>Βιοχημικοί δείκτες οστικού σχηματισμού και οστικής απορροφήσεως.</i>	8
Πίνακας 3.1	<i>Πίνακας ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στην περίπτωση πολλαπλών δειγμάτων.</i>	67
Πίνακας 3.2	<i>Διάφορες δομές του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων.</i>	78
Πίνακας 4.1	<i>Αριθμητική κατανομή των δεδομένων που δηλώνει το πλήθος των υποκειμένων σε κάθε επίπεδο των κατηγορικών μεταβλητών για κάθε ομάδα ύπαρξης ή όχι οστικών μεταστάσεων.</i>	92
Πίνακας 4.2	<i>Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συνεχών μεταβλητών.</i>	93
Πίνακας 4.3	<i>Το πλήθος των υποκειμένων που υπεισέρχεται στην ανάλυση για κάθε επίπεδο και κάθε ανεξάρτητη κατηγορική μεταβλητή.</i>	95
Πίνακας 4.4	<i>Τα p-values για τις επιδράσεις μεταξύ των υποκειμένων ταυτόχρονα στο Ca και στην SAP, των ανεξάρτητων μεταβλητών και των αλληλεπιδράσεων τους.</i>	96
Πίνακας 4.5	<i>Πολυδιάστατα F-tests για την επίδραση του κάθε παράγοντα ταυτόχρονα ως προς το ασβέστιο και την αλκαλική φωσφατάση.</i>	98
Πίνακας 4.6	<i>Έλεγχος για την ισότητα των διακυμάνσεων σε κάθε επίπεδο των εξαρτημένων μεταβλητών.</i>	100
Πίνακας 4.7	<i>Ο έλεγχος Mauchly για την υπόθεση της σφαιρικότητας.</i>	100
Πίνακας 4.8	<i>Έλεγχος για την ύπαρξη γραμμικής, τετραγωνικής, κυβικής, 4^{ης} και 5^{ης} τάξεως τάσης μεταξύ του παράγοντα VISIT και των χαρακτηριστικών (Ca-SAP).</i>	101
Πίνακας 4.9	<i>Έλεγχος για την ύπαρξη γραμμικής, τετραγωνικής, κυβικής, 4^{ης} και 5^{ης} τάξεως τάσης μεταξύ του παράγοντα VISIT και των χαρακτηριστικών (Ca-SAP), έχοντας «θεραπέυσει» τις ελλειπείς τιμές.</i>	102
Πίνακες 4.10	<i>Πληροφορίες από την ανάλυση του mixed μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας unstructured δομή.</i>	103
Πίνακες 4.11	<i>Πληροφορίες από την ανάλυση του mixed μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας AR(1) δομή.</i>	103

Πίνακες 4.12	Πληροφορίες από την ανάλυση του <i>mixed</i> μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας <i>compound symmetry</i> δομή.	103
Πίνακας 4.13	Εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων δομής 1 ^{ης} τάξης <i>autoregressive</i> με εκτιμητή <i>ML</i> .	104
Πίνακας 4.14	Εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων δομής 1 ^{ης} τάξης <i>autoregressive</i> με εκτιμητή <i>REML</i> .	105
Πίνακας 4.15	Εκτιμήσεις <i>ML</i> των σταθερών επιδράσεων του μοντέλου.	106
Πίνακας 4.16	Εκτιμήσεις <i>REML</i> των σταθερών επιδράσεων του μοντέλου.	107
Πίνακας 1	Εντός των υποκειμένων επιδράσεις για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων του παράγοντα <i>VISIT</i> στις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης.	108
Πίνακας 2	Μονοδιάστατα <i>F-tests</i> για την επίδραση του κάθε παράγοντα χωριστά στις τιμές ασβεστίου και αλκαλικής φωσφατάσης.	109
Πίνακες 3	Εκτιμήσεις των μέσων τιμών των χαρακτηριστικών <i>Ca</i> και <i>SAP</i> για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων από την πολυδιάστατη ανάλυση.	113
Πίνακες 4	Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού <i>Ca</i> για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας <i>mixed</i> μοντέλο με εκτιμήσεις <i>ML</i> .	115
Πίνακες 5	Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού <i>Ca</i> για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας <i>mixed</i> μοντέλο με εκτιμήσεις <i>REML</i> .	116
Πίνακες 7	Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού <i>SAP</i> για τον ολικό και για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας <i>mixed</i> μοντέλο με εκτιμήσεις <i>ML</i> .	119
Πίνακας 8	Εκτιμήσεις <i>REML</i> των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων.	120
Πίνακες 9	Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού <i>SAP</i> για τον ολικό και για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας <i>mixed</i> μοντέλο με εκτιμήσεις <i>REML</i> .	123

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 3.1	<i>Διάγραμμα μοντέλου τυχαίων σταθερών όρων.</i>	72
Διάγραμμα 3.2	<i>Διάγραμμα μοντέλου τυχαίων σταθερών όρων και κλίσεων.</i>	74
Διάγραμμα 4.1	<i>Scatter plots όλων των παρατηρήσεων Ca και SAP για ανίχνευση έκτροπων παρατηρήσεων και διαφορών στην ομάδα εμφάνισης οστικών μεταστάσεων (no-yes).</i>	90
Διαγράμμαμα 4.2	<i>Scatter plots και fitting smooth curves με εκτίμηση Kernel των Ca και SAP σε κάθε ομάδα χωριστά εμφάνισης οστικών μεταστάσεων (no-yes) ως προς τις επισκέψεις (visit).</i>	91
Σχήμα 4.1	<i>Ραβδογράμματα των μέσων τιμών των Ca και SAP σε κάθε επίσκεψη χωριστά για κάθε επίπεδο των μεταβλητών οστικών μεταστάσεων, φύλου και διάγνωσης.</i>	94
Διάγραμμα 1	<i>Διαγράμματα των μέσων προφίλ των αποκρίσεων των παραγόντων οστικές μεταστάσεις και φύλο ως προς τις επισκέψεις για τα δύο χαρακτηριστικά Ca και SAP.</i>	114

РАНЕЕЗНАМО ПЕРПАА

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Οστικές μεταστάσεις

Καρκινικά κύτταρα προερχόμενα από την πρωτοπαθή καρκινική εστία, εισερχόμενα στην κυκλοφορία του αίματος μπορούν να μεταναστεύσουν σχεδόν σε οποιονδήποτε ιστό του σώματος. Το οστό είναι η πιο συχνή θέση για μετάσταση σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (*solid tumors*), όπως καρκίνος του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα, του θυρεοειδή και του νεφρού. Κατά προσέγγιση, 70% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη ή καρκίνο του μαστού και 40% των ασθενών με διαφορετικό συμπαγή όγκο από αυτούς, θα αναπτύξουν οστικές μεταστάσεις. Επιπροσθέτως σχεδόν όλοι οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα θα αναπτύξουν αλλοιώσεις των οστών κατά την πορεία της νόσου τους [βλ. R. Coleman et al (2008)]. Επίσης ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ιδιαίτερα αυτοί με προχωρημένο στάδιο νόσου, εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις σε ποσοστά που κυμαίνονται από 30% έως και 65% [βλ. Μαρκέτος (2006)]. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η τρίτη πιο συχνή πηγή προέλευσης των οστικών μεταστάσεων [βλ. www.bonetumor.org/metastatic-tumors/metastatic-lung-cancer].

Μεταστάσεις μπορούν να συμβούν σε οστά τα οποία βρίσκονται είτε κοντά είτε μακριά από την πρωτοπαθή καρκινική εστία. Η μεταστατική οστική νόσος διαφέρει από τον πρωτοπαθή καρκίνο των οστών. Στον πρωτοπαθή καρκίνο των οστών ο καρκίνος ξεκινά στα οστά. Η διαφορά της μεταστατικής οστικής νόσου από τον πρωτοπαθή καρκίνο των οστών έγκειται στους παράγοντες κινδύνου τους, στην θεραπεία και πρόγνωση. Ο πρωτοπαθής καρκίνος των οστών είναι πολύ λιγότερο κοινός από την μεταστατική οστική νόσο.

Η σπονδυλική στήλη είναι η περιοχή που πλήττεται περισσότερο από οστικές μεταστάσεις ακολουθούμενη από τα οστά της λεκάνης, του ισχίου, του άνω άκρου του μηριαίου και του κρανίου. Οι περισσότερες επιπλοκές που σχετίζονται με τα οστά είναι οξύς πόνος, υπερασβεστιαμία, πίεση του νωτιαίου μυελού και παθολογικά κατάγματα τα οποία περιορίζουν την κινητικότητα, δυσχεραίνουν τον ύπνο και προκαλούν μεγάλη μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Οι οστικές αλλοιώσεις είναι συνήθως απεικονιστικές και

ταξινομούνται ως οστεολυτικές, όταν η οστική καταστροφή προκύπτει από την επίδραση οστεοκλαστών (*osteoclasts*), όπως συμβαίνει σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστεοβλαστικές όπου δεσπόζουν στον καρκίνο του προστάτη και χαρακτηρίζονται από σκλήρυνση. Επίσης συχνά σε πολλές αλλοιώσεις εμφανίζονται και τα δύο είδη (*mixed pattern*), γι' αυτό και μελέτες προτείνουν ότι και τα δύο (απορρόφηση και σχηματισμός) συμβαίνουν ταυτόχρονα [βλ. IAEA (2007)].

1.2 Ο ρόλος των βιοχημικών δεικτών στην Ογκολογία

Η έρευνα των μοριακών μηχανισμών που υπεισέρχονται στην καρκινογένεση και στην πρόοδο του καρκίνου οδήγησαν στη ανάπτυξη πολυάριθμων βιοχημικών δεικτών. Οι βιοχημικοί δείκτες εξυπηρετούν την γρήγορη διάγνωση της επανεμφάνισης ενός όγκου, της προόδου της νόσου ή της ανάπτυξης μεταστάσεων περιλαμβανομένου και των οστικών μεταστάσεων, όπως επίσης και στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε κάποια θεραπεία. Τα καρκινικά αντιγόνα χρησιμοποιούνται πάνω από μια δεκαετία και παρόλο που έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα κλινικά αποτελέσματα, η ευαισθησία και η ειδικότητα τους παραμένει περιορισμένη. Τα τελευταία χρόνια μεγάλη γνώση έχει αποκτηθεί γύρω από τον μηχανισμό του μορίου που ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και την αγγειογένεση, αλλά η κλινική του αξία παραμένει αδιευκρίνιστη. Μοριακοί δείκτες που συνδέονται με κακοήγη μετασχηματισμό μπορούν να προσφέρουν μη χειρουργικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύοντας σε αυτά τα μόρια διαμέσου γονιδιακών θεραπειών ή αντιπληροφοριοποίηση μορίων (*antisense molecules*). Η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας με εξαίρεση λιγοστών παραδειγμάτων (όπως αυτό της χρήσης του *Her-2* στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην στοχευόμενη θεραπεία με *Herceptin*), υποδεικνύει ότι κανένας μεμονωμένος δείκτης δεν έχει αρκετή ευαισθησία και ειδικότητα να πραγματοποιεί διάγνωση με ακρίβεια, να προβλέπει την πρόοδο της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Αντίθετα, ο συνδυασμός διαφορετικών βιοχημικών και απεικονιστικών δεικτών φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική στην παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο.

Στην ογκολογία οι βιοχημικοί δείκτες είναι μόρια που ανιχνεύονται στο αίμα, στα ούρα ή και στον ιστό του ανθρώπινου σώματος αναλόγως το είδος του καρκίνου, σε υψηλότερα ή χαμηλότερα επίπεδα από ότι ανιχνεύονται φυσιολογικά. Ένας καρκινικός δείκτης μπορεί να παραχθεί από τον ίδιο τον όγκο, από τον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό ως απάντηση στην παρουσία του όγκου, ή κι από τον ιστό της μετάστασης.

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι καρκινικών μοριακών δεικτών, μερικοί από τους οποίους είναι το *DNA*, ο *mRNA*, ο οποίος μεταφέρει πληροφορίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών, διάφορες πρωτεΐνες, αντιγόνα και ορμόνες όπου λαμβάνονται είτε με ποσοτικές μετρήσεις, είτε ελέγχοντας την ποιότητα τους με κατάλληλη μέτρηση της περιεκτικότητας. Οι καρκινικοί δείκτες περιεκτικότητας περιλαμβάνουν τεστ ανοσοϊστοχημείας (*immunohistochemical IHC*), ποσοτική ανοσοπεριεκτικότητα (*quantitative immunoassays*), αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (*polymerase chain reaction PCR*), στύπωμα western (*western blot*) ή στύπωμα northern (*northern blot*), φασμοτομέτρηση της μάζας (*mass spectrometry*) και πιο πρόσφατα διατάξεις (*microarrays*) γονιδίων και πρωτεϊνών. Οι καρκινικοί δείκτες μπορούν να αναγνωρίσουν μια διαδικασία της ασθένειας, έναν επακριβή ιστό ή χαρακτηριστικό του ασθενούς και βοηθούν στην εξακρίβωση της σοβαρότητας και της επέκτασης της ασθένειας. Συνήθως δε χρησιμοποιούνται μόνο βιοχημικοί καρκινικοί δείκτες στη διάγνωση, διότι οι περισσότεροι από αυτούς τους δείκτες μπορούν να εμφανιστούν σε αυξημένα επίπεδα ακόμη και σε καταστάσεις καλοήθειας και γιατί κανένας καρκινικός δείκτης δεν είναι επακριβώς σχετιζόμενος με ένα συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Επειδή δεν προκαλούν αύξηση κάποιου βιοχημικού καρκινικού δείκτη όλα τα είδη καρκίνου και ειδικά σε πρόωρο στάδιο οι καρκινικοί δείκτες χρησιμοποιούνται στις ακόλουθες τέσσερις κλινικές διαδικασίες:

- Διαλογή (*screening*) του υγιούς πληθυσμού για ενδεχόμενη παρουσία καρκίνου ή εντοπισμού κάποιας ομάδας με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.
- Διάγνωση καρκίνου: Ένας διαγνωστικός καρκινικός δείκτης είναι ένας δείκτης που θα συνδράμει στον εντοπισμό της κακοήθειας. Προτιμούνται δείκτες οι οποίοι διαγιγνώσκουν τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου και δεν επηρεάζονται από καλοήθεις νόσους.
- Καθορισμός της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο. Με αυτό τον τρόπο θα παρέχεται στον θεράποντα ιατρό ένα εργαλείο πρόωρης πρόβλεψης υποτροπής της νόσου, προόδου της νόσου ή ανάπτυξης μετάστασης, που μπορεί να ακολουθούν μια αρχική χειρουργική αφαίρεση του όγκου αλλά χωρίς χορήγηση ανοσοενισχυτικής θεραπείας.
- Επιλογή αντικαρκινικής θεραπείας: Οι καρκινικοί δείκτες μπορούν να προβλέψουν πως πρόκειται ο ασθενής να ανταποκριθεί σε κάποια θεραπεία είτε είναι χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή στοχευόμενη θεραπεία.

Η μεγάλη ποικιλία των ειδών καρκίνου και η πολυπλοκότητα της ποθοφυσιολογίας της καρκινικής ανάπτυξης, έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού μοριακών καρκινικών δεικτών [βλ. N. Voorzanger-Rousselot and P. Garnero (2007)].

1.3 Προγνωστικοί παράγοντες στις οστικές μεταστάσεις

Οι οστικές μεταστάσεις μπορούν να ανιχνευτούν με ποικίλους τρόπους όπως είναι:

- * Το *scanning* οστών (*bone scan*) σε ολόκληρο στο σώμα.
- * Η ακτινογραφία (*X-ray*).
- * Η αξονική τομογραφία (*computed tomography scan / CT*).
- * Η μαγνητική τομογραφία (*magnetic resonance imaging / MRI*).
- * Το *PET scan* (*positron emission tomography scan / PET*).
- * Ο αιματολογικός έλεγχος συγκεκριμένων ουσιών όπως το ασβέστιο και ένα ένζυμο που ονομάζεται αλκαλική φωσφατάση.

1.3.1 Απεικονιστικοί δείκτες και η προγνωστική τους αξία

Για την ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων παλαιότερα χρησιμοποιούσαν ακτινογραφία του σκελετού. Όμως τελευταία το ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών με τεχνητό – 99m μεθυλένιο διφωσφανάση (*technetium-99m methylene diphosphonate / Tc-99m MDP*) είναι η κλασική πρακτική του εντοπισμού των οστικών μεταστάσεων. Μολονότι το σπινθηρογράφημα οστών (*Tc-99m MDP*) είναι ευαίσθητο για τον εντοπισμό προχωρημένων σκελετικών μεταστατικών αλλοιώσεων, σε πρόωρο στάδιο των μεταστάσεων υπάρχει περίπτωση να μην τις εντοπίσει, γιατί το συγκεκριμένο τεχνητό βασίζεται στην αναγνώριση της οστοεβλαστικής αλλοίωσης του οστού και όχι στον εντοπισμό του ίδιου του όγκου.

Η τομογραφία με εκπομπή Ποζιτρονίου (*Positron emission tomography / PET*) έχει αποδείξει ότι είναι το χρυσό πρότυπο στη μεταβολική απεικόνιση. Το Φθόριο-18 Διοξυγλυκόζη (*Fluorine -18 deoxyglucose / FDG*) παρέχει τα μέσα ώστε να ποσοτικοποιηθεί ο μεταβολισμός της γλυκόζης, που ισοδυναμεί με ανιχνευτή συσσώρευσης ανακλώμενο στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Επειδή προχωρημένα στάδια κακοήθειας τείνουν να έχουν υψηλά ποσοστά γλυκόλυσης, έναντι αρχικών σταδίων κακοήθειας και καλοηθών αλλοιώσεων, γι' αυτό μεγάλου βαθμού κακοήθειας έχουν μεγαλύτερη απορρόφηση *FDG* από ότι έχουν αρχικά

στάδια ή καλοήθειες αλλοιώσεις. Η τομογραφία με εκπομπή Ποζιτρονίου ή αλλιώς *PET-scan* έχει δείξει ότι είναι ανώτερο τεστ του σπινθηρογραφήματος για τον εντοπισμό των μεταστάσεων, γιατί εντοπίζει την παρουσία του όγκου απευθείας από την μεταβολική δραστηριότητα και όχι έμμεσα από την ανάμιξη που δείχνει ο όγκος εξαιτίας της αύξησης της οστικής μεταβολής (*bone mineral turnover*). Αυτό έχει σαν συνέπεια τον εντοπισμό των οστικών μεταστάσεων νωρίτερα με το *PET-scan* από ότι με το *Bone-scan* [βλ. Peterson JJ, Kransdorf MJ and O'Connor MI (2003)].

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος με τεχνητό Tc-99m όπως είδαμε προηγουμένως αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο (90%) για την αξιολόγηση και σταδιοποίηση των οστικών μεταστάσεων, αλλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να καταγραφούν σε κάθε τύπο όγκου, αφού η ειδικότητα της μεθόδου είναι μικρή. Η μαγνητική τομογραφία (*MRI*) συνδυάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και συμβάλλει στον καθορισμό του ενδομυελικού ή εξωμυελικού χαρακτήρα της οστικής βλάβης, στην καταγραφή του βαθμού της οστικής προσβολής, στην ανίχνευση περιορισμένης ή όχι συμμετοχής και στον καθορισμό της επέκτασης της βλάβης στα μαλακά μόρια. Η ολόσωμη *MRI* είναι περισσότερο ευαίσθητη από το σπινθηρογράφημα και επιπρόσθετα απεικονίζει τα μαλακά μόρια και τα συμπαγή όργανα. Φαίνεται όμως ότι δεν μπορεί να αντικαταστήσει το σπινθηρογράφημα οστών, αφού οι οστικές βλάβες στο κρανίο ή τις πλευρές ανιχνεύονται δυσκολότερα με την μαγνητική τομογραφία [βλ. Α. Γ. Αγγουλές και Π. Ι. Παπαγγελόπουλος www.iatrikionline.gr].

Όμως οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του νεφρού, μελάνωμα ή πολλαπλό μυέλωμα, που έχουν χαμηλό σχηματισμό, δεν είναι εύκολο να ανιχνευτούν από απεικονιστικούς δείκτες, όπως το *Bone-scan*. Επίσης κατά τη διάρκεια οστικών αλλοιώσεων ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία, η αύξηση της απορρόφησης ραδιονουκλιδίου δεν αντικατοπτρίζει πάντα μια ενεργή μεταστατική περιοχή. Μπορεί να οφείλεται σε ανασυγκρότηση του οστού σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, γι' αυτό και έχουν προταθεί αρκετοί βιοχημικοί δείκτες.

1.3.2 Βιοχημικοί δείκτες και η προγνωστική τους αξία

Ο μεταβολισμός του οστού χαρακτηρίζεται από δύο αντίθετες δραστηριότητες:

- Την ενεργοποίηση των οστεοβλαστών (*osteoblasts*), στην οποία παρατηρείται ο σχηματισμός νέου οστού και

- Την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (*osteoclasts*), στην οποία παρατηρείται η αποικοδόμηση ή η απορρόφηση του παλαιού οστού.

Στις περισσότερες ασθένειες μεταβολισμού των οστών, περιλαμβανομένου και τις οστικές μεταστάσεις, εμφανίζονται και οι δύο διαδικασίες οστεογένεση και απορρόφηση. Οι βιοχημικοί δείκτες για την οστεοανακύκλωση (*bone turnover*) εμφανίζονται κυρίως στην οστεοπόρωση, αλλά μπορούν επίσης να παίξουν σημαντικό ρόλο στις οστικές μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη, του μαστού ή άλλων συμπαγών όγκων. Παρακάτω εξηγούνται ενδεικτικά μερικοί δείκτες:

➤ Δείκτες της οστεογένεσης:

- Η Αλκαλική Φωσφατάση (*Alkaline phosphatase / ALP*). Η σκελετική αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ένζυμο που εντοπίζεται στην μεμβράνη των οστεοβλαστών που είναι ελεύθερα σε κυκλοφορία. Οι κύριοι συντελεστές των επιπέδων του ορού αλκαλικής φωσφατάσης είναι το ήπαρ και τα οστικά ισόενζυμα. Ο δείκτης που χρησιμοποιείται περισσότερο για την οστεογένεση είναι ο ορός ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (*TALP*). Όμως το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων της *TALP* στον ορό αντικατοπτρίζει είτε το ήπαρ, είτε τις οστικές μεταστάσεις, έχει σαν συνέπεια την έλλειψη ειδικότητας, δηλαδή την αύξηση της πιθανότητας λανθασμένου θετικού ελέγχου (δηλαδή αύξηση του σφάλματος τύπου II). Στον καρκίνο του προστάτη η οστική αλκαλική φωσφατάση (*BALP*) έχει αποδείξει ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την ολική αλκαλική φωσφατάση (*TALP*), στην ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων.
- Οι δείκτες PICP (*procollagen I carboxy-terminal propeptide*) και PINP (*procollagen I amino-terminal propeptide*), οι οποίοι ελευθερώνονται στο αίμα από διάσπαση του κολλαγόνου I οφειλόμενη σε εξωκυτταρικές διαδικασίες, μπορούν να φανούν χρήσιμοι στην οστεογένεση. Στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις υπάρχει αύξηση των *PICP* και *PINP*. Όμως η ευαισθησία των συγκεκριμένων ελέγχων είναι πολύ χαμηλή για να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά εργαλεία. Έχει φανεί ότι ο ορός *PINP* λειτουργεί ως φτωχός μετεγχειρητικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης που συσχετίζεται με το μέγεθος του όγκου και το στάδιο της κακοήθειας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό οζίδιο. Συνεισφέρει επίσης στην πρόωρη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων του καρκίνου του προστάτη.

- Η *Osteocalcin* η οποία καθορίζει τον ιστό και την πυκνότητα του οστού. Δημιουργείται κυρίως από την οστεοβλάστηση και ενσωματώνεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του οστού. Όμως ένα παράγωγο της *osteocalcin* που έχει πρόσφατα δημιουργηθεί ελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Η διαγνωστική αξία της *osteocalcin* στις οστικές μεταστάσεις ασθενών με καρκίνο του μαστού, παρουσιάζει μικρότερη ειδικότητα από αυτή της *BALP* και *PINP*. Αντίθετα όμως μπορεί να είναι ένας ενδιαφέρον δείκτης για το πολλαπλό μυέλωμα. Οι Bataille et al. το 1990 έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς με μειωμένα επίπεδα *osteocalcin* στον ορό είχαν αυστηρά ασθένειες με οστικές αλλοιώσεις και τα χαμηλά επίπεδα *osteocalcin* σχετιζόνταν με μικρή επιβίωση. Επίσης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία η αύξηση των επιπέδων της *osteocalcin* στον ορό ενισχύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ η μείωση υποδεικνύει την πρόοδο της νόσου.
- Δείκτες της οστικής απορρόφησης:
- Ο δείκτης *ICTP* (*carboxyterminal telopeptide of type I collagen*) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, έχει φανεί πολύ χρήσιμος στη διάγνωση και παρακολούθηση των οστικών μεταστάσεων και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Φαίνεται ότι λειτουργεί σαν φτωχός προγνωστικός παράγοντας της επιβίωσης όταν εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα *ICTP* στον ορό προχειρουργικά. Στον καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζεται σαν δείκτης της κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία, της προόδου νόσου και της μικρής επιβίωσης και λειτουργεί ως πρόσθετο εργαλείο για τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων.
 - Ο *TRACP 5b* (*tartrate resistant acid phosphatase*) έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της οστεοκλάστης στην οστεοπόρωση. Επίσης είναι χρήσιμος δείκτης της οστικής απορρόφησης κυρίως στο πολλαπλό μυέλωμα. Ακόμη χρησιμοποιείται στη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Εξαιτίας της πολυπλοκότητας του μηχανισμού της καρκινογένεσης και των μεταστάσεων της, έχουν προταθεί πάρα πολλοί βιοχημικοί δείκτες. Λίγοι όμως έχουν εκτιμηθεί κλινικά για τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο. Στον πίνακα 1.1 αναφέρονται μερικοί από αυτούς που συνδέονται με τις οστικές μεταστάσεις οι οποίοι ανιχνεύονται είτε στον ορό, είτε στα ούρα [βλ. N. Voorzanger-Rousselot and P. Garnero (2007)].

Biochemical markers of bone turnover		
	Bone formation	Bone resorption
Serum	Osteocalcin	C telopeptide of collagen I (ICTP)
	Total and bone alkaline phosphatase (TALP, BALP)	Collagen I C and N telopeptide (CTX, NTX)
	N and C procollagen I extension peptides (PINP, PICP)	Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP)
		Bone Sialoprotein (BSP)
Osteopontin (OPN)		
Urine		Pyridinoline (PYD) and deoxypyridinoline (DPD)
		Collagen I C and N telopeptide (CTX, NTX)
		Helicoidal peptide

Πίνακας 1.1 Βιοχημικοί δείκτες οστικού σχηματισμού και οστικής απορροφήσεως.

1.4 Το ασβέστιο και η υπερασβεστιαμία

Το ασβέστιο είναι το κύριο ανόργανο κατιόν της οστικής ουσίας. Το εξωκυτταρικό ασβέστιο μπορεί να αυξηθεί έως 40 mmol/L από την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στον ορό είναι 8-10 mg/dL (ή 2.0-2.5 mmol/L). Τα φυσιολογικά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου είναι 1-5.6 mg/dL (ή 1-1.4 mmol/L). Η υπερασβεστιαμία ορίζεται ως αύξηση του ολικού ασβεστίου >10.5 mg/dL (ή >2.5 mmol/L) ή του ιονισμένου ασβεστίου >5.6 mg/dL (ή >1.4 mmol/L). Ενώ η βαριά υπερασβεστιαμία ορίζεται ως αύξηση του ασβεστίου ορού >14 mg/dL (ή 3.5 mmol/L) [βλ. www.slideshare.net/drtsili/2-presentation-Σαμπαντούς Λ.]. Οι οστικές μεταστάσεις μπορούν να επιφέρουν σε κάποιες ουσιών, όπως είναι το ασβέστιο και η αλκαλική φωσφατάση, την απελευθέρωσή τους στο αίμα σε μεγάλες ποσότητες υψηλότερες από το φυσιολογικό. Αιματολογικοί έλεγχοι αυτών των ουσιών μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων. Επίσης έλεγχοι των επιπέδων αυτών των ουσιών πάνω στο χρόνο μπορούν να

βοηθήσουν στην παρακολούθηση των ασθενών ως προς την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Όμως θα πρέπει επίσης να έχουμε υπ' όψιν μας ότι αυξημένα επίπεδα των συγκεκριμένων ουσιών μπορεί να οφείλονται και σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις από αυτές των οστικών μεταστάσεων [βλ. www.fda.gov].

1.5 Αλκαλική φωσφατάση

Η αλκαλική φωσφατάση χρησιμοποιείται εκτεταμένα για τη διαλογή (*screening*) ασθενών με οστικές μεταστάσεις. Επειδή όμως τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να είναι υψηλά και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως μεταστάσεις στο ήπαρ, παρουσιάζονται αρκετές δυσκολίες. Οι φυσιολογικές τιμές των μετρήσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του εργαστηρίου που μέτρησε το δείγμα μας είναι 40-136 U/l. Η ολική αλκαλική φωσφατάση που προσδιορίζεται στον όρο ή πλάσμα, είναι το άθροισμα πολλαπλών διακριτών μορφών αλκαλικής φωσφατάσης που προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς. Δηλαδή η αλκαλική φωσφατάση έχει αρκετές ισομορφίες, όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση (*bone alkaline phosphatase / BAP* ή *BALP*), η οποία παράγεται από τους οστεοβλάστες και συνήθως αποτελεί το 40% της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης [βλ. Price C. P. (1993)]. Στην πραγματικότητα η *BAP* είναι ειδική για την ανίχνευση και την παρακολούθηση ασθενειών του οστού, που οδηγούν σε νέο σχηματισμό οστού, όπως οι οστικές μεταστάσεις που συνδέονται με διάφορους όγκους όπως μαστού [βλ. Kanakis et al. (2004)], προστάτη [βλ. Amico et al. (1991) και Wolff et al. (1998)] και πνεύμονα [βλ. Ebert et al. (2004)]. Επίσης η *BAP* έχει κάποια προγνωστική αξία σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις στους οποίους χορηγούνται διφωσφονικά (*biophosphonates*), ώστε υψηλά επίπεδα της *BAP* να υποδεικνύει σκελετικά συμβάματα [βλ. Brown et al. (2005) και Coleman et al. (2005)].

1.6 Σκοπός και πρόβλεψη της μελέτης

Ο σκοπός της μελέτης είναι να η αξιολόγηση της αύξησης της συγκέντρωσης ασβεστίου *Ca* και οστική αλκαλικής φωσφατάσης *BAP* στον ορό ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο ως προς την προγνωστική τους αξία για την ύπαρξη οστικών μεταστάσεων. Συλλέξαμε με αναδρομικό σχεδιασμό πληροφορίες από τους φακέλους του αρχείου ασθενών της Ογκολογικής μονάδας του νοσοκομείου Σωτηρία, διατηρώντας την κωδικοποίηση των

φακέλων χωρίς να εκτεθούν ονόματα ασθενών. Επιλέχθηκαν τυχαία 37 ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο μαστού. Επιθυμούσαμε στο δείγμα μας να περιλάβουμε και καρκίνο προστάτη, αλλά δυστυχώς δεν ήταν εφικτό διότι δεν υπήρχαν ασθενείς, καθώς το Σωτηρία είναι γενικό νοσοκομείο νοσημάτων θώρακος και το 80% των ογκολογικών ασθενών έχουν καρκίνο πνεύμονα. Η απόφαση να μη περιληφθεί μόνο ένα είδος καρκίνου στο δείγμα, οφείλεται στο γεγονός, που σχολιάστηκε προηγουμένως, ότι οι τρεις πιο συνήθεις πηγές των οστικών μεταστάσεων είναι οι συμπαγείς όγκοι του προστάτη, μαστού και πνεύμονα. Από τους 37 ασθενείς οι 18 είχαν διαγνωστεί επίσης με δευτεροπαθείς οστικές μεταστάσεις, ενώ οι υπόλοιποι 19 όχι. Η διάγνωση των οστικών μεταστάσεων έγινε με σπινθηρογράφημα οστών. Και 37 ασθενείς είχαν ακολουθήσει το ίδιο χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο σύμφωνα με το οποίο η χορήγηση της θεραπείας πραγματοποιούνταν κάθε 28 ημέρες. Συλλέξαμε από τους φακέλους, τις μετρήσεις του ολικού ασβεστίου και της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (SAP), σε 6 διαδοχικές επισκέψεις των ασθενών πριν από την χορήγηση της χημειοθεραπείας.

Δεν υπήρχε η δυνατότητα να καταγραφούν οι τιμές της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης (BAP), διότι η πρακτική του συγκεκριμένου βιοχημικού εργαστηρίου είναι η εξαγωγή αποτελεσμάτων για την ολική αλκαλική φωσφατάση. Εξ' αιτίας αυτού, αναμένουμε να μην έχουμε ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την προγνωστική αξία της αλκαλικής φωσφατάσης, όπως θα αναμέναμε να πάρουμε αν είχαμε στη διάθεσή μας μετρήσεις οστικής αλκαλικής φωσφατάσης.

Ένα ακόμη πρόβλημα που παρουσιάστηκε ήταν το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις βρίσκονταν σε θεραπεία με ζολενδρικό οξύ, το οποίο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του οστικού πόνου και της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας. Είναι νεότερης γενιάς διφωσφονικό και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα [βλ. Μαρκέτος (2006)]. Σαν συνέπεια αυτού, αναμένουμε να δυσκολέψει πολύ και ενδεχομένως να μην επιτευχθεί ορθά η αξιολόγηση της συγκέντρωσης ασβεστίου στο αίμα ως βιοχημικός δείκτης των οστικών μεταστάσεων.

Επίσης στο δείγμα παρουσιάστηκαν ελλείπουσες τιμές, κυρίως στις μετρήσεις του ασβεστίου, επειδή μερικές φορές το ολικό ασβέστιο δεν υπολογίζεται στη βιοχημική εξέταση του συγκεκριμένου εργαστηρίου. Λείπουν 5 παρατηρήσεις από τις 222 συνολικά για το ασβέστιο και 2 από τις 222 παρατηρήσεις για την αλκαλική φωσφατάση. Δεν υπήρξε ασθενής που να έχει αποχωρήσει, δηλαδή δεν παρουσιάστηκαν στο δείγμα *dropouts* τιμές. Οι

ελλείπουσες τιμές που εμφανίστηκαν ήταν μεμονωμένες και στα πλαίσια της συγκεκριμένης διατριβής θα θεωρήσουμε ότι είναι πλήρως τυχαίες.

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο αριθμός των πειραματικών μονάδων στο δείγμα δεν είναι μεγάλος και ενδεχομένως να αντιμετωπίσουμε πρόβλημα ως προς τη κανονικότητα των μεταβλητών.

1.7 Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας οστικών δεικτών

Χιλιάδες είναι τα άρθρα που έχουν δημοσιοποιηθεί για την ανάδειξη της προγνωστικής αξίας ποικίλων οστικών δεικτών. Η εκτίμηση της ειδικότητας και της ευαισθησίας μαζί με τις καμπύλες *ROC* είναι συνήθειες, ενώ οι συγκρίσεις των μέσων αποκρίσεων με παραμετρικά ή μη παραμετρικά τεστ υπερिशύουν των μεθόδων που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί. Ενδεικτικά αναφέρουμε κάποια δημοσιευμένα άρθρα από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές εκ των οποίων το άρθρο των Piedra et al. το 2003 μας εξέπληξε.

- Οι Lein et al. το 2007 προκειμένου να εξακριβώσουν τη χρησιμότητα των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων των οστικών δεικτών σε άντρες με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που βρίσκονται υπό τη θεραπεία διφωσφονικού οξέος, μελέτησαν 77 ασθενείς από τους οποίους 50 είχαν οστικές μεταστάσεις και 27 δεν είχαν. Ελήφθησαν μετρήσεις για τους ακόλουθους δείκτες: *tALP*, *bALP*, *NTx*, *CTx*, *PINP*, *ICTP* και *PSA* τη χρονική στιγμή έναρξης (*baseline*), 12^η, 24^η, 36^η, 48^η και 60^η εβδομάδα. Πραγματοποίησαν συγκρίσεις ανάμεσα σε ζεύγη μετρήσεων με έλεγχο *t-test* και χ^2 , όπως επίσης και καμπύλες *ROC* από τις οποίες έλαβαν τα εξής αποτελέσματα: 0.73 ± 0.066 για *tALP*, 0.73 ± 0.064 για *bALP*, 0.75 ± 0.064 για *PINP*, 0.70 ± 0.069 για *NTx*, 0.69 ± 0.080 για *PSA*, 0.65 ± 0.074 για *ICTP* και 0.56 ± 0.079 για *CTx*.
- Σε μία μελέτη των Löfman et al. το 2005 για τη συσχέτιση τεσσάρων κλασικών βιοχημικών δεικτών (*ALP*, *OC*, *OHP*, *Ca*) με την πυκνότητα σώματος *BMD* σε ποικίλα σκελετικά μέρη, παρακολούθησαν γυναίκες πριν και μετά το εμμηνόπαυσιακό στάδιο σε χρονική διάρκεια 5 ετών. Πραγματοποίησαν διασταυρούμενη ανάλυση (*cross-sectional*) και ανάλυση για διαχρονικά δεδομένα (*longitudinal data*). Επίσης χρησιμοποίησαν τη μη

παραμετρική ποσοστημοριακή μέθοδο (*rank-based fractile method*) για ανίχνευση των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες και τη μέθοδο του *Dixon* για έλεγχο έκτροπων παρατηρήσεων και εξαιρούμενων τιμών. Πραγματοποίησαν επίσης πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων ηλικιών χρησιμοποιώντας *one-way ANOVA* με διόρθωση *Bonferroni*. Ακόμη υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης του *Spearman* για τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών και τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών και τη σωματική πυκνότητα. Η μη γραμμική σχέση μεταξύ της ηλικίας, των δεικτών και της σωματικής πυκνότητας εξακριβώθηκε προσαρμόζοντας 3^{ου} βαθμού πολυώνυμο στην καμπύλη. Η προγνωστική αξία των δεικτών να προβλέπουν την οστική απώλεια μελετήθηκε με καμπύλες *ROC* και για τη σύγκριση μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε το εμβαδόν *AUC*. Διαφορετικά σημεία αποκοπής χρησιμοποιήθηκαν χωριστά για κάθε δείκτη. Και τέλος ελήφθη μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με τον δείκτη σωματικής μάζας και την ηλικία σαν ανεξάρτητες μεταβλητές που προέκυψε από το 50% του δείγματος με τυχαία δειγματοληψία και ελέγχθηκε η προσαρμογή του στο υπόλοιπο 50%.

- Μία πολύ περιεργή ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε μία μελέτη των *Piedra et al.* το 2003. Στην προσπάθειά τους να εκτιμήσουν την ευαισθησία και την ειδικότητα μιας ομάδας οστικών δεικτών ως διαγνωστικά τεστ των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Οι οστικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι *bAP*, *PINP*, *NTX*, *CTX*, *aCTX*, *bCTX*, *ICTP*. 67 άντρες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. 52 χωρίς οστικές μεταστάσεις και 15 με οστικές μεταστάσεις. Συγκρίσεις των μέσων πραγματοποιήθηκαν με τον έλεγχο *Mann-Whitney*, όπου για την αλκαλική φωσφατάση βρήκαν $p < 0.001$ με *median* στην ομάδα χωρίς οστικές μεταστάσεις 9.2 (1-26.8) και στην ομάδα με οστικές μεταστάσεις *median* 245.4 (17.8-477.7). Επίσης υπολόγισαν τις συσχετίσεις των οστικών δεικτών μεταξύ τους με συντελεστή *Spearman*. Και με κάποιο δικό τους τρόπο υπολόγισαν την ειδικότητα και την ευαισθησία βρίσκοντας πχ. στο δείκτη *PINP* 100% ειδικότητα και 100% ευαισθησία.
- Για να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία του *PET/CT*, *BS*, *ALP* σε ασθενείς που μόλις έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα, οι *Kim Y.W. et al.* το 2009 πραγματοποίησαν τις παραπάνω εξετάσεις σε 182 ασθενείς πριν ξεκινήσουν θεραπεία και ακολούθησε μία περίοδος παρακολούθησης 333 ημερών. Όσοι δεν εμφάνισαν οστικές μεταστάσεις

χαρακτηρίστηκαν χωρίς. Οπότε στη συνέχεια υπολογίστηκε η ειδικότητα, η ευαισθησία, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία και η συμφωνία μεταξύ των τριών συνδυασμών ανά δύο των οστικών δεικτών. Για να εκτιμήσουν την ανεξαρτησία των κατανομών των τριών δεικτών χρησιμοποίησαν το μέτρο συμφωνίας μεταξύ δύο παρατηρητών k (*kappa*) χρησιμοποιώντας τις τιμές άριστη αν $k > 0.61$, καλή για $0.31 < k < 0.60$ και φτωχή για $k < 0.30$. Τα ποσοστά ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων των τριών δεικτών συγκρίθηκαν με τον έλεγχο *Mc Nemar*. Και οι μέσες τιμές της ALP μεταξύ των δύο ομάδων (με ή χωρίς οστικές μεταστάσεις) συγκρίθηκαν με *t-test*.

1.8 Διάρθρωση της διπλωματικής

Καθώς στη συγκεκριμένη διατριβή διαχειριζόμαστε ένα πρόβλημα ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, στο κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται βασικές έννοιες και ορισμοί των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Επίσης αναφέρονται τα πεδία εφαρμογής τους, όπως επίσης τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαχρονικών σχεδιασμών. Εξετάζονται ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος, της ισχύος και η «θεραπεία» των ελλিপών δεδομένων σε διαχρονικά δεδομένα. Στο 3^ο κεφάλαιο παρουσιάζονται μέθοδοι ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για συνεχείς μεταβλητές απόκρισης και γίνεται μία σύντομη αναφορά στα στατιστικά προγράμματα και λογισμικά που βοηθούν στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις και τα συμπεράσματα που ελήφθησαν από την στατιστική ανάλυση, στην οποία εφαρμόζουμε πολυμεταβλητή ανάλυση *MANOVA* και ανάλυση γραμμικών μεικτών μοντέλων.

ΓΑΛΕΡΙΣΤΕΛΗΝΟ ΓΕΡΑΛΔ

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ

ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

2.1 Επαναλαμβανόμενες (*repeated*) μετρήσεις και η χρήση τους

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είναι παρατηρήσεις του ίδιου χαρακτηριστικού, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν αρκετές φορές [βλ. J. K. Lindsey (1999)].

Διαφορετική διατύπωση του όρου είναι ότι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αναφέρεται σε δεδομένα στα οποία η απόκριση κάθε πειραματικής μονάδας ή αντικειμένου παρατηρείται σε πολλαπλές περιπτώσεις ή κάτω από πολλαπλές συνθήκες [βλ. Diggle (1994)].

Επίσης ο όρος διαχρονικές παρατηρήσεις (*longitudinal data*) είναι γνωστός και χρησιμοποιείται για να περιγράψει παρατηρήσεις επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Συνήθως ο συγκεκριμένος όρος αναφέρεται σε παρατηρήσεις των οποίων οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις παράγονται στη διάρκεια του χρόνου [βλ. Davis (2002)].

Αυτό που διαχωρίζει αυτές τις παρατηρήσεις από τις παρατηρήσεις των παραδοσιακών στατιστικών μοντέλων είναι ότι:

- ♦ η ίδια μεταβλητή μετριέται στην ίδια πειραματική μονάδα περισσότερο από μία φορές και κατά συνέπεια οι αποκρίσεις δεν είναι ανεξάρτητες όπως στη συνήθη ανάλυση παλινδρόμησης και
- ♦ περισσότερες από μια πειραματικές μονάδες υπεισέρχονται στην ανάλυση και κατά συνέπεια οι αποκρίσεις δεν σχηματίζουν μία απλή χρονοσειρά.

Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαδραματίζονται πολύ συχνά σχεδόν σε όλα τα επιστημονικά πεδία στα οποία χρησιμοποιούνται στατιστικά μοντέλα. Μερικά συνήθη παραδείγματα όπου χρησιμοποιούνται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις είναι:

- * Στη γεωργία, η σοδειά διαφορετικών χωραφιών ανά διαφορετικά έτη.
- * Στη βιολογία, καμπύλες ανάπτυξης.
- * Στις επιχειρήσεις, μοντέλα επιβίωσης μικρών επιχειρήσεων.

- * Στο εμπόριο, παρατηρώντας την συμπεριφορά του καταναλωτικού δυναμικού για την ανάδειξη προϊόντων.
- * Στην εγκληματολογία, υποτροπή.
- * Στη δημογραφία, διαστήματα ανάμεσα σε διαδοχικές γεννήσεις μέσα στις οικογένειες.
- * Στην οικονομία, μοντέλα υπαλλήλων – ανέργων.
- * Στην εκπαίδευση, πρόοδος των μαθητών κάτω από ποικίλες μαθησιακές συνθήκες.
- * Στη μηχανική, ακολουθίες μηχανικών βλαβών και επισκευών.
- * Στη γεωγραφία, μετανάστευση ανάμεσα σε αστικά κέντρα.
- * Στη βιομηχανία, ποιοτικός έλεγχος σε παρτίδες παραγωγής.
- * Στην ασφάλεια, αναπτυσσόμενες συνάφειες ανάμεσα σε ασφαλιστήρια και απαιτήσεις για διαφορετικές εταιρίες.
- * Στις εργασιακές σχέσεις, συχνότητα ή διάρκεια απεργιών σε διαφορετικές εταιρίες.
- * Στην ιατρική, διαδοχικές περίοδοι ασθένειας και αποκατάσταση της υγείας κάτω από διαφορετικό θεραπευτικό καθεστώς.
- * Στη μετεωρολογία, μοντέλα βροχοπτώσεων στη διάρκεια του χρόνου σε διαφορετικές περιοχές.
- * Στην πολιτική, σύγκριση ιστορικού πολιτικών καθεστώτων.
- * Στην κοινωνιολογία, κοινωνική κινητικότητα.
- * Στα μέσα μεταφοράς, σειρά ατυχημάτων.
- * Στη ζωολογία, αλληλουχία των μοντέλων συμπεριφοράς όπως είναι το κελάηδισμα των πουλιών.

Όπως συμβαίνει συχνά στη στατιστική μπορεί να ισχύουν παρεμφερή μοντέλα σε διάφορα πεδία. Όπως θα δούμε οι δύο άξονες που ακολουθούν, παρέχουν τα εξής ενιαία θέματα:

1. Οι δύο τύποι στοχαστικής εξάρτησης ανάμεσα στις μετρήσεις της ίδιας παρατηρούμενης μονάδας:
 - Ομοιογένεια των αποκρίσεων σε μία μονάδα, η μόνη ανιχνεύσιμη εξαιτίας της ετερογένειας δια μέσου των μονάδων.
 - Αποστάσεις στον χρόνο ή στον χώρο ανάμεσα στις αποκρίσεις μίας μονάδας.
2. Οι τρεις βασικοί τύποι των αποκρίσεων που μπορούν να μετρηθούν:
 - Γενικώς συνεχή δεδομένα.
 - Κατηγορικά και αριθμήσιμα δεδομένα.
 - Δεδομένα επιβίωσης και διάρκειας.

2.2 Η παρατηρούμενη μονάδα

Το κύριο χαρακτηριστικό των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που τις διαχωρίζει περισσότερο είναι ότι περισσότερες από μια παρατηρήσεις της ίδιας μεταβλητής απόκρισης είναι διαθέσιμες σε κάθε παρατηρούμενη μονάδα ή υποκείμενο ή πειραματική μονάδα. Σε ένα σύνολο αποκρίσεων ορισμένων πειραματικών μονάδων αναμένουμε, όχι όμως πάντα, ότι οι αποκρίσεις τις ίδιας πειραματικής μονάδας είναι πιο κοντά από ότι με αυτές διαφορετικών μονάδων. Γι' αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίσουμε το πρόβλημα των στοχαστικών εξαρτώμενων παρατηρήσεων με κάποιο μοντέλο πολυμεταβλητής μεθόδου, το οποίο όμως διαφέρει από τις γενικές μεθόδους πολυμεταβλητής ανάλυσης που διορθώνει την αλληλεξάρτηση ανάμεσα σε διαφορετικούς τύπους μεταβλητών απόκρισης.

Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ίδιας μεταβλητής της ίδιας μονάδας μπορεί να είναι απαραίτητες για τους εξής λόγους:

- * Μπορεί να είναι ο μόνος τρόπος για να λάβουμε τις απαραίτητες μετρήσεις, όταν θέλουμε να μετρήσουμε το περιστατικό κάποιων φαινομένων.
- * Στην εκτίμηση μερικών αποκρίσεων, όπου για δεδομένες αρχικές συνθήκες μπορεί ή όχι να παραμείνουν σταθερές κατά τη διάρκεια ενός πειράματος. Όπως για παράδειγμα καμπύλες ανάπτυξης.
- * Όταν θέλουμε να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα κάποιας θεραπείας στη διάρκεια του χρόνου.
- * Όταν θέλουμε να συγκρίνουμε θεραπείες, όπου η μεταβλητότητα ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες είναι σημαντικός μη ελεγχόμενος παράγοντας. Για να αυξήσουμε την ακρίβεια συγκρίνουμε τις θεραπείες μέσα στην ίδια πειραματική μονάδα.
- * Όταν θέλουμε να μελετήσουμε τη συνολική επίδραση διαφορετικών διαδοχικών αγωγών π.χ. στη γεωργία στη μελέτη της αμειψισποράς.

Σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή διαχρονικά δεδομένα θα πρέπει να διαχειριστούμε τρία είδη συσχετίσεων ανάμεσα στις παρατηρήσεις. Ένα είδος δια μέσου των πειραματικών μονάδων (*between units*) και δύο μέσα στις πειραματικές μονάδες (*within units*).

1. Διαφορετικές πειραματικές μονάδες θεωρούμε ότι λαμβάνονται με τέτοιο τρόπο ώστε οι αποκρίσεις να είναι ανεξάρτητες.
2. Όλες οι αποκρίσεις σε μία συγκεκριμένη πειραματική μονάδα μπορεί να σχετίζονται περισσότερο από ότι αυτές σε διαφορετικές πειραματικές μονάδες. Κάποιο μέρος της μεταβλητότητας αυτής μπορεί να εξηγηθεί χρησιμοποιώντας συμμεταβλητές που περιγράφουν τις διαφορετικές πειραματικές μονάδες. Η μεταβλητότητα που παραμένει θα πρέπει να μοντελοποιηθεί σαν τυχαία (*stochastic*) εξάρτηση θετική ή αρνητική.
3. Όταν ο χρόνος ή ο χώρος υπεισέρχεται στον διαχωρισμό ανάμεσα στις παρατηρήσεις, τότε αναμένουμε παρατηρήσεις της ίδιας πειραματικής μονάδας που βρίσκονται πιο κοντά χρονικά να είναι περισσότερο συσχετισμένες από αυτές που βρίσκονται πιο μακριά. Θα πρέπει αυτή τη συσχέτιση να τη βάλουμε στο μοντέλο σαν δεύτερη τυχαία εξάρτηση θετική ή αρνητική [βλ. J. K. Lindsey (1999)].

2.3 Διαχρονικές μελέτες (*longitudinal studies*) και ο σχεδιασμός τους

Το χαρακτηριστικό που προσδιορίζει μια διαχρονική μελέτη είναι ότι η κάθε πειραματική μονάδα μετριέται επαναλαμβανόμενα στην πορεία του χρόνου. Οι διαχρονικές μελέτες έρχονται σε αντίθεση με τις διασταυρούμενες (*cross-sectional*) μελέτες, στις οποίες μετριέται μία μέτρηση για κάθε πειραματική μονάδα. Παρόλο που τυχαίνει πολλές φορές να απαντάμε το ίδιο ερώτημα και με τα δύο είδη μελετών, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των διαχρονικών μελετών έναντι των διασταυρούμενων είναι η ικανότητα τους να διαχωρίζουν την επίδραση της κοορτής (*cohort*) από την επίδραση του χρόνου (*age effects*) [βλ. Diggle et al. (1994)].

Οι παρατηρήσεις των διαχρονικών μελετών μπορούν να συλλεχθούν είτε προοπτικά ακολουθώντας τις πειραματικές μονάδες μπροστά στον χρόνο, όπως συμβαίνει σε κλινικές δοκιμές, μελέτες *panel* και *cohort*. Είτε αναδρομικά εξάγοντας πολλαπλές μετρήσεις σε κάθε πειραματική μονάδα από καταγεγραμμένα αρχεία του παρελθόντος, όπως συμβαίνει σε μελέτες *case-control*. Επειδή όμως η ποιότητα των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, όταν συλλέγονται αναδρομικά είναι κατώτερη, γι' αυτό συναντάμε πιο συχνά την προοπτική συλλογή διαχρονικών παρατηρήσεων [βλ. Goldfarb (1960)].

Δεν πρέπει να μπερδεύονται οι διαχρονικές μελέτες με μελέτες ανάλυσης επιβίωσης στις οποίες υπεισέρχεται ο χρόνος σαν μεταβλητή απόκρισης ως μονομεταβλητό μέτρο μιας θεραπείας.

Το χαρακτηριστικό που προσδιορίζει τις διαχρονικές μελέτες είναι επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις των πειραματικών μονάδων που δίνει τη δυνατότητα της απευθείας μελέτης των αλλαγών. Οι διαχρονικές παρατηρήσεις απαιτούν ειδικές στατιστικές μεθόδους, γιατί το σύνολο των παρατηρήσεων πάνω σε ένα αντικείμενο τείνουν να αυτοσυσχετίζονται. Αυτός ο συσχετισμός πρέπει να ληφθεί υπόψη για να είναι επιστημονικά έγκυρη η εξαγωγή συμπερασμάτων. Το θέμα της συσχέτισης είναι έντονο όταν καλούμαστε να αναλύσουμε χρονοσειρές. Η ανάλυση των διαχρονικών δεδομένων τείνει να είναι πιο απλή, γιατί συνήθως μπορούμε να θεωρήσουμε ανεξαρτησία ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες. Αξιοπίστα αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν αν δανειστούμε τη δύναμη που υπάρχει ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες. Επειδή η συνέπεια του προτύπου που θα ακολουθήσουμε δια μέσου των πειραματικών μονάδων είναι η βάση για ουσιαστικά συμπεράσματα. Γι' αυτό το λόγο η εξαγωγή των συμπερασμάτων των διαχρονικών μελετών μπορεί να είναι περισσότερο ισχυρά στην υπόθεση του μοντέλου από αυτά των χρονοσειρών, ειδικότερα στις υποθέσεις της φύσης της συσχέτισης.

Κοινωνιολόγοι και οικονομολόγοι συχνά αναφέρουν τις διαχρονικές μελέτες *panel studies* [βλ. Diggle et al. (1994)].

2.4 Πλεονεκτήματα Διαχρονικών μελετών (longitudinal studies)

Το κύριο πλεονέκτημα μια διαχρονικής μελέτης είναι η αποτελεσματικότητά της να μελετά οποιαδήποτε μεταβολή. Η διάκριση μεταξύ διασταυρούμενης και διαχρονικής διαδικασίας με την οποία εξάγονται συμπεράσματα γίνεται ξεκάθαρη αν ερμηνεύσουμε σε κάθε περίπτωση το μοντέλο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης χωρίς αλληλεπίδραση.

⇒ Στις διασταυρούμενες μελέτες όπου $n_i = 1$ εκφράζει το πλήθος των επαναλήψεων σε κάθε πειραματική μονάδα, περιοριζόμαστε στο μοντέλο:

$$y_{i1} = b_c x_{i1} + e_{i1}, i = 1, \dots, m \quad (2.1)$$

όπου b_c εκφράζει τη διαφορά του μέσου y μεταξύ δύο υποομάδων που διαφέρουν κατά μία μονάδα ως προς το x .

⇒ Στις διαχρονικές μελέτες το γραμμικό μοντέλο επεκτείνεται στην ακόλουθη μορφή:

$$y_{ij} = b_c x_{i1} + b_L (x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij}, j = 1, \dots, n_i; i = 1, \dots, m \quad (2.2)$$

[βλ. Ware et all (1990)]. Παρατηρούμε ότι όταν το $j=1$ τότε το μοντέλο (2.2) παίρνει την ίδια μορφή με το μοντέλο στην περίπτωση των διασταυρούμενων μελετών (2.1) και κατά συνέπεια η παράμετρος b_c έχει στην ίδια ερμηνεία. Εάν αφαιρέσουμε από την εξίσωση (2.2) την εξίσωση (2.1) τότε παίρνουμε την ακόλουθη μορφή:

$$(y_{ij} - y_{i1}) = b_L(x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij} - e_{i1}$$

στην οποία φαίνεται καθαρότερα η ερμηνεία της παραμέτρου b_L όπου εκφράζει την αναμενόμενη αλλαγή του y πάνω στον χρόνο όταν μεταβάλλεται το x κατά μία μονάδα σε μία συγκεκριμένη πειραματική μονάδα.

Στις *cross-sectional* μελέτες για να εκτιμήσουμε πως μεταβάλλονται οι πειραματικές μονάδες με τον χρόνο, πρέπει να γίνει η υπόθεση $b_c = b_L$, ενώ στις διαχρονικές μελέτες δεν είναι απαραίτητη αυτή η υπόθεση αφού μπορούμε να εκτιμήσουμε και τα δύο. Ακόμη και όταν ισχύει $b_c = b_L$ οι διαχρονικές μελέτες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη ισχύ από τις *cross-sectional* μελέτες. Η βάση με την οποία εξάγονται συμπεράσματα σχετικά την παράμετρο b_c είναι η σύγκριση των πειραματικών μονάδων με συγκεκριμένη τιμή του x με άλλες πειραματικές μονάδες με διαφορετική τιμή. Αντίθετα η παράμετρος b_L εκτιμάται συγκρίνοντας την απόκριση μίας πειραματικής μονάδας δύο χρονικών στιγμών, υποθέτοντας ότι το x αλλάζει με το χρόνο. Σε μία διαχρονική μελέτη κάθε πειραματική μονάδα μπορεί να θεωρηθεί ότι εξυπηρετεί το δικό της μηχανισμό. Για τα περισσότερα αποτελέσματα υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα δια μέσου των πειραματικών μονάδων οφειλόμενη στην επίδραση μη μετρήσιμων χαρακτηριστικών όπως είναι γενετική διαμόρφωση, περιβαλλοντική έκθεση, προσωπικές συνήθειες κ.τ.λ.. Αυτά τείνουν να εμμένουν στην πάροδο του χρόνου. Η επίδρασή τους δεν επηρεάζει την εκτίμηση του b_L , επισκιάζουν όμως την εκτίμηση του b_c .

Ένα ακόμη προσόν των διαχρονικών μελετών είναι η ικανότητά τους να διακρίνουν τον βαθμό μεταβολής του y στην πάροδο του χρόνου στη μία πειραματική μονάδα από την μεταβολή του y ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες. Αυτός ο διαχωρισμός της μεταβλητότητας του y είναι σημαντικός για τον εξής λόγο. Αρκετή στατιστική ανάλυση μπορεί να προκύψει από την εκτίμηση μη παρατηρούμενων ποσοτήτων. Π.χ. αν θέλουμε να εκτιμήσουμε μέσω του επιπέδου των CD4+ την ανοσοποιητική κατάσταση ενός ατόμου σε μια *cross-sectional* μελέτη θα πρέπει να την εξάγουμε από τις παρατηρήσεις των άλλων, για να υπερνικήσουμε το σχετικό σφάλμα των μετρήσεων. Όμως θεωρώντας ως εκτιμητή τη μέση τιμή των επιπέδων του CD4+ όλων των ατόμων αγνοούμε τα διαφορετικά επίπεδα

CD4+ που μπορεί να έχουν τα άτομα μεταξύ τους. Με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορούμε να δανειστούμε ισχύ για το άτομο που μας ενδιαφέρει από τις μετρήσεις του στην πάροδο του χρόνου, όπως επίσης και από τις μετρήσεις ανάμεσα στα άτομα. Εάν υπάρχει μικρή μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα τότε η εκτίμηση ενός ατόμου μπορεί να αφηθεί στις παρατηρήσεις των άλλων, όπως γίνεται στην περίπτωση των *cross-sectional* μελετών. Αν όμως η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα είναι μεγάλη, τότε ίσως προτιμήσουμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τις παρατηρήσεις του ατόμου. Χρησιμοποιώντας διαχρονικές παρατηρήσεις μπορούμε να αναγνωρίσουμε τις διαφορές που συμβαίνουν εκ φύσεως μέσα στα άτομα όταν θέλουμε να εκτιμήσουμε τρέχουσα τιμή ή να προβλέψουμε μία μελλοντική τιμή της μεταβλητής που μελετάμε [βλ. Diggle et al. (1994)].

Επομένως,

- * Ένα ισχυρό πλεονέκτημα των διαχρονικών μελετών είναι ότι μόνο με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορούμε να λάβουμε πληροφορία αναφορικά με το μοντέλο της μεταβολής σε κάθε πειραματική μονάδα (*individual patterns of change*).
- * Επίσης σε σχεδιασμούς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις πετυχαίνουμε μικρότερο μέγεθος δείγματος. Για παράδειγμα αν θέλουμε να μελετήσουμε την επίδραση μιας θεραπείας στη διάρκεια του χρόνου, είναι συχνά προτιμότερο να παρατηρήσουμε την ίδια πειραματική μονάδα επαναλαμβανόμενα από το να παρατηρήσουμε διαφορετικές πειραματικές μονάδες μία καθορισμένη χρονική στιγμή.
- * Ένα ακόμη πλεονέκτημα είναι ότι οι πειραματικές μονάδες εξυπηρετούν και δικούς τους ελέγχους, όπου η κάθε μεταβλητή απόκρισης μπορεί να μετρηθεί κάτω από δύο συνθήκες ελέγχου-πειράματος σε κάθε πειραματική μονάδα, όπως συμβαίνει στους *within-subjects* σχεδιασμούς, προσέχοντας την επίδραση που μεταφέρεται από μία πειραματική συνθήκη σε μία άλλη (*carryover effect*).
- * Επειδή η πηγές μεταβλητότητας ανάμεσα στα υποκείμενα μπορούν να αφαιρεθούν από τα πειραματικά σφάλματα, οι διαχρονικοί σχεδιασμοί συχνά παρέχουν περισσότερο αξιόπιστους εκτιμητές από ότι οι αντίστοιχοι *cross-sectional* σχεδιασμοί.
- * Τέλος, η συλλογή των δεδομένων μπορεί να είναι περισσότερο αξιόπιστη όταν το ίδιο υποκείμενο παρακολουθείται επανειλημμένα, από ότι στις διασταυρούμενες μελέτες [βλ. Davis (2002)].

2.5 Μειονεκτήματα Διαχρονικών μελετών (longitudinal studies)

Υπάρχουν δύο σημαντικές δυσκολίες στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

- * Η ανάλυση περιπλέκεται από την εξάρτηση που υπάρχει μεταξύ των επαναλαμβανόμενων παρατηρήσεων στο ίδιο υποκείμενο.
- * Πολύ συχνά οι ερευνητές δε μπορούν να ελέγξουν τις συνθήκες στις οποίες λαμβάνονται οι μετρήσεις, με αποτέλεσμα οι παρατηρήσεις να είναι πολλές φορές μη ισοσταθμισμένες (*unbalanced*) ή ελλιπείς [βλ. Davis (2002)].

2.6 Προσέγγιση της ανάλυσης διαχρονικών παρατηρήσεων

Με μία παρατήρηση σε κάθε πειραματική μονάδα δεν έχουμε άλλη επιλογή από το να μοντελοποιήσουμε τον μέσο πληθυσμιακό y που ονομάζεται μέσο περιθώρια απόκριση (*marginal mean response*). Με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορούμε να πάρουμε αρκετές διαφορετικές προσεγγίσεις της ανάλυσης. Μία απλή και συχνά αποτελεσματική στρατηγική είναι:

- 1^ο μείωση των επαναλαμβανόμενων τιμών συνοψίζοντας σε μία ή δύο.
- 2^ο ανάλυση κάθε συνοπτικής μεταβλητής απόκρισης σαν μία συνάρτηση των συμμεταβλητών \bar{x}_i .

Αυτή η προσέγγιση των διαχρονικών παρατηρήσεων χρησιμοποιείται τουλάχιστον από την εποχή του Wishart (1938) και αυτού του είδους η ανάλυση ονομάζεται ανάλυση δύο σταδίων (*two stage*) ή ανάλυση παραγομένων μεταβλητών (*derived variable analysis*). Αυτό το είδος ανάλυσης έχει σωστή εφαρμογή μόνο όταν η επεξηγηματική μεταβλητή δεν μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου.

Αντί να μειώσουμε τις επαναλαμβανόμενες αποκρίσεις, μπορούμε να μοντελοποιήσουμε ξεχωριστά κάθε παρατήρηση y_{ij} καθορίζοντάς την από τα x_{ij} . Τρεις σαφείς στρατηγικές είναι οι ακόλουθες:

- Η πρώτη είναι να μοντελοποιήσουμε τον περιθώριο μέσο (*marginal mean*) σαν να είχαμε *cross-sectional* μελέτη. Εφόσον πιθανότατα οι επαναλαμβανόμενες τιμές δε θα είναι ανεξάρτητες, θα πρέπει να ληφθούν ορισμένες υποθέσεις σχετικά με τη μορφή της συσχέτισης. Για παράδειγμα στο γραμμικό μοντέλο θα πρέπει να υποθέσουμε ότι

$E(\bar{y}_i) = \bar{x}_i \vec{\beta}$ και $Var(\bar{y}_i) = V_i(\vec{\alpha})$ όπου $\vec{\beta}$ και $\vec{\alpha}$ θα πρέπει να εκτιμηθούν. Η προσέγγιση του μοντέλου περιθωρίου έχει το πλεονέκτημα της ξεχωριστής μοντελοποίησης της μέσης τιμής και της συνδιακύμανσης. Μερικές φορές όπως θα δούμε παρακάτω μπορεί να γίνει σωστή εκτίμηση του $\vec{\beta}$ ακόμη κι αν υποθεθεί λανθασμένη μορφή της $V(\vec{\alpha})$.

- Μία δεύτερη προσέγγιση είναι το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (*random effects model*), υποθέτοντας ότι η συσχέτιση αυξάνεται ανάμεσα στις επαναλαμβανόμενες αποκρίσεις επειδή οι συντελεστές παλινδρόμησης ποικίλλουν ανάμεσα στα άτομα. Σε αυτή την περίπτωση για συγκεκριμένους συντελεστές $\vec{\beta}_i$ σε κάθε πειραματική μονάδα μοντελοποιούμε την υπό συνθήκη αναμενόμενη τιμή του y_{ij} ως εξής:

$$E(y_{ij} \mid \vec{\beta}_i) = \bar{x}_{ij}' \vec{\beta}_i$$

Επειδή έχουμε πολύ λίγες παρατηρήσεις σε μία πειραματική μονάδα για να εκτιμήσουμε και τα αντίστοιχα $\vec{\beta}_i$ υποθέτουμε ότι είναι ανεξάρτητες πραγματοποιήσεις από κάποια κατανομή με μέση τιμή $\vec{\beta}$. Εάν γράψουμε $\vec{\beta}_i = \vec{\beta} + \vec{u}_i$ όπου $\vec{\beta}$ είναι σταθερή και \vec{u}_i είναι μία τυχαία μεταβλητή με μέση τιμή 0, τότε η βασική υπόθεση ετερογένειας μπορεί να επαναπροσδιοριστεί ως προς τους όρους των μεταβλητών \vec{u}_i . Αυτό συμβαίνει γιατί τα \vec{u}_i εκπροσωπούν μη παρατηρούμενους παράγοντες οι οποίοι είναι κοινοί σε όλες τις αποκρίσεις μίας πειραματικής μονάδας, αλλά διαφέρουν ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες και γι' αυτό προκαλείται η συσχέτιση. Τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων είναι πολύ χρήσιμα, όταν μας ενδιαφέρει εξαγωγή συμπερασμάτων γύρω από τα υποκείμενα.

- Μια τρίτη προσέγγιση είναι τα μεταβατικά μοντέλα (*transition model*) [βλ. Ware et al. (1988)], όπου εστιάζουν στην υπό συνθήκη αναμενόμενη τιμή του y_{ij} λαμβάνοντας υπ' όψιν προηγούμενα αποτελέσματα $y_{i,j-1}, \dots, y_{i1}$.

Σε κάθε μία από τις τρεις προσεγγίσεις μοντελοποιούμε ταυτόχρονα την εξάρτηση της μεταβλητής απόκρισης από τις επεξηγηματικές μεταβλητές και την αυτοσυσχέτιση μεταξύ των αποκρίσεων. Ενώ σε διασταυρούμενες παρατηρήσεις μόνο η εξάρτηση του y από το x πρέπει να καθοριστεί, δεν υπάρχει συσχέτιση. Στις διαχρονικές παρατηρήσεις υπάρχουν δύο συνέπειες για την περίπτωση που αγνοήσουμε τη συσχέτιση ενώ αυτή υπάρχει:

1. Λανθασμένα αποτελέσματα σχετικά με τους συντελεστές παλινδρόμησης $\vec{\beta}$.
2. Οι εκτιμήσεις των $\vec{\beta}$, είναι λιγότερο ακριβείς από ότι θα μπορούσαν να είναι.

Τα προβλήματα της ανάλυσης των διαχρονικών παρατηρήσεων διαμερίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Σε αυτά όπου το επιστημονικό ενδιαφέρον βρίσκεται γύρω από την παλινδρόμηση των y γύρω από τα x και ο αριθμός των πειραματικών μονάδων (m) είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από το πλήθος (n) των παρατηρήσεων σε κάθε υποκείμενο.
2. Σε προβλήματα όπου η συσχέτιση αποτελεί το κύριο ενδιαφέρον ή όπου το m είναι πολύ μικρό.

2.7 Σχεδιασμός

Όπως είδαμε το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των διαχρονικών μελετών είναι η ικανότητά τους να διακρίνει την διασταυρούμενη και διαχρονική σχέση μεταξύ των επεξηγηματικών μεταβλητών και των μεταβλητών απόκρισης. Το τίμημα αυτού του πλεονεκτήματος είναι το δυνητικό υψηλό κόστος που επιβάλλεται με την επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία των πειραματικών μονάδων. Γι' αυτό στο στάδιο του σχεδιασμού ζυγίζουμε τη δυνητική μεροληψία στις εκτιμήσεις των *cross-sectional* μελετών με το κόστος μεν της επαναλαμβανόμενης δειγματοληψίας των διαχρονικών μελετών, αλλά και την αύξηση δε της ακρίβειας των αποτελεσμάτων και αποφασίζουμε, ποια από τις δύο μεθόδους θα ακολουθήσουμε.

2.7.1 Μεροληψία

Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, η σχέση που προκύπτει μεταξύ των επεξηγηματικών μεταβλητών και της μεταβλητής απόκρισης να είναι διαφορετική στις *cross-sectional* μελέτες από ότι στις διαχρονικές μελέτες.

Ας θεωρήσουμε μια μεταβλητή απόκρισης η οποία μεταβάλλεται με το χρόνο και ποικίλει ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες, όπως μπορεί να συμβαίνει με την ηλικία, την πίεση του αίματος, το βάρος κ.λ.π. Ας ξεκινήσουμε θεωρώντας το μοντέλο της μορφής:

$$y_{ij} = \beta_o + \beta x_{ij} + e_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n \quad (2.3)$$

το οποίο μπορούμε να γράψουμε στην ακόλουθη μορφή:

$$y_{ij} = \beta_o + \beta x_{i1} + \beta(x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$$

όπου όπως βλέπουμε η *cross-sectional* επίδραση της x_{i1} είναι ίδια με τη διαχρονική επίδραση της διαφοράς $x_{ij} - x_{i1}$. Η συγκεκριμένη υπόθεση είναι μάλλον ισχυρή και είναι καταδικασμένη σε αποτυχία σε πολλές μελέτες. Το μοντέλο μπορεί να τροποποιηθεί επιτρέποντας σε κάθε πειραματική μονάδα δικού της σταθερού όρου (*intercept*), το οποίο μπορεί να γίνει με αντικατάσταση της ποσότητας $\beta_o + \beta x_{i1}$ με την ποσότητα β_{oi} , επομένως παίρνουμε το ακόλουθο μοντέλο:

$$y_{ij} = \beta_{oi} + \beta(x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij} \quad (2.4)$$

Και οι δύο εξισώσεις (2.3) και (2.4) αντιπροσωπεύουν ακραίες περιπτώσεις για την μοντελοποίηση της *cross-sectional* διακύμανσης της μεταβλητής απόκρισης στην χρονική στιγμή 0. Μία ενδιαμέση περίπτωση από τις δύο προηγούμενες και ίσως πιο αποτελεσματική είναι να θεωρήσουμε το μοντέλο της μορφής:

$$y_{ij} = \beta_o + b_c x_{i1} + b_L (x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n \quad (2.5)$$

όπου περιλαμβάνει την x_{i1} με ξεχωριστό συντελεστή b_c και επιτρέπει την εκτίμηση της διασταυρούμενης αλλά και της διαχρονικής επίδρασης ξεχωριστά. Επίσης μπορούμε με αυτό το μοντέλο να ελέγξουμε την υπόθεση $b_c = b_L$ για να δούμε αν η διασταυρούμενη και η διαχρονική επίδραση κάποιας μεταβλητής είναι ίδια. Έτσι μπορούμε να ελέγξουμε αν μία μεταβλητή είναι απαραίτητη ή η απουσία δείχνει μεροληψία στην εκτίμηση της αληθινής διαχρονικής επίδρασης.

Για τον έλεγχο της μεροληψίας του εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων του β στο μοντέλο (2.3) παίρνουμε την εκτίμηση:

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x})(y_{ij} - \bar{y})}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x})^2}$$

όπου $\bar{x} = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n x_{ij}$ και $\bar{y} = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n y_{ij}$. Ενώ στην περίπτωση που έχουμε το μοντέλο

(2.5) τότε έχουμε:

$$E(\hat{\beta}) = b_L + \frac{\sum_{i=1}^m n(x_{i1} - \bar{x}_i)(\bar{x}_i - \bar{x})}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x})^2} (b_c - b_L)$$

όπου $\bar{x}_i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{ij}$ και $\bar{x}_1 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_{i1}$. Γι' αυτό η διασταυρούμενη εκτίμηση $\hat{\beta}$, όπου υποθέσαμε ότι $b_C = b_L$ είναι μεροληπτικός εκτιμητής του b_L και αμερόληπτος μόνο στην περίπτωση που ισχύει η ισότητα $b_C = b_L$, ή οι μεταβλητές $\{x_{i1}\}$ και $\{\bar{x}_i\}$ είναι ορθογώνιες μεταξύ τους. Το τελευταίο επιτυγχάνεται αν η διαφορά $x_{ij} - x_{i1} = \Delta_j$ είναι ανεξάρτητη του i , δηλαδή εάν οι αποστάσεις της ίδιας πειραματικής μονάδας ανάμεσα σε δύο αλληλοδιαδοχικές μετρήσεις είναι ίδιες για όλα τις πειραματικές μονάδες. Επομένως όταν έχουμε μεταβλητές που μεταβάλλονται με το χρόνο και διαφέρουν ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες τη χρονική στιγμή μηδέν, τότε το σωστό είναι να χρησιμοποιούμε μοντέλο της μορφής (2.5) αντί του (2.3), το οποίο διαχωρίζει τη διαχρονική επίδραση που περιγράφει τις αλλαγές ατομικά, από τη διασταυρούμενη επίδραση όπου η σύγκριση του y δημιουργείται μεταξύ υποκειμένων με διαφορετικά x .

2.7.2 Επάρκεια

Όπως αναφέραμε προηγουμένως ακόμη και όταν ισχύει $b_C = b_L$ οι διαχρονικές μελέτες τείνουν να έχουν περισσότερη ισχύ. Υποθέτοντας το μοντέλο (2.3) η διακύμανση του \hat{b}_C όπου χρησιμοποιεί τις παρατηρήσεις μόνο από την πρώτη μέτρηση είναι:

$$\text{Var}(\hat{b}_C) = \frac{\sigma^2}{\sum_{i=1}^m (x_{i1} - \bar{x}_1)^2}$$

όπου $\sigma^2 = \text{Var}(e_{ij})$. Από την άλλη μεριά όμως η διακύμανση του \hat{b}_L όπου χρησιμοποιήθηκαν όλες οι παρατηρήσεις είναι:

$$\text{Var}(b_L) = \frac{\sigma^2}{\sum_{i=1}^m (X_i' R_i^{-1} X_i)}$$

όπου R_i είναι ο $n_i \times n_i$ πίνακας συσχέτισης των $\bar{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})'$ και $X_i' = \begin{pmatrix} 1 & 1 \dots & 1 \\ x_{i1} & x_{i2} \dots & x_{in_i} \end{pmatrix}$.

Για να δούμε πόση πληροφορία μπορούμε να εκμαιεύσουμε από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε κάθε πειραματική μονάδα ακόμη και στην περίπτωση όπου $b_C = b_L$

συγκρίνοντας τις αντίστοιχες διακυμάνσεις των εκτιμητών \hat{b}_L & \hat{b}_C χρησιμοποιούμε σαν ειδικό μέτρο της επάρκειας το:

$$e = \frac{\text{Var}(\hat{b}_L)}{\text{Var}(\hat{b}_C)}$$

- Όσο μικρότερη είναι η τιμή του e τόσο περισσότερη πληροφορία κερδίζουμε από τις παραπάνω παρατηρήσεις σε κάθε πειραματική μονάδα.
- Η τιμή του e εξαρτάται από την δομή που έχει στην πραγματικότητα ο πίνακας συσχέτισης.

Ας εξετάσουμε δύο πίνακες συσχέτισης που εμφανίζονται συχνά στις διαχρονικές μελέτες. Για απλότητα θεωρούμε ότι $n_i = n$ για όλα τα i .

- ▷ Όταν ο πίνακας συσχέτισης είναι ομοιόμορφος και έχει τη μορφή $R_{jk} = \begin{cases} 1, & j = k \\ \rho, & j \neq k \end{cases}$, τότε το e υπολογίζεται από τον τύπο:

$$e = \frac{(1 + (n-1)\rho)(1 - \rho)}{n(1 + \delta)(1 - \rho + \frac{n\rho\delta}{1 + \delta})}$$

όπου δ ισούται με τη μέση διακύμανση των x εντός του υποκειμένου προς την διακύμανση του x μεταξύ των υποκειμένων στην αρχική μέτρηση, δηλαδή:

$$\delta = \frac{\frac{1}{m(n-1)} \sum_{i,j} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2}{\frac{1}{m-1} \sum_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2}$$

- ▷ Όταν ο πίνακας συσχέτισης έχει τη μορφή $R_{jk} = \rho^{|j-k|}$, όπου είναι η δομή συσχέτισης 1^{ης} τάξης αυτό-παλινδρόμηση (*autoregressive*), η συνάρτηση του e παίρνει τη μορφή:

$$e = \frac{1 - \rho^2}{(1 - \rho)(n - (n-2)\rho) + \frac{\delta\gamma}{n+1}}$$

όπου $\gamma = n(n+1) - 2(n-3)(n+1)\rho + (n-3)(n-2)\rho^2$.

- Και στις δύο παραπάνω δομές, όταν το δ δεν είναι μικρό και η κοινή συσχέτιση ρ δεν είναι μεγάλη κερδίζουμε περισσότερα από τη διεξαγωγή διαχρονικών μελετών, ακόμη και όταν οι επαναλήψεις των μετρήσεων είναι δύο.

- Επίσης και στις δύο περιπτώσεις παρατηρούμε ότι η συνάρτηση του e είναι φθίνουσα ως προς το δ . Επομένως μπορούμε να έχουμε πιο επαρκή (δηλαδή λιγότερο μεταβλητό) εκτιμητή του β αυξάνοντας τη διακύμανση εντός της πειραματικής μονάδας του x , όταν αυτό είναι εφικτό. Για να μπορέσουμε να το καταλάβουμε ας δούμε ένα παράδειγμα. Ας υποθέσουμε ότι η μεταβλητή x_{ij} αντιστοιχεί στην ηλικία κάποιου ατόμου i στην επίσκεψη j , έτσι ώστε το β να αντιπροσωπεύει το χρονικό ρυθμό μεταβολής (*time rate of change*) της μεταβλητής απόκρισης. Τότε για τρεις παρατηρήσεις σε κάθε άτομο δεδομένου ότι οι υπόλοιποι παράγοντες είναι ίσοι είναι καλύτερα να ρυθμίσουμε τις επισκέψεις στα χρόνια 0,1 και 3 παρά στα χρόνια 0,1 και 2, γιατί η διακύμανση εντός των υποκειμένων είναι μεγαλύτερη στην πρώτη περίπτωση από ότι στην δεύτερη [βλ. Diggle et al. (1994)].

2.7.3 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Ένα σημαντικό ζήτημα στο σχεδιασμό μίας μελέτης είναι ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος που απαιτείται για να ανιχνευθεί η επίδραση ενός δεδομένου μεγέθους με συγκεκριμένη ισχύ ή για να εκτιμηθεί η ισχύς με την οποία η επίδραση ενός συγκεκριμένου μεγέθους ανιχνεύεται για συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος. Το ζήτημα του υπολογισμού του μεγέθους δείγματος έχει αναπτυχθεί αρκετά στις *cross-sectional* μελέτες. Αντίθετα στις διαχρονικές μελέτες δεν έχει τόσο μεγάλη ανάπτυξη εξαιτίας της πολυπλοκότητας που δημιουργεί τόσο η συσχέτιση των επαναλαμβανόμενων παρατηρήσεων σε κάθε πειραματική μονάδα, όσο και το γεγονός ότι απαιτούνται να καθοριστούν περισσότερες υποθέσεις και παράμετροι [βλ. Davis (2002)].

Για το σκοπό αυτό θα πρέπει να καθορίζονται από την αρχή οι ακόλουθες ποσότητες:

- ❖ **Το σφάλμα τύπου I (α):** Δηλώνει στην ανάλυση της μελέτης την πιθανότητα να απορρίψουμε λανθασμένα την μηδενική υπόθεση H_0 , δηλαδή θα αντιστοιχεί στην πιθανότητα της δηλωμένης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στην ομάδα θεραπείας και ομάδα ελέγχου όταν η θεραπεία είναι κατώτερη. Συνήθως επιλέγουμε τη τιμή του α ίση με 0.05.
- ❖ **Η μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά που μπορεί να ανιχνευθεί (d):** Οι ερευνητές θέλουν χαρακτηριστικά να απορρίψουν την μηδενική υπόθεση H_0 με μεγάλη

πιθανότητα όταν η ενδιαφερόμενη παράμετρος αποκλίνει από την τιμή της κάτω από την μηδενική υπόθεση κατά μία συγκεκριμένη ποσότητα d η οποία πρέπει να είναι στατιστικά σημαντική. Αυτή η ποσότητα ονομάζεται η μικρότερη σημαντική διαφορά.

- ❖ **Ισχύς (P):** Η ισχύς του στατιστικού τεστ ονομάζεται η πιθανότητα όπου στην ανάλυση της μελέτης απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση ορθά. Φυσικά αυτό εξαρτάται από το πόσο λανθασμένη είναι η μηδενική υπόθεση. Όσο η ισχύ προσεγγίζει την τιμή του σφάλματος τύπου I (α), τόσο η απόκλιση από την μηδενική υπόθεση προσεγγίζει το μηδέν. Μια χαρακτηριστική απαίτηση είναι ότι η ισχύ πρέπει να είναι τουλάχιστον 0.9 όταν η απόκλιση από τη μηδενική υπόθεση είναι το λιγότερο d , η μικρότερη σημαντική διαφορά.
- ❖ **Μετρήσιμη διακύμανση σ^2 :** Για συνεχείς μεταβλητές απόκρισης y_{ij} η ποσότητα $\sigma^2 = Var(y_{ij})$ μετράει την ανεπιθύμητη μεταβλητότητα της απόκρισης. Η τιμή της σ^2 μερικές φορές είναι γνωστή σε λογικές προσεγγίσεις είτε από πιλοτικές μελέτες, είτε από αναφορές παρόμοιων μελετών σε προηγούμενη βιβλιογραφία. Διαφορετικά ο στατιστικός πρέπει να εκμαιεύσει από τον ερευνητή μια ευλογοφανή εικασία σχετικά με τη τιμή της.
- ❖ **Ο αριθμός των επαναλήψεων (n) σε κάθε πειραματική μονάδα:** Θα πρέπει να οριστεί ο αριθμός των επαναλήψεων (n) είτε με λογική εξέταση των αποκρίσεων και του κόστους της μελέτης, είτε ισορροπώντας τον αριθμό των επαναλήψεων με το μέγεθος του δείγματος.
- ❖ **Συσχετισμός ανάμεσα στις επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις:** Η δομή της συσχέτισης ανάμεσα στις επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις μπορεί να εκτιμηθεί από προηγούμενες μελέτες. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό θα πρέπει κι εδώ να κάνουμε μία λογική εικασία σχετικά με τη δομή.

Ενδεικτικά μπορούμε να δούμε ορισμένες βασικές περιπτώσεις σχεδιασμού διαχρονικών μελετών ως προς τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος για συνεχείς ή δίτιμες μεταβλητές απόκρισης αντίστοιχα.

➤ Συνεχείς μεταβλητές απόκρισης

- Έστω ότι θέλουμε να συγκρίνουμε δύο ομάδων A και B, όπου και οι δύο ομάδες έχουν τον ίδιο αριθμό πειραματικών μονάδων m και η κάθε πειραματική μονάδα έχει τον ίδιο αριθμό επαναλήψεων n . Όπου η μεταβλητή απόκρισης εξαρτάται από μία επεξηγηματική μεταβλητή με τα αντίστοιχα μοντέλα στην ομάδα A και ομάδα B $y_{ij} = \beta_{oA} + \beta_{1A}x_{ij} + e_{ij}$ και $y_{ij} = \beta_{oB} + \beta_{1B}x_{ij} + e_{ij}$, $j = 1, \dots, n; i = 1, \dots, m$. Υποθέτουμε ότι

$Var(e_{ij}) = \sigma^2$ και $Corr(y_{ij}, y_{ik}) = \rho, \forall j \neq k$. Επίσης υποθέτουμε ότι κάθε πειραματική μονάδα έχει το ίδιο σύνολο εξηγηματικών μεταβλητών έτσι ώστε $x_{ij} = x_j$. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων x_j είναι η διάρκεια μεταξύ της 1^{ης} και j-οστής επανάληψης στην οποία περίπτωση τα β_{1A} και β_{1B} δηλώνουν το ποσοστό της μεταβολής του y για τις δύο ομάδες αντιστοίχως.

Επομένως,

$$m = \frac{2(z_a + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 - \rho)}{ns_x^2 d^2}$$

όπου z_p το p-οστομόριο της κανονικής κατανομής, $d = \beta_{1B} - \beta_{1A}$ η στατιστικά σημαντική διαφορά που μας ενδιαφέρει, $\beta = 1 - P$ όπου P η ισχύ του στατιστικού τεστ και $s_x^2 = \frac{1}{n} \sum_j (x_j - \bar{x})^2$ η διακύμανση των x_j εντός της πειραματικής μονάδας (*within-subject*). Για συγκεκριμένο σ^2 παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η συσχέτιση ρ τόσο μειώνεται το μέγεθος του δείγματος.

- Στην περίπτωση που έχουμε να εκτιμήσουμε τη μέση χρονική διαφορά των αποκρίσεων μεταξύ των δύο ομάδων, το κατάλληλο στατιστικό μοντέλο έχει τη μορφή $y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x + e_{ij}, j = 1, \dots, n; i = 1, \dots, 2m$, όπου x είναι μία δείκτρια μεταβλητή ανάθεσης θεραπείας. Αν d είναι η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αποκρίσεων των δύο ομάδων, ο αριθμός των πειραματικών μονάδων που απαιτείται για κάθε ομάδα είναι:

$$m = \frac{2(z_a + z_\beta)^2 \sigma^2 (1 + (n-1)\rho)}{nd^2} = \frac{2(z_a + z_\beta)^2 (1 + (n-1)\rho)}{n\Delta^2}$$

όπου $\Delta = d/\sigma$ είναι η μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά της τυπικής απόκλισης των πειραματικών μονάδων. Για συγκεκριμένο σ^2 παρατηρούμε ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση το μέγεθος του δείγματος αυξάνεται με την αύξηση της συσχέτισης ρ [βλ. Diggle et all (1994)].

- Για περισσότερες πληροφορίες πάνω στον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος των διαχρονικών μελετών όταν η μεταβλητή απόκρισης σε κάθε χρονική στιγμή ακολουθεί την κανονική κατανομή, μπορούμε να ανατρέξουμε στην ακόλουθη

βιβλιογραφία: Bloch (1986), Lui and Cumberland (1992), Vonesh and Schork (1986), Rochon (1991), Muller and Barton (1989), Muller et all (1992), Lindsey (2001).

➤ Δίτιμες μεταβλητές απόκρισης

- Θεωρώντας την περίπτωση των δύο ομάδων A, B με ίσο αριθμό πειραματικών μονάδων σε κάθε ομάδα και ίσο αριθμό επαναλήψεων σε κάθε πειραματική μονάδα

και υποθέτοντας ότι $\Pr(y_{ij} = 1) = \begin{cases} p_A, & \text{για την ομάδα A} \\ p_B, & \text{για την ομάδα B} \end{cases} \quad j = 1, \dots, n; i = 1, \dots, m$ με d τη

μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πιθανοτήτων αποκρίσεως της ομάδας A και B και $\text{Corr}(y_{ij}, y_{ik}) = \rho, \forall j \neq k$, τότε ο αριθμός των πειραματικών μονάδων που απαιτείται για κάθε ομάδα είναι:

$$m = \frac{[z_\alpha \sqrt{2\bar{p}\bar{q}(1+(n-1)\rho)} + z_\beta \sqrt{(1+(n-1)\rho)(p_A q_A + p_B q_B)}]^2}{nd^2}$$

όπου $\bar{p} = \frac{p_A + p_B}{2}$ και $\bar{q} = 1 - \bar{p}$. Παρατηρούμε για συγκεκριμένο σ^2 ότι όσο αυξάνεται η συσχέτιση ρ τόσο αυξάνεται το μέγεθος του δείγματος [βλ. Diggle et all (1994)].

- Για περισσότερες πληροφορίες πάνω στον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος των διαχρονικών μελετών όταν η μεταβλητή απόκρισης σε κάθε χρονική στιγμή είναι δίτιμη, μπορούμε να ανατρέξουμε στην ακόλουθη βιβλιογραφία: Lui (1991), Shoukri and Martin (1992), Lee and Dubin(1994), Rochon (1989), Lipsitz and Fitzmaurice (1994).

Παρατήρηση: Πολύ συχνά όμως προκύπτουν διαφορετικά σχεδιαστικά ζητήματα. Όπως π.χ. σε κάθε πειραματική μονάδα να δίνεται μια σειρά από διαφορετικές θεραπείες, όπου η διάταξη της έκθεσης της θεραπείας ποικίλει ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες (*within-subject* ή αλλιώς *cross-over* σχεδιασμοί), οπότε θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν τη μεταφερόμενη επίδραση (*carry-over effect*) μέσω της οποίας η ανταπόκριση στη θεραπεία που δίνεται μπορεί να περιλαμβάνει την εξάρτηση των καταλοίπων από την προηγούμενη θεραπεία. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με *crossover* σχεδιασμούς μπορούμε να κοιτάξουμε στις αρχικές αναφορές που έγιναν από τον Williams (1949) και τον Patterson (1951) ή εξελιγμένες αναφορές που έγιναν αργότερα από τους Hedayat and Afsarinejad (1975, 1978), Afsarinejad (1983) και Bishop and Jones (1984). Επίσης στα βιβλία των Jones and Kenward (1989) και του Senn (1992) αναφέρονται γενικές οδηγίες και ανάλυση των

cross-over μελετών. Επίσης προσεγγίσεις της εκτίμησης του μεγέθους δείγματος ή της ισχύος βασισμένες στην επέκταση της μεθοδολογίας των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις βρίσκονται στους Liu and Liang (1997), Shih (1997), Rochon (1998) and Pan (2001b).

2.8 Ελλιπή δεδομένα (*missing data*)

Σε μελέτες που λαμβάνονται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις παρουσιάζεται πάρα πολύ συχνά το φαινόμενο να μην έχουν παρατηρηθεί όλες οι προκαθορισμένες μετρήσεις σε μία ή περισσότερες πειραματικές μονάδες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν τέτοιου είδους πρόβλημα πριν διαλέξουμε κατάλληλη μέθοδο για ανάλυση. Οι Little and Rubin (1987) και Schafer (1997) προσφέρουν αναλυτικές λύσεις του προβλήματος των ελλιπών δεδομένων. Οι Laird (1988), Gornbein et al. (1992), Heyting et al. (1992), Little (1995) και Kenward and Molenbergs (1999) κάνουν ανασκόπηση στη βιβλιογραφία εστιάζοντας την προσοχή σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

2.8.1 Ταξινόμηση των ελλιπών παρατηρήσεων

Στις διαχρονικές παρατηρήσεις εμφανίζονται ελλείπουσες τιμές όταν μια ή περισσότερες από την ακολουθία των μετρήσεων των πειραματικών μονάδων δεν είναι συμπληρωμένη, με την έννοια ότι η προβλεπόμενη μέτρηση δεν έγινε ή χάθηκε ή για τον οποιοδήποτε λόγο δεν είναι διαθέσιμη. Προσοχή δεν πρέπει να συγχέονται εννοιολογικά οι μη ισοσταθμισμένες (*unbalanced*) παρατηρήσεις με τις ελλιπίες ή ελλείπουσες τιμές (*missing data*). Ένα παράδειγμα μη ισοσταθμισμένων παρατηρήσεων είναι η περίπτωση όπου το δείγμα χωρίζεται σε δύο υπό ομάδες και εξ αρχής ο σχεδιασμός προβλέπει στη μια ομάδα να λαμβάνονται οι μετρήσεις ανά μια ώρα, ενώ στη δεύτερη ομάδα κάθε δύο ώρες. Σε αυτή την περίπτωση οι παρατηρήσεις μπορούν να θεωρηθούν ως ελλείπουσες τιμές, όμως εννοιολογικά δεν χαρακτηρίζονται ως ελλείπουσες. Οι μη ισορροπημένες παρατηρήσεις μπορεί να δημιουργήσουν πολλές τεχνικές δυσκολίες στην ανάλυση τους, αφού μερικές μέθοδοι ανάλυσης μπορούν να εφαρμοστούν μόνο σε ισορροπημένες παρατηρήσεις. Όμως και οι ελλείπουσες τιμές εμφανίζουν παρόμοιες τεχνικές δυσκολίες.

Οι Little and Rubin (1987) έδωσαν μια γενική λύση του προβλήματος στην στατιστική ανάλυση με ελλείπουσες τιμές, όπου περιλαμβάνει μια χρήσιμη ιεράρχηση των μηχανισμών τους. Θεώρησαν έναν πίνακα Y^* με όλες τις μετρήσεις που θα έπρεπε να είχαν παρατηρηθεί αν δεν υπήρχαν ελλειπείς τιμές. Και πήραν μια διαμέριση του $Y^* = (Y^{(o)}, Y^{(m)})$, όπου $Y^{(o)}$ ο πίνακας με τις μετρήσεις που όντως παρατηρήθηκαν και $Y^{(m)}$ ο πίνακας με τις μετρήσεις που θα ήταν διαθέσιμες αν δεν έλειπαν για οποιοδήποτε λόγο. Στη συνέχεια θεώρησαν έναν πίνακα R από δείκτριες τυχαίες μεταβλητές, που υποδηλώνουν ποιο στοιχείο του Y^* βρίσκεται στον $Y^{(o)}$ και ποιο στον $Y^{(m)}$. Επομένως ένα μοντέλο πιθανότητας για τον μηχανισμό των ελλιπών τιμών είναι ο προσδιορισμός της συνάρτησης κατανομής του R υπό συνθήκη με τον $Y^* = (Y^{(o)}, Y^{(m)})$. Η ταξινόμηση ως προς τον μηχανισμό των ελλιπών τιμών έγινε ως εξής:

- Πλήρως τυχαίες αν ο R είναι ανεξάρτητος και από τους δύο $Y^{(o)}$ και $Y^{(m)}$.
- Τυχαίες αν ο R είναι ανεξάρτητος από τον $Y^{(m)}$.
- Διαφοριστικές (informative) αν ο R εξαρτάται από τον $Y^{(m)}$.

Για εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας ο κύριος διαχωρισμός των ελλιπών τιμών είναι αν έγιναν με τυχαίο τρόπο ή κρύβουν κάποια πληροφορία, χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψιν ο διαχωρισμός μεταξύ πλήρως τυχαίων και τυχαίων ελλιπών τιμών. Αυτό όμως δεν είναι σωστό όταν η ανάλυσή δε βασίζεται στους εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας. Υπάρχει περίπτωση όμως ακόμη και στην ανάλυση με εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας να χάνουμε σε αποτελεσματικότητα όταν δε λαμβάνουμε υπ' όψιν το διαχωρισμό μεταξύ πλήρως τυχαίες και τυχαίες ελλιπείς τιμές. Γι' αυτό καλό είναι να λαμβάνεται υπ' όψιν και αυτός ο διαχωρισμός.

Ένας ακόμη σημαντικός διαχωρισμός είναι αν οι ελλειπείς τιμές εμφανίζονται διακοπτόμενες (*intermittently*) ή εμφανίζονται απότομα (*dropouts*). Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να λάβουμε μία ακολουθία παρατηρήσεων $y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in}$ από μία συγκεκριμένη πειραματική μονάδα i . Οι ελλειπείς τιμές εμφανίζονται ως *dropouts* παρατηρήσεις όταν για κάθε y_{ij} παρατήρηση που λείπει θα λείπουν και οι υπόλοιπες y_{ik} παρατηρήσεις για όλα τα $k \geq j$, διαφορετικά εμφανίζονται ως διακοπτόμενες.

Στις διαχρονικές παρατηρήσεις η μεθοδολογία, για τον χειρισμό των ελλιπών τιμών που περιέχουν κάποια πληροφορία και είναι διακοπτόμενες, δεν είναι πλήρως διατυπωμένη. Όταν προκύπτουν από έναν γνωστό μηχανισμό λογοκρισίας (π.χ. αν λείπουν όλες οι παρατηρήσεις

μικρότερες από ένα γνωστό κάτω όριο) τότε ο αλγόριθμος *EM* [βλ. Dempster et al. (1977)] παρέχει ένα πιθανό θεωρητικό πλαίσιο, αλλά η πρακτική εφαρμογή για ένα ρεαλιστικό εύρος μοντέλων διαχρονικών παρατηρήσεων, φαίνεται να είναι εξαιρετικά δύσκολο εγχείρημα [βλ. Laird (1988)]. Όταν οι ελλειπείς τιμές δεν προέρχονται από λογοκρισία, ίσως είναι λογικό να υποθέσουμε ότι προέρχονται από μηχανισμούς που δεν σχετίζονται με τη διαδικασία μέτρησης και γι' αυτό είναι πλήρως τυχαίες. Σε αυτή την περίπτωση τα αποτελέσματα μπορούν αναλυθούν με οποιαδήποτε μέθοδο προσαρμοσμένη σε μη ισορροπημένες (*unbalanced*) παρατηρήσεις. Εάν η μέθοδος ανάλυσης είναι βασισμένη στην πιθανοφάνεια η εξαγωγή συμπερασμάτων θα είναι έγκυρη κάτω από την ασθενή υπόθεση ότι ο μηχανισμός των ελλειπών τιμών είναι τυχαίος.

Οι *dropouts* παρατηρήσεις δεν προκύπτουν σαν αποτέλεσμα λογοκρισίας εφαρμοσμένης σε ατομικές μετρήσεις, αλλά επειδή π.χ. κάποιες πειραματικές μονάδες αποχώρησαν από τη μελέτη πρόωρα. Συχνά οι λόγοι αποχώρησης κάποιας πειραματικής μονάδας συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με τη διαδικασία μετρήσεων.

2.8.2 Έλεγχος για πλήρως τυχαίες αποχωρήσεις (*dropouts*)

Σε αυτή την παράγραφο υποθέτεται ότι ένα πλήρες σύνολο μετρήσεων σε μία πειραματική μονάδα θα είχε ληφθεί στους χρόνους t_j , $j = 1, \dots, n$, αλλά σημειώθηκε αποχώρηση (*dropouts*). Επομένως οι διαθέσιμες παρατηρήσεις της i -στης από m πειραματικής μονάδας είναι $\bar{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})$, με $n_i \leq n$ όπου y_{ij} λήφθηκε στον χρόνο t_j . Σε διαφορετικές ομάδες σύγκρισης υπεισέρχεται ένας αριθμός πειραματικών μονάδων. Ο αντικειμενικός στόχος είναι ο έλεγχος της υπόθεσης ότι οι αποχωρήσεις είναι πλήρως τυχαίες, δηλαδή ότι η πιθανότητα αποχώρησης μίας πειραματικής μονάδας στο χρόνο t_j είναι ανεξάρτητη από την παρατηρούμενη ακολουθία των μετρήσεων της στους χρόνους t_1, \dots, t_{j-1} . Οι συγκεκριμένοι διαγνωστικοί έλεγχοι πραγματοποιούνται σε προκαταρκτικό επίπεδο και γι' αυτό αποφεύγεται οποιαδήποτε στατιστική υπόθεση σχετικά με τα δεδομένα των μετρήσεων. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός των πλήρως τυχαίων αποχωρήσεων δε επιφέρει καμία αναφορά σε πιθανή επίδραση των επεξηγηματικών μεταβλητών πάνω στην διαδικασία αποχωρήσεων. Π.χ. υποθέτουμε ότι σε μία μελέτη σύγκρισης δύο ομάδων με διαφορετικούς μέσους, ο ρυθμός αποχωρήσεων στην ομάδα με τον μεγαλύτερο μέσο είναι ψηλότερος. Αν

αγνοήσουμε τη δομή των ομάδων, η διαδικασία αποχωρήσεων θα εμφανίζεται να παρέχει πληροφορίες σε διαφορετικά δεδομένα, ακόμη κι αν είναι πλήρως τυχαίες οι αποχωρήσεις μέσα σε κάθε ομάδα. Γι' αυτό προτείνεται στους προκαταρκτικούς διαγνωστικούς ελέγχους τα δεδομένα να χωρίζονται σε ομοιογενείς υποομάδες.

Ας υποθέσουμε ότι p_{ij} είναι η πιθανότητα της i -στης πειραματικής μονάδας η οποία αποχώρησε στην t_j χρονική στιγμή. Κάτω από την υπόθεση ότι οι αποχωρήσεις είναι πλήρως τυχαίες η πιθανότητα p_{ij} μπορεί να εξαρτάται από τον χρόνο, τη θεραπεία, ή από οποιαδήποτε άλλη επεξηγηματική μεταβλητή, αλλά δε μπορεί να εξαρτάται από τις παρατηρηθείσες μετρήσεις y_i . Η μέθοδος που αναπτύχθηκε από τον Diggle (1989) για τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης συνίσταται στην εφαρμογή ξεχωριστών ελέγχων σε κάθε χρονική στιγμή μέσα σε κάθε θεραπευτική ομάδα, αναλύοντας τα p -values των δειγμάτων που προέκυψαν για ανίχνευση τυχόν αποκλίσεων από την ομοιόμορφη κατανομή στο $(0,1)$. Ο συνδυασμός διαφορετικών p -values είναι απαραίτητη προϋπόθεση ώστε η διαδικασία να έχει πρακτική αξία, διότι οι μεμονωμένοι έλεγχοι βασίζονται σε πολύ μικρό δείγμα και γι' αυτό χάνουν σε ισχύ.

Αναφορικά με τους μεμονωμένους ελέγχους, για κάθε αριθμό k ορίζεται μία συνάρτηση $h_k(y_1, \dots, y_k)$ και μέσα σε κάθε ομάδα και για κάθε χρονική στιγμή t_k , $k=1, \dots, n-1$ εξακριβώνονται οι R_k πειραματικές μονάδες για τις οποίες ισχύει $n_i \geq k$ και υπολογίζεται το σύνολο των σκορ $h_{ik} = h_k(y_{i1}, \dots, y_{ik})$ για $i=1, \dots, R_k$. Μέσα στο σύνολο των R_k σκορ αναγνωρίζονται τα r_k σκορ που αντιστοιχούν στις πειραματικές μονάδες με $n_i = k$, δηλαδή που αντιστοιχούν στις πειραματικές μονάδες που είναι έτοιμες να αποχωρήσουν. Εάν $1 \leq r_k \leq R_k$ ελέγχεται η υπόθεση κατά πόσο τα r_k σκορ που παρουσιάστηκαν είναι τυχαίο δείγμα από τον πληθυσμό των R_k σκορ. Στο τέλος, ερευνάται το γεγονός κατά πόσο το πλήρες σετ των p -values που παρατηρήθηκαν από την εφαρμογή της διαδικασίας σε κάθε χρονική στιγμή μέσα σε κάθε πειραματική μονάδα, συμπεριφέρεται σαν τυχαίο δείγμα από την ομοιόμορφη κατανομή στο $(0,1)$. Είναι αυτονόητη η υπόθεση της αμοιβαίας ανεξαρτησίας των διαφορετικών p -values, διότι οι πειραματικές μονάδες μόλις αποχωρήσουν δεν επιστρέφουν ποτέ.

Για να εφαρμοστεί η διαδικασία θα πρέπει να αποφασιστεί πρώτα από όλα πώς θα επιλεγούν οι συναρτήσεις $h_k(\cdot)$. Ο στόχος είναι να επιλεγούν εκείνες οι συναρτήσεις όπου

ακραίες τιμές των σκορ h_{ik} θα αποδεικνύουν ότι δεν έχουμε πλήρως τυχαίες αποχωρήσεις. Για το σκοπό αυτό μία καλή επιλογή είναι ένα σταθμητό άθροισμα:

$$h_k(y_1, \dots, y_k) = \sum_{j=1}^k w_j y_j$$

Η επιτυχία οποιασδήποτε *ad hoc* διαδικασίας θα επηρεάζεται από τις ικανότητες του ερευνητή για την επιλογή ενός συνόλου βαρών που θα αντιπροσωπεύουν τις πιθανότητες αποχώρησης βασισμένες στο ιστορικό των παρατηρηθέντων μετρήσεων. Π.χ αν κάποια αποχώρηση υποψιαζόμαστε ότι είναι άμεση συνέπεια κάποιας μη φυσιολογικής χαμηλής μέτρησης τότε θα πρέπει να επιλέξουμε $w_k = 1$ και όλα τα υπόλοιπα βάρη $w_j = 0$. Εάν όμως υποψιαζόμαστε ότι η αποχώρηση είναι το αποτέλεσμα μίας σειράς επαναλαμβανόμενων χαμηλών μετρήσεων τότε καλύτερα να χρησιμοποιήσουμε ίσα βάρη $w_j = 1$ για όλα τα j .

Στη συνέχεια θα πρέπει να αποφασιστεί η μετατροπή των h_{ik} σε μία στατιστική συνάρτηση και *p-value*. Μία φυσική στατιστική συνάρτηση είναι \bar{h}_{ik} , δηλαδή η μέση τιμή των r_k σκορ που αντιστοιχούν στις πειραματικές μονάδες με $n_i = k$ που είναι έτοιμες να αποχωρήσουν. Εάν οι αποχωρήσεις πραγματοποιούνται πλήρως τυχαία τότε η δειγματική κατανομή των \bar{h}_{ik} προσεγγίζεται από την κανονική κατανομή με μέση τιμή:

$$\bar{H}_k = R_k^{-1} \sum_{i=1}^{R_k} h_{ik}$$

και διακύμανση:

$$\text{Var}(H_k) = (R_k - 1)^{-1} \cdot \sum_{i=1}^{R_k} (h_{ik} - \bar{H}_k)^2 \cdot \frac{(R_k - r_k)}{r_k \cdot R_k}$$

[βλ. Cochran (1977)]. Στην περίπτωση όμως που κάποια από τα r_k και R_k είναι μικρά και η προσέγγιση από τη κανονική κατανομή είναι φτωχή για να είναι ακριβής ο έλεγχος μπορούμε να εκτιμήσουμε την πλήρως τυχαιοποιημένη κατανομή για κάθε \bar{h}_k κάτω από τη μηδενική υπόθεση του τυχαίου δείγματος. Εάν οι συνδυασμοί $\begin{pmatrix} R_k \\ r_k \end{pmatrix}$ είναι πολλοί, τότε μία εφικτή εναλλακτική διαδικασία είναι να πάρουμε δείγμα από την τυχαιοποιημένη κατανομή. Στη συνέχεια ξανά υπολογίζουμε \bar{h}_k για κάθε μία από τις $s-1$ ανεξάρτητες τυχαίες επιλογές των σκορ r_k , επιλεγμένα χωρίς επανάθεση από το σύνολο των h_{ik} , $i = 1, \dots, R_k$ και ορίζοντας ως χ

την τάξη από της πραγματικές \bar{h}_k ανάμεσα στις ξανά υπολογισμένες τιμές, τότε η τιμή p -value από τον έλεγχο *Monte Carlo* είναι $p = \chi / s$ [βλ. Barnard (1963)].

Το τελικό στάδιο της διαδικασίας είναι η ανάλυση των εκτιμώμενων p -values. Ανεπίσημες γραφικές αναλύσεις μπορεί να είναι πολύ κατατοπιστικές. Π.χ. ένα γράφημα από την εμπειρική κατανομή των p -values με διαφορετικά σύμβολα για κάθε θεραπευτική ομάδα. Ένας επίσημος έλεγχος για την απόκλιση από την ομοιομορφία μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας την στατιστική συνάρτηση του *Kolmogorov-Smirnov* [βλ. Diggle (1989)].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΡΑΙΑ

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

3.1 Εξερευνώντας τα διαχρονικά δεδομένα

Η εξερεύνηση των δεδομένων πριν από οποιαδήποτε στατιστική ανάλυση είναι εξίσου σημαντική, γιατί αυτή θα υποδείξει τις διαδρομές που θα ακολουθήσει ο στατιστικός. Δεν υπάρχει μία μόνο συνταγή για τη κατασκευή αποτελεσματικών γραφικών παραστάσεων των διαχρονικών δεδομένων, όμως θα πρέπει να έχουμε στο μυαλό μας τις εξής οδηγίες:

- * Παρουσίαση όσο το δυνατόν περισσότερων σχέσεων μεταξύ των δεδομένων και όχι παρουσίαση μόνο συνοπτικών αποτελεσμάτων.
- * Επισήμανση συγκεντρωτικών υποδειγμάτων για πιθανό επιστημονικό ενδιαφέρον.
- * Αναγνώριση των διασταυρούμενων (*cross-sectional*) και διαχρονικών μοτίβων που αναδεικνύονται.
- * Αναγνώριση των ασυνήθιστων πειραματικών μονάδων ή ασυνήθιστων παρατηρήσεων.

Επίσης πριν προχωρήσουμε στην ανάλυση διαχρονικών δεδομένων καλό θα είναι να έχουμε μία πρώτη εικόνα, χρησιμοποιώντας περιγραφική ή συνοπτική στατιστική των παραγόντων εντός των υποκειμένων (*within-subject*) και των παραγόντων μεταξύ των υποκειμένων (*between-subject*). Όστε να ανιχνευθούν τυχόν επιδράσεις εντός ή μεταξύ των υποκειμένων.

3.1.1 Γραφική παρουσίαση των διαχρονικών δεδομένων

Το πρώτο γράφημα που θα πρέπει να γίνεται σε διαχρονικά δεδομένα είναι ένα διάγραμμα διασποράς ή αλλιώς λέγεται και διάγραμμα διασκορπισμού (*scatterplot*) της μεταβλητής απόκρισης σε συνάρτηση με το χρόνο. Εάν όμως είναι δύσκολο μέσα από αυτό το γράφημα να ξεχωρίσουμε το προφίλ της κάθε πειραματικής μονάδας μπορούμε να βελτιώσουμε λίγο την εικόνα του γραφήματος εάν κανονικοποιήσουμε την κάθε παρατήρηση. Όπως είναι

γνωστό η κάθε κανονικοποιημένη παρατήρηση y_{ij} θα προκύπτει από τον τύπο $y_{ij}^* = \frac{y_{ij} - \bar{y}_j}{s_j}$,

όπου \bar{y}_j η μέση τιμή των παρατηρήσεων σε κάθε χρονική στιγμή j και s_j η τυπική απόκλιση των παρατηρήσεων σε κάθε χρονική στιγμή j . Όταν όμως έχουμε μεγάλο πλήθος παρατηρήσεων αυτά τα γραφήματα δεν είναι κατατοπιστικά. Για παρατηρούμενες χρονικές στιγμές που ισαπέχουν οι Jones and Rice (1992) πρότειναν την εφαρμογή της ανάλυσης των κύριων συνιστωσών (*Principal Components Analysis*) για την αναγνώριση της στατιστικής τους διάταξης. Η ανάλυση των κύριων συνιστωσών όμως δεν αξιοποιεί τη φύση των διαχρονικών παρατηρήσεων ούτε ταιριάζει σε περιπτώσεις που έχουμε άνισο αριθμό παρατηρήσεων ή μη ισοσταθμισμένες παρατηρήσεις (*unbalanced*), δηλαδή διαφορετικά παρατηρούμενα χρονικά σύνολα ανάμεσα στα υποκείμενα.

Σε πολλά διαχρονικά προβλήματα εστιάζουμε κυρίως στη σχέση της μεταβλητής απόκρισης και κάποιας επεξηγηματικής μεταβλητής διαφορετική από το χρόνο. Επομένως για να εξακριβώσουμε τη φύση της συσχέτισης που μπορεί να υπάρχει μεταξύ τους παρουσιάζουμε σε γράφημα τα κατάλοιπα της μίας, συναρτήσει της άλλης. Επίσης μπορούμε να προσαρμόσουμε κάποια καμπύλη στο γράφημα χωρίς να μας ενδιαφέρει κάποιο συγκεκριμένο μοντέλο ή ποια καμπύλη προσαρμόζεται καλύτερα στις παρατηρήσεις. Επομένως συγκρίνοντάς την με την οριζόντια καμπύλη μπορούμε να έχουμε μία πρώτη εικόνα της σχέσης των δύο μεταβλητών.

3.1.2 Προσαρμογή ομαλών καμπυλών

Σχετικά με τη θεωρία της προσαρμογής ομαλών καμπυλών (*fitting smooth curves*) στα διαχρονικά δεδομένα υπάρχουν μερικές μη παραμετρικές μέθοδοι παλινδρόμησης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εκτίμηση των προφίλ των μέσων αποκρίσεων προσαρμόζοντας τις αντίστοιχες καμπύλες.

⇒ Εκτίμηση Kernel, σύμφωνα με την οποία στο γράφημα ανοίγει ένα παράθυρο όπου επικεντρώνεται σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή t_i και εκτιμάται η μέση απόκριση $\hat{\mu}(t_i)$ από το μέσο όρο των παρατηρήσεων που βρίσκονται μέσα στο παράθυρο τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή σχηματίζοντας μία οριζόντια ευθεία στη τιμή της εκτιμώμενης ποσότητας. Για να σχεδιάσουμε μία ομαλή καμπύλη σε κάθε χρονική

στιγμή απλώς τραβάμε το παράθυρο από τα δεξιά προς τα αριστερά κατά μήκος των παρατηρήσεων, υπολογίζοντας τον μέσο όρο των παρατηρήσεων που βρίσκονται μέσα στο παράθυρο σε κάθε χρονική στιγμή. Εάν το παράθυρο είναι πάρα πολύ στενό θα περιέχει μία μόνο παρατήρηση σε κάθε χρονική στιγμή και η καμπύλη θα παρεμβάλει όλες τις παρατηρήσεις. Εάν είναι πολύ πλατύ τότε θα περιέχει όλες τις παρατηρήσεις και η καμπύλη θα είναι μία σταθερή οριζόντια γραμμή στο μέσο όρο όλων των παρατηρήσεων. Παίρνοντας έναν μέσο όρο των σημείων που βρίσκονται μέσα σε κάθε παράθυρο, τότε λέμε ότι χρησιμοποιούμε ένα κλειστό παράθυρο (*boxcar window*), διότι ο $\hat{\mu}(t)$ είναι ένας σταθμικός μέσος των y_i με βάρη ίσα με 0 ή 1. Μία εναλλακτική, λίγο καλύτερη στρατηγική είναι να χρησιμοποιήσουμε αντισταθμιστική συνάρτηση η οποία μεταβάλλεται ομαλά με το χρόνο και δίνει περισσότερο βάρος στις παρατηρήσεις κοντά στη εκάστοτε χρονική στιγμή. Μία συνήθης συνάρτηση βαρύτητας είναι η Gaussian kernel, $K(u) = \exp(-0.5u^2)$. Ο Kernel εκτιμητής ορίζεται ως

$$\hat{\mu}(t) = \frac{\sum_{i=1}^m w(t, t_i, h) y_i}{\sum_{i=1}^m w(t, t_i, h)}$$

όπου $w(t, t_i, h) = K\left(\frac{t-t_i}{h}\right)$ και h το πλάτος του παραθύρου (*bandwidth*). Μεγάλες

τιμές του h παράγουν ομαλότερες καμπύλες.

⇒ Η καμπύλη smoothing Spline [βλ. Silverman (1985)] είναι η δεύτερη μη παραμετρική καμπύλη που χρησιμοποιείται συνήθως. Η κυβική εξομάλυνση *Spline* είναι μία συνάρτηση $s(t)$ που ελαχιστοποιεί το κριτήριο:

$$J(\lambda) = \sum_{i=1}^m (y_i - s(t_i))^2 + \lambda \int (s''(t))^2 dt \quad (3.1)$$

όπου $s''(t)$ είναι η παράγωγος δεύτερης τάξης του $s(t)$. Ο πρώτος προσθετέος της εξίσωσης (3.1) υπολογίζει την ακρίβεια της συνάρτησης $s(t)$ πάνω στις παρατηρήσεις y_i , το ολοκλήρωμα είναι ένα μέτρο καμπυλότητας της συνάρτησης που μερικές φορές χαρακτηρίζεται και ως ποινή τραχύτητας (*roughness penalty*) και η σταθερά λ καθορίζει το βαθμό ομαλότητας της καμπύλης. Όταν το λ είναι μικρό δίνεται λίγο βάρος στο «*roughness penalty*» και η καμπύλη είναι λιγότερο ομαλή.

Ο Silverman έδειξε ότι η *cubic smoothing spline* μπορεί να προσεγγιστεί με ακρίβεια από τον εκτιμητή Kernel με τοπικό πλάτος παραθύρου ανάλογο του $g(t)^{-0.25}$, όπου $g(t)$ είναι η πυκνότητα των σημείων γύρω από τη χρονική περιοχή t . Εφόσον η καμπύλες Splines έχουν προσαρμόσιμο πλάτος παραθύρου η δύναμη -0.25 υποδεικνύει ότι η επίδραση του πλάτους του παραθύρου δεν μεταβάλλεται πολύ γρήγορα με την πυκνότητα των παρατηρήσεων.

↳ Η μέθοδος lowess [βλ. Cleveland (1979)] είναι μία φυσική επέκταση της μεθόδου Kernel, που είναι περισσότερο ανθεκτική σε έκτροπες παρατηρήσεις. Για την εκτίμηση lowess ανοίγει πάλι ένα παράθυρο όπου επικεντρώνεται σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή t_i και αντί να υπολογίζεται ο σταθμητός μέσος των σημείων που εμφανίζονται στο παράθυρο, προσαρμόζεται μία σταθμητή καμπύλη ελαχίστων τετραγώνων. Όπως και στην περίπτωση Kernel περισσότερο βάρος δίνεται στις παρατηρήσεις στο κέντρο του παραθύρου. Μόλις προσαρμοστεί η ευθεία καθορίζονται τα υπόλοιπα και οι κατακόρυφες αποστάσεις κάθε σημείου από την ευθεία, επομένως οι έκτροπες παρατηρήσεις που θα έχουν μεγάλα υπόλοιπα, λαμβάνουν μικρό βάρος και στη συνέχεια επανεκτιμάται η ευθεία. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μερικές φορές, ώστε η τελική ευθεία να μην είναι ευαίσθητη στις έκτροπες παρατηρήσεις. Η τιμή της καμπύλης lowess σε μία χρονική στιγμή t_i είναι η εκτιμώμενη τιμή της ευθείας. Επαναλαμβάνοντας τη διαδικασία σε κάθε επιθυμητή χρονική στιγμή παίρνουμε ολόκληρη τη καμπύλη lowess.

Στην εκτίμηση των παραπάνω μη παραμετρικών καμπυλών υπεισέρχεται η παράμετρος του πλάτους του παραθύρου (*bandwidth*) η οποία ελέγχει την ομαλότητα της καμπύλης. Όσο μεγαλύτερο είναι το πλάτος τόσο μικρότερη είναι η διακύμανση της εκτιμώμενης καμπύλης σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή αφού συμμετέχουν περισσότερες παρατηρήσεις στην εκτίμηση. Όμως στις ομαλότερες καμπύλες υπεισέρχεται μεροληψία. Επομένως θα πρέπει να επιλεγεί η παράμετρος του πλάτους έτσι ώστε να υπάρχει ισορροπία μεταξύ της μεροληψίας και της διακύμανσης και να παρέχει όσο το δυνατόν ομαλότερη καμπύλη. Ένα γενικά αποδεκτό μέτρο που συνδυάζει τη μεροληψία και τη διακύμανση είναι το μέσο προβλεπόμενο τετραγωνικό σφάλμα (*average predictive squared error*):

$$PSE(\lambda) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m E(y_i^* - \hat{\mu}(t_i; \lambda))^2$$

όπου y_i^* , είναι μία καινούρια παρατήρηση στην t_i χρονική στιγμή. Δεν μπορούμε να συγκρίνουμε την παρατήρηση y_i με την αντίστοιχη τιμή $\hat{\mu}(t_i)$ στο προηγούμενο κριτήριο, διότι η βέλτιστη καμπύλη θα παρέμβале τα σημεία. Η PSE εκτιμάται από το κριτήριο διεπικύρωσης (*cross-validation*), όπου συγκρίνει την παρατήρηση y_i με την πρόβλεψη της καμπύλης $\hat{\mu}^{-i}(t_i)$, η οποία έγινε χωρίς την i -οστή παρατήρηση.

$$CV(\lambda) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (y_i - \hat{\mu}^{-i}(t_i; \lambda))^2$$

Η αναμενόμενη τιμή του $CV(\lambda)$ είναι κατά προσέγγιση ίση με το μέσο προβλεπόμενο τετραγωνικό σφάλμα. [βλ. Hastie and Tibshirani (1990)].

Συνεχίζοντας την εξερεύνηση της σχέσης των δύο μεταβλητών, θα πρέπει να ξεχωρίσουμε την διασταυρούμενη από τη διαχρονική ένδειξη της συνάφειας μεταξύ της μεταβλητής απόκρισης και της επεξηγηματικής μεταβλητής. Το μοντέλο

$$y_{i1} = b_C x_{i1} + b_L (x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij}, j = 1, \dots, n_i; i = 1, \dots, m$$

εκφράζει τα αποτελέσματα αναφορικά με την αρχική τιμή και τη μεταβολή της επεξηγηματικής μεταβλητής. Το μοντέλο υποδηλώνει δύο γεγονότα:

1. $y_{i1} = b_C x_{i1} + e_{i1}$
2. $y_{ij} - y_{i1} = b_L (x_{ij} - x_{i1}) + e_{ij} - e_{i1}, j = 2, \dots, n_i$

Επομένως θα πρέπει να κατασκευάσουμε δύο γραφήματα:

1. y_{i1} σε αντιδιαστολή με το x_{i1} .
2. $y_{ij} - y_{i1}$ σε αντιδιαστολή με την ποσότητα $x_{ij} - x_{i1}$.

3.1.3 Δομή της συσχέτισης

⇒ Όταν οι παρατηρήσεις μας είναι ισοσταθμισμένες (*balanced*), δηλαδή λήφθηκαν σε καθορισμένες ίσες χρονικές αποστάσεις, η συσχέτιση μπορεί να μελετηθεί χρησιμοποιώντας πίνακες γραφημάτων (*scatterplot matrix*), στους οποίους η r_{ij} σκιαγραφείται σε αντιδιαστολή με την r_{ik} , για όλα τα $j < k, k = 1, \dots, n$, όπου r_{ij} είναι το υπόλοιπο που προκύπτει από την παλινδρόμηση της μεταβλητής απόκρισης y_{ij} και της επεξηγηματικής μεταβλητής x_{ij} , δηλαδή $r_{ij} = y_{ij} - x_{ij} \hat{\beta}$. Εάν τα υπόλοιπα έχουν σταθερή

μέση τιμή και διακύμανση και η συσχέτιση $Corr(y_{ij}, y_{ik})$ εξαρτάται μόνο από τη χρονική απόσταση $|t_{ij} - t_{ik}|$ τότε η διαδικασία των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων είναι ασθενώς στάσιμη (*weakly stationary*) [βλ. Box and Jenkins (1970)]. Όταν κάθε διάγραμμα διασποράς εμφανίζεται σαν δείγμα από δι-διάστατη κανονική κατανομή μπορούμε να συνοψίσουμε την συνάφεια με έναν πίνακα συσχετίσεων που περιλαμβάνει τον συντελεστή συσχέτισης για κάθε γράφημα. Για να θεωρήσουμε στασιμότητα (*stationarity*) θα πρέπει να εκτιμάται η ίδια συσχέτιση για ίσες χρονικά αποστάσεις $|t_{ij} - t_{ik}|$. Το τελευταίο αντιστοιχεί στο να παρατηρήσουμε στον πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων ίδιες τιμές για τα ζεύγη, όπως επίσης και για τα διαγώνια στοιχεία.

- ⇒ Η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης είναι περισσότερο αποτελεσματική για τη μελέτη ισοσταθμισμένων παρατηρήσεων. Όμως οι αυτοσυσχετίσεις είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν σε μη ισοσταθμισμένες παρατηρήσεις.
- ⇒ Μια εναλλακτική συνάρτηση που περιγράφει τη συνάφεια ανάμεσα στις επαναλαμβανόμενες τιμές και είναι εύκολο να εκτιμηθεί σε μη ισοσταθμισμένες παρατηρήσεις είναι το διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας (*variogram*). Για μια στοχαστική διαδικασία $Y(t)$, το διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας ορίζεται ως εξής:

$$\gamma(u) = \frac{1}{2} E((Y(t) - Y(t-u))^2), u \geq 0$$

Εάν η $Y(t)$ είναι σταθερή, το διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας σχετίζεται απευθείας με τη συνάρτηση αυτοσυσχέτισης $\rho(u)$ μέσω του τύπου:

$$\gamma(u) = \sigma^2(1 - \rho(u))$$

όπου σ^2 είναι η διακύμανση της $Y(t)$. Το διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε κάποιες μη στάσιμες διαδικασίες για τις οποίες η αύξηση $Y(t) - Y(t-u)$ είναι σταθερή.

Το δειγματικό διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας υπολογίζεται από το ημι-τετράγωνο της διαφοράς των υπολοίπων $v_{ijk} = \frac{1}{2}(r_{ij} - r_{ik})^2$ που αντιστοιχεί στις χρονικές διαφορές $u_{ijk} = t_{ij} - t_{ik}$. Εάν οι χρόνοι t_{ij} δεν είναι τελείως ακανόνιστοι θα υπάρχουν περισσότερες από μία παρατηρήσεις για κάθε τιμή του u . Τότε το $\hat{\gamma}(u)$ υπολογίζεται από το μέσο όρο όλων των v_{ijk} που αντιστοιχούν στη συγκεκριμένη τιμή του u . Όταν έχουμε

υπερβολικά άτακτα χρονικά δείγμα, το διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας μπορεί να εκτιμηθεί από τα $(u_{ijk}, v_{ijk}), j < k = 1, \dots, n_i; i = 1, \dots, m$ προσαρμόζοντας μια μη παραμετρική καμπύλη. Η διακύμανση σ^2 εκτιμάται από την ποσότητα $\frac{1}{2}(y_{ij} - y_{ik})^2$ με $i \neq l$. Και η συνάρτηση της αυτοσυσχέτισης για κάθε χρονικό διάστημα u εκτιμάται από το δειγματικό διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας μέσω του τύπου:

$$\hat{\rho}(u) = 1 - \frac{\hat{\gamma}(u)}{\hat{\sigma}^2}$$

[βλ. Diggle et al. (1994)].

3.2 Μονοδιάστατη ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Η απλούστερη προσέγγιση στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων είναι να μειώσουμε το διάνυσμα των πολλαπλών μετρήσεων σε κάθε πειραματική μονάδα σε μία συνοπτική μέτρηση. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγουμε το πρόβλημα της συσχέτισης των μετρήσεων μεταξύ των επαναλήψεων μέσα σε μία πειραματική μονάδα. Στην ειδική περίπτωση των δύο μετρήσεων ανά υποκείμενο είναι αρκετά γνωστές οι μέθοδοι ανάλυσης όπως για συνεχείς μεταβλητές η σύγκριση κατά ζεύγη με το t τεστ και σε δίτιμες μεταβλητές απόκρισης το τεστ *McNemar*. Αυτού του είδους η προσέγγιση είναι γνωστή και ως “*summary-statistics approach*” [βλ. Pocock (1983), Matthews et al. (1990), Dawson and Lagakos (1991,1993), Frison and Pocock (1992) και Dawson (1994)], όπως επίσης και ως “*response feature analysis*” [βλ. Crowder and Hand (1990)] και ως “*derived variable analysis*” [βλ. Diggle et al. (1994)]. Όμως αυτός που ασχολήθηκε πρώτος ήταν ο Wishart (1938). Ακόμη αυτό το είδος ανάλυσης ονομάζεται και “*NIH method*” όταν χρησιμοποιείται εκτίμηση ελαχίστων τετραγώνων.

Η συγκεκριμένη μέθοδος εφαρμόζεται όταν έχουμε πλήρη και ισοσταθμισμένα δεδομένα. Επίσης είναι περισσότερο ξεκάθαρη όταν τα δεδομένα προέρχονται από ένα δείγμα ή από πολλά δείγματα που διαχωρίζονται από τα επίπεδα μίας ή περισσότερων κατηγορικών μεταβλητών.

Έστω ότι έχουμε ένα δείγμα από m πειραματικές μονάδες και στην κάθε πειραματική μονάδα πήραμε n μετρήσεις σε $t_j, j = 1, \dots, n$ χρονικές στιγμές. Ο στόχος της ανάλυσης είναι να καθορίσουμε αν η κατανομή των αποκρίσεων μεταβάλλεται συναρτήσει του χρόνου. Ένας

τρόπος ανάλυσης θα ήταν να πραγματοποιήσουμε ξεχωριστές συγκρίσεις μεταξύ δύο χρονικών στιγμών για όλους τους δυνατούς ανά δύο συνδυασμούς (t_i, t_j) για κάθε $i \neq j, i = 1, \dots, n; j = 1, \dots, n$.

Για παράδειγμα:

- Εάν η μεταβλητή απόκρισης είναι συνεχής και ακολουθεί τη κανονική κατανομή τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε πολλαπλά t τεστ κατά ζεύγη.
- Εάν έχουμε μη κανονικές αποκρίσεις τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε το προσημικό τεστ (*sign test*) ή το προσημικό τεστ των τάξεων του *Wilcoxon* για σύγκριση κατά ζεύγη.

Για n το πλήθος χρονικών στιγμών χρειαζόμαστε $\frac{n(n-1)}{2}$ ελέγχους. Αυτοί οι στατιστικοί έλεγχοι είναι συσχετισμένοι εξαιτίας της εξάρτησης μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων σε κάθε πειραματική μονάδα και του γεγονότος ότι οι παρατηρήσεις από κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιούνται σε πολλαπλούς ελέγχους. Γι' αυτό τέτοιου είδους μέθοδοι δε χρησιμοποιούνται.

Θα μπορούσαμε όμως να χρησιμοποιήσουμε συνοπτική στατιστική προσέγγιση μειώνοντας τα δεδομένα κάθε πειραματικής μονάδας με ένα μέτρο που υπολογίζει τη συνάφεια μεταξύ της μεταβλητής απόκρισης και χρόνου. Ένα τέτοιο μέτρο θα μπορούσε να είναι η κλίση από την ευθεία ελαχίστων τετραγώνων στην παλινδρόμηση για κάθε πειραματική μονάδα όπου προκύπτει από τον εκτιμητή:

$$\hat{\beta}_i = \frac{\sum_{j=1}^n (t_{ij} - \bar{t}_i)(y_{ij} - \bar{y}_i)}{\sum_{j=1}^n (t_{ij} - \bar{t}_i)^2} \text{ για κάθε } i = 1, \dots, m$$

ή κάποιος παραμετρικός ή μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης όπως του *Spearman*. Κατάλληλοι μέθοδοι μπορούν να εφαρμοστούν τότε για τον έλεγχο της υπόθεσης εάν ο μέσος ή η διάμεσος του συγκεκριμένου μέτρου διαφέρει από το μηδέν. Αυτή η προσέγγιση είναι χρήσιμη όταν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έχουν ληφθεί σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Όμως θα πρέπει να συνειδητοποιήσουμε ότι τα αποτελέσματα από αυτό το είδος ανάλυσης μπορεί να μας παραπλανήσουν εάν το μέτρο που επιλέχθηκε δεν αντιπροσωπεύει επαρκώς τις παρατηρήσεις κάθε πειραματικής μονάδας.

Στην περίπτωση που έχουμε πολλαπλά δείγματα g , όπου y_{hij} είναι η απόκριση στη j -οστή χρονική στιγμή $j=1, \dots, n$, της i -οστής πειραματικής μονάδας $i=1, \dots, m_h$, στην ομάδα h $h=1, \dots, g$, ο πιο σύνηθες στόχος της ανάλυσης είναι να καθορίσουμε εάν το υπόδειγμα μεταβολής στο χρόνο είναι ίδιο μεταξύ των ομάδων g . Ένας τρόπος ανάλυσης θα ήταν να εφαρμόσουμε ξεχωριστές συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή t_j .

Για παράδειγμα:

- Εάν η μεταβλητή απόκρισης είναι συνεχής και ακολουθεί τη κανονική κατανομή, τότε θα μπορούσαμε να εφαρμόσουμε *one-way ANOVA* για να συγκρίνουμε τις ομάδες σε κάθε περίπτωση.
- Εάν έχουμε μη κανονικές αποκρίσεις, τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε τον έλεγχο *Kruskal-Wallis*.
- Εάν οι αποκρίσεις σε κάθε χρονική στιγμή είναι κατηγορικές, τότε μπορούμε να εφαρμόσουμε τον έλεγχο ομοιογένειας χ^2 του *Pearson*.

Για n το πλήθος χρονικών στιγμών χρειαζόμαστε n ελέγχους.

Εάν χρησιμοποιήσουμε συνοπτική στατιστική προσέγγιση μειώνοντας τα δεδομένα κάθε πειραματικής μονάδας με ένα μέτρο που υπολογίζει τη συνάφεια μεταξύ της μεταβλητής απόκρισης και χρόνου, παραμετρικοί ή μη παραμετρικοί μέθοδοι των πολλαπλών δειγμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ των ομάδων g [βλ. Davis (2002)].

Η καμπύλη ελαχίστων τετραγώνων της παλινδρόμησης δεν είναι η μοναδική καμπύλη που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε όπως είδαμε σε προηγούμενη παράγραφο. Παρόλο που η ανάλυση με μονοδιάστατη μέθοδο είναι πολύ πιο απλή, δε χρησιμοποιείται πολύ επειδή δεν αξιοποιεί όλη την πληροφορία που κρύβουν τα δεδομένα.

3.3 Πολυδιάστατη ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Όταν οι παρατηρήσεις ακολουθούν την πολυδιάστατη κανονική κατανομή, ένας διαφορετικός τρόπος προσέγγισης της ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, είναι να χρησιμοποιήσουμε την πολυδιάστατη φύση των παρατηρήσεων σε κάθε πειραματική μονάδα. Δηλαδή να θεωρήσουμε τη μεταβλητή απόκρισης ως ένα διάνυσμα.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση η μεταβλητή απόκρισης έχει τη μορφή $\bar{y}_{hi} = (y_{hi1}, \dots, y_{hin})'$ σύμφωνα με την οποία ορίζουμε το διάνυσμα των παρατηρήσεων της i -οστής πειραματικής μονάδας, στην ομάδα h για $i = 1, \dots, m_h$ και $h = 1, \dots, g$. Θα πρέπει το σύνολο των διανυσμάτων των πειραματικών μονάδων m_h για κάθε ομάδα h να ακολουθεί την n -διάστατη κανονική κατανομή με μέση τιμή $\bar{\mu}_h = (\mu_{h1}, \dots, \mu_{hn})'$ και πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ , ο οποίος να είναι κοινός για όλες τις ομάδες. Οι έλεγχοι για την πολυδιάστατη κανονική κατανομή είναι γνωστοί και δε θα επεκταθούμε σε αυτό το θέμα [βλ. Anderson, T.W (1984)].

Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι:

➤ Στην περίπτωση που έχουμε δύο ανεξάρτητες ομάδες υποκειμένων $g = 2$ και μας ενδιαφέρει ο έλεγχος της υπόθεσης $H_o : \bar{\mu}_1 = \bar{\mu}_2$, δεδομένου ότι ισχύει:

- $\bar{y}_h \sim N_n(\bar{\mu}_h, \frac{1}{m_h} \Sigma), h = 1, 2$
- $\bar{y}_1 - \bar{y}_2 \sim N_n(\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2, (\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}) \Sigma)$
- $\sqrt{\frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}} (\bar{y}_1 - \bar{y}_2) \sim N_n(\sqrt{\frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}} (\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2), \Sigma)$

Η από κοινού εκτίμηση του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ δίνεται από τον τύπο:

$$S = \frac{(m_1 - 1)S_1 + (m_2 - 1)S_2}{m_1 + m_2 - 2}$$

όπου

$$S_h = \frac{1}{m_h} \sum_{i=1}^{m_h} (\bar{y}_{hi} - \bar{y}_h)(\bar{y}_{hi} - \bar{y}_h)'$$

είναι ο δειγματικός πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων για κάθε ομάδα $h = 1, 2$. Ο έλεγχος κάτω από την μηδενική υπόθεση πραγματοποιείται με:

$$F = \frac{m_1 + m_2 - n - 1}{(m_1 + m_2 - 2)n} T^2 \stackrel{H_o}{\sim} F_{n, m_1 + m_2 - n - 1}$$

όπου

$$T^2 = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} (\bar{y}_1 - \bar{y}_2)' S^{-1} (\bar{y}_1 - \bar{y}_2).$$

Η πολυδιάστατη, χωρίς δομή προσέγγιση της ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων προϋποθέτει την πολυδιάστατη κανονικότητα, αλλά δεν προϋποθέτει καμία υπόθεση για τον πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων της πολυδιάστατης κανονικής κατανομής, όμως η εκτίμησή του μπορεί να χρειάζεται αρκετούς βαθμούς ελευθερίας, εάν το n είναι πολύ μεγάλο. Επίσης αυτή η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί μόνο όταν $m > n$ και δεν είναι εύκολο να προσαρμοστεί σε περιπτώσεις που έχουμε ελλείπουσες τιμές.

3.3.1 Τεστ της υπόθεσης κοινού πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων για όλες τις ομάδες

Ο έλεγχος μπορεί να γίνει με το τεστ του Box (1949): $aM \sim X_{\nu, \nu}^2$, όπου $\nu = \frac{(g-1)n(n+1)}{2}$, όπου n είναι το πλήθος των χρονικών στιγμών, g είναι το πλήθος των ομάδων, $M = \sum_{h=1}^g (m_h - 1) \log\left(\frac{\det S_n}{\det S_h}\right)$, m_h είναι το πλήθος των πειραματικών μονάδων στην ομάδα h και $a = 1 - \frac{1}{6} \frac{(2n^2 + 3n - 1)}{(n+1)(g-1)} \left(\sum_{h=1}^g \frac{1}{m_h - 1} - \frac{1}{\sum_{h=1}^g (m_h - 1)} \right)$, τότε ο από κοινού ή συνδυασμένος (*pooled*) πίνακας *within-subjects* (*W-S*) διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων είναι:

$$S_n = \frac{\sum_{h=1}^g (m_h - 1) S_{[h]}}{\sum_{h=1}^g (m_h - 1)}$$

όπου $S_{[h]}$ είναι ο δειγματικός πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων της h ομάδας με m_h πειραματικές μονάδες.

- Το τεστ αυτό αποτελεί γενίκευση του τεστ Bartlett (1937) για την ισότητα g πινάκων διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων [βλ. Κατέρη (2008)].

3.3.2 Συνέπειες και διορθώσεις στην περίπτωση που δεν ισχύει η ισότητα των πινάκων διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων

Εάν $\Sigma_1 \neq \Sigma_2$, το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου T^2 της μηδενικής υπόθεσης $H_0: \bar{\mu}_1 = \bar{\mu}_2$ εξαρτάται από τους Σ_1 και Σ_2 . Εάν η διαφορά μεταξύ του Σ_1 και Σ_2 είναι

μικρή, ή τα μεγέθη των υποδειγμάτων m_1 και m_2 είναι μεγάλα δεν έχει καμία πρακτική επίδραση, διαφορετικά το εικονικό επίπεδο εμπιστοσύνης μπορεί να διαστρεβλωθεί. Σε αυτή την περίπτωση δύο έλεγχοι είναι πιθανοί για την $H_o : \bar{\mu}_1 = \bar{\mu}_2$ που δεν προϋποθέτουν την υπόθεση $\Sigma_1 = \Sigma_2$.

1. Εάν $m_1 = m_2 = \frac{m}{2}$ χρησιμοποιείται η στατιστική συνάρτηση ελέγχου $T_{n, \frac{m-2}{2}}^2$ ή ισοδύναμα $F_{n, \frac{m}{2}-n}$, ενώ στην περίπτωση $\Sigma_1 = \Sigma_2$ η F είχε n και $m-n-1$ β.ε.. Ένα σημαντικό μειονέκτημα του συγκεκριμένου ελέγχου είναι ότι ο έλεγχος εξαρτάται από τη διάταξη των παρατηρήσεων στις δύο ομάδες.
2. Εάν $m_1 < m_2$ χρησιμοποιείται η στατιστική ελέγχου T_{n, m_1-1}^2 ή ισοδύναμα F_{n, m_1-n} . Αυτός ο έλεγχος βασίζεται στις διαφορές μεταξύ των δειγματικών μεσών χρησιμοποιώντας όλες τις παρατηρήσεις, αλλά θυσιάζονται παρατηρήσεις στην εκτίμηση του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων. Επίσης ο έλεγχος δεν είναι μοναδικός γιατί εξαρτάται από τη διάταξη των τιμών στις δύο ομάδες [βλ. Davis (2002)].

3.3.3 Γραμμική τάση και τάση μεγαλύτερης τάξης

Σε ένα πείραμα όταν η ανεξάρτητη μεταβλητή (*treatment*) είναι ονομαστική δε μπορούμε να προχωρήσουμε με την ανάλυση των δεδομένων πέρα από το F-τεστ και τις συγκρίσεις των μέσων τιμών ανά δύο ή σε υποομάδες. Όταν όμως η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι αναλογική ή διαστηματική, τότε μπορούμε να προχωρήσουμε σε εξέταση του σχήματος (*shape*) της σχέσης μεταξύ εξαρτημένης μεταβλητής και ανεξάρτητης (*treatment* ή χρόνος). Π.χ. οι μέσες τιμές των ομάδων αυξάνονται (σημαντικά) γραμμικά ως προς την αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής; Μήπως οι μέσες τιμές αυξάνουν και στη συνέχεια ελαττώνονται καθώς αυξάνει η ανεξάρτητη μεταβλητή;

Υπάρχει μία παράδοση στη Στατιστική να προσαρμόζει κανείς πολυώνυμο σε αποκριτικές συναρτήσεις όταν δεν υπάρχει θεωρητική βάση για την αληθινή σχέση. Η υποστήριξη αυτής της πρακτικής ενισχύεται από την απλότητα τόσο στην περιγραφή της καμπύλης όσο και στην προσαρμογή του αντίστοιχου γραμμικού μοντέλου. Στο πλαίσιο αυτό συχνά αναφερόμαστε και ως «εξομάλυνση» (*smoothing*) των δεδομένων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα πολυώνυμο χαμηλού βαθμού (μέχρι 3ου) είναι αρκετό [βλ. Κατέρη (2008)].

3.4 Πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (MANOVA) επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Στη πολυδιάστατη ανάλυση που περιγράψαμε μέχρι τώρα δεν κάναμε καμία υπόθεση σχετικά με τη δομή της συνδιακύμανσης του διανύσματος των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για κάθε πειραματική μονάδα. Όμως το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η μικρή ισχύ στην διαπίστωση των διαφορών, διότι ένας μεγάλος αριθμός από βαθμούς ελευθερίας χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των παραμέτρων συνδιακύμανσης. Η εφαρμογή της *repeated measures ANOVA* ή *repeated measures MANOVA* στην περίπτωση που έχουμε περισσότερες από μία εξαρτημένες μεταβλητές, σε διαχρονικά δεδομένα, μπορεί να φανεί χρήσιμη εναλλακτική της πολυδιάστατης ανάλυσης χωρίς δομή γιατί δεν απαιτεί την εκτίμηση της δομής της συνδιακύμανσης.

3.4.1 Το γενικό μοντέλο

Ας θεωρήσουμε πάλι ότι μία κανονική μεταβλητή απόκρισης μετριέται σε n χρονικές στιγμές για κάθε m πειραματικές μονάδες (υποκείμενα). Κι έστω y_{ij} οι αποκρίσεις από κάθε υποκείμενο i στη χρονική στιγμή j για $i = 1, \dots, m$ και $j = 1, \dots, n$. Τότε η γενική μορφή του μοντέλου (*repeated measures ANOVA*) είναι:

$$y_{ij} = \mu_{ij} + \pi_{ij} + e_{ij}$$

Στο μοντέλο υπάρχουν τρεις συνιστώσες:

1. μ_{ij} είναι η μέση τιμή στη χρονική στιγμή j .
 2. π_{ij} είναι οι συνεπείς αποκλίσεις των y_{ij} από τα μ_{ij} για το i -οστό υποκείμενο.
 3. e_{ij} είναι οι αποκλίσεις των y_{ij} από τα $\mu_{ij} + \pi_{ij}$ του ατόμου i στη χρονική στιγμή j .
- Οι παράμετροι μ_{ij} ονομάζονται σταθερές επιδράσεις (*fixed effects*), επειδή τα μ_{ij} έχουν σταθερή τιμή ανεξαρτήτως από κάποιο συγκεκριμένο άτομο.
 - Οι παράμετροι π_{ij} ονομάζονται τυχαίες επιδράσεις (*random effects*), επειδή τα π_{ij} ποικίλουν τυχαία στον πληθυσμό των ατόμων.
 - Οι παράμετροι e_{ij} είναι τα τυχαία σφάλματα.

Επειδή το μοντέλο περιέχει και σταθερές και τυχαίες επιδράσεις ονομάζεται και *mixed model*.

Για δεδομένο j η μέση τιμή και η διακύμανση των τυχαίων επιδράσεων π_{ij} θεωρούμε ότι είναι:

$$E(\pi_{ij}) = 0$$

$$Var(\pi_{ij}) = \sigma_{\pi j}^2$$

Γι' αυτό οποιαδήποτε μη μηδενική μέση τιμή αφομοιώνεται στην μ_{ij} και η διακύμανση στη χρονική στιγμή j είναι σταθερή πάνω στα άτομα. Επίσης

$$E(e_{ij}) = 0$$

$$Var(e_{ij}) = \sigma_{e j}^2$$

Και γι' αυτό η διακύμανση του τυχαίου σφάλματος στη χρονική στιγμή j είναι σταθερή πάνω στα άτομα.

Αναφορικά με τη δομή της συσχέτισης των τυχαίων επιδράσεων π_{ij} , υποθέτουμε ότι:

$$Cov(\pi_{ij}, \pi_{ij'}) = Cov(\pi_{ij}, \pi_{i'j'}) = 0$$

για $i \neq i'$ και $j \neq j'$ έτσι ώστε οι τυχαίες επιδράσεις από διαφορετικές πειραματικές μονάδες να είναι ασυσχέτιστες. Επίσης υποθέτουμε ότι:

$$Cov(\pi_{ij}, \pi_{i'j'}) = \sigma_{\pi ij'}$$

έτσι ώστε οι εντός υποκειμένων (*within-subjects*) συνδιακυμάνσεις των τυχαίων επιδράσεων να είναι ίδιες μεταξύ των υποκειμένων (*across-subjects*). Ακόμη υποθέτουμε ότι και τα σφάλματα είναι ασυσχέτιστα, δηλαδή για $i \neq i'$ και $j \neq j'$ ισχύει:

$$Cov(e_{ij}, e_{i'j'}) = 0$$

όπως επίσης και οι τυχαίες επιδράσεις με τα σφάλματα είναι ασυσχέτιστα και κατανέμονται κανονικά, δηλαδή για όλα τα i, j, i', j' ισχύει:

$$Cov(\pi_{ij}, e_{i'j'}) = 0.$$

Οι αποκρίσεις y_{ij} και $y_{i'j'}$ διαφορετικών πειραματικών μονάδων ($i \neq i'$) είναι ασυσχέτιστες. Η συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της ίδιας πειραματικής μονάδας ονομάζεται *intraclass correlation* και υπολογίζεται από τον τύπο:

$$Corr(y_{ij}, y_{i'j'}) = \frac{\sigma_{\pi ij'}}{\sqrt{(\sigma_{\pi ij} + \sigma_{e j}^2)(\sigma_{\pi j'j'} + \sigma_{e j'}^2)}}$$

Στην ειδική περίπτωση όπου ισχύει $\sigma_{ej}^2 = \sigma_e^2$ και $\sigma_{\pi ij'} = \sigma_\pi^2$ ο τύπος μετασχηματίζεται στον τύπο:

$$\rho = \text{Corr}(y_{ij}, y_{ij'}) = \frac{\sigma_\pi^2}{\sigma_\pi^2 + \sigma_e^2}.$$

Ο συντελεστής *intraclass correlation* ρ παίρνει τιμές από 0 έως 1 καθώς το πηλίκο $\frac{\sigma_\pi^2}{\sigma_e^2}$ παίρνει τιμές από το 0 μέχρι το άπειρο.

Στην περίπτωση που έχουμε ένα δείγμα το μοντέλο για $\mu_{ij} = \mu + \tau_j$ και $\pi_{ij} = \pi_i$ σταθερή μεταξύ των χρονικών στιγμών είναι:

$$y_{ij} = \mu + \pi_i + \tau_j + e_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$$

όπου y_{ij} είναι η απόκριση της πειραματικής μονάδας i τη χρονική στιγμή j , μ είναι η συνολική μέση τιμή, π_i είναι η τυχαία επίδραση της πειραματικής μονάδας i η οποία είναι σταθερή σε όλες τις περιπτώσεις, τ_j είναι η σταθερή επίδραση της χρονικής στιγμής j και e_{ij} είναι η συνιστώσα του τυχαίου σφάλματος για την πειραματική μονάδα i τη χρονική στιγμή j . Οι προϋποθέσεις και οι έλεγχοι του μοντέλου είναι γνωστοί. Στην περίπτωση που ισχύει η δομή της *compound symmetry* ο έλεγχος της μηδενικής υπόθεσης της μη ύπαρξης διαφορών μεταξύ των χρονικών στιγμών που γίνεται με το στατιστικό τύπο:

$$F = \frac{MS_T}{MS_R} \stackrel{H_0}{\sim} F_{n-1, (m-1)(n-1)}$$

είναι πολύ πιο ισχυρός από το έλεγχο του *Hotelling's T²*. Στην αντίθετη περίπτωση όμως δεν είναι καθόλου εμπιστοσύνης.

Ο Scheffé (1959) έδωσε μια εναλλακτική πρόταση για τη διαμόρφωση του μοντέλου ANOVA των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Τα y_{ij} , τ_j και μ εξακολουθούν να ερμηνεύονται όπως παραπάνω. Αυτό που αλλάζει στο μοντέλο του Scheffé είναι ότι πλέον στα e_{ij} περιλαμβάνεται η υπόθεση της ύπαρξης αλληλεπίδρασης μεταξύ των ατόμων και του χρόνου εκτός από τα σφάλματα μέτρησης. Επίσης ισχύει ότι τα π_i αλλά και τα e_{ij} ακολουθούν πλέον πολυδιάστατη κανονική κατανομή. Μία πολύ σημαντική διαφορά αποτελεί το γεγονός ότι ισχύουν οι σχέσεις $\text{Cov}(e_{ij}, e_{ij'}) \neq 0$ και $\text{Cov}(\pi_i, e_{ij}) \neq 0$. Η ανάλυση όμως του μοντέλου παραμένει ίδια, γι' αυτό και πολλές φορές δε γίνεται διαχωρισμός μεταξύ

των δύο παραπάνω μοντέλων. Στη στατιστική συνάρτηση $F = MS_T / MS_{TS}$, όπου $MS_{TS} = SS_{TS} / (m-1)(n-1)$ εκφράζει το μέσο άθροισμα τετραγώνων του σφάλματος, χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι οι μέσοι στις n χρονικές στιγμές είναι ίσοι.

3.4.2 Εκτίμηση παραμέτρων

Ας θεωρήσουμε και πάλι την περίπτωση όπου n μετρήσεις λαμβάνονται σε m πειραματικές μονάδες. Κι έστω y_{ij} η j -οστή μέτρηση $j=1, \dots, n$ της i -οστής πειραματικής μονάδας $i=1, \dots, m$. Το πολυμεταβλητό γραμμικό μοντέλο έχει τη μορφή:

$$y_{ij} = \bar{x}_i' \vec{\beta}_j + e_{ij}$$

όπου $\bar{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})'$ είναι ένα διάνυσμα p συγκεκριμένων γνωστών συντελεστών της i -οστής πειραματικής μονάδας (κοινό στις n συνιστώσες της μεταβλητής απόκρισης), $\vec{\beta}_j = (\beta_{1j}, \dots, \beta_{pj})'$ είναι ένα διάνυσμα p αγνώστων παραμέτρων της j -οστής χρονικής στιγμής και $\vec{e}_i = (e_{i1}, \dots, e_{in})'$ το διάνυσμα των n υπολοίπων από την i -οστή πειραματική μονάδα. Θεωρούμε ότι ισχύουν οι εξής προϋποθέσεις:

- Ο πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων των $\vec{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in})'$ είναι θετικά ορισμένος, επομένως θα πρέπει να ισχύει $p \leq m - n$.
- $\vec{e}_i \sim N_n(\vec{0}_n, \Sigma)$
- \vec{y}_i είναι ανεξάρτητα τυχαία διανύσματα που ακολουθούν την n -διάστατη κανονική κατανομή $N_n(\vec{\mu}_i, \Sigma)$, με πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ και με μέση τιμή:

$$\vec{\mu}_i = (\mu_{i1}, \dots, \mu_{in})' = (\bar{x}_i' \vec{\beta}_1, \dots, \bar{x}_i' \vec{\beta}_n)'$$

Σε σημειογραφία πινάκων γράφεται ως εξής:

$$Y = XB + E$$

$$\text{όπου } Y = \begin{pmatrix} y_{11} & \dots & y_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ y_{m1} & \dots & y_{mn} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{y}'_1 \\ \vdots \\ \vec{y}'_m \end{pmatrix}, X = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1p} \\ \dots & \dots & \dots \\ x_{m1} & \dots & x_{mp} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{x}'_1 \\ \vdots \\ \bar{x}'_m \end{pmatrix}, \text{ η διάσταση } p \leq m - n,$$

$$B = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \dots & \beta_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \beta_{p1} & \dots & \beta_{pn} \end{pmatrix} = (\vec{\beta}_1, \dots, \vec{\beta}_n), E = \begin{pmatrix} e_{11} & \dots & e_{1n} \\ \dots & \dots & \dots \\ e_{m1} & \dots & e_{mn} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{e}'_1 \\ \vdots \\ \vec{e}'_m \end{pmatrix}, E(Y) = XB \text{ και } \text{Var} \begin{pmatrix} \vec{y}_1 \\ \vdots \\ \vec{y}_m \end{pmatrix} = I_m \otimes \Sigma.$$

⇒ Ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας του B είναι:

$$\hat{B} = (X'X)^{-1} X'Y$$

ο οποίος είναι ίδιος με τον εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων του B . Επίσης εάν με U_j δηλώσουμε τη j -οστή στήλη του πίνακα Y τότε:

$$\hat{B} = (X'X)^{-1} X'[U_1, \dots, U_p] = (\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_p)$$

όπου $\hat{\beta}_j = (X'X)^{-1} X'U_j$ είναι ο συνήθης μονοδιάστατος εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων λαμβάνοντας κάθε στήλη του Y σαν ξεχωριστή μεταβλητή.

⇒ Ένας εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας του Σ είναι:

$$\hat{\Sigma} = \frac{1}{m} (Y - X\hat{B})'(Y - X\hat{B})$$

Ενώ ένας αμερόληπτος εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας του Σ είναι:

$$S = \frac{1}{m-p} (Y - X\hat{B})'(Y - X\hat{B}).$$

⇒ Εάν θέλουμε να εκτιμήσουμε και τη γραμμική συνάρτηση μεταξύ των στοιχείων του B , θεωρούμε $\psi = \bar{a}' B \bar{c}$, όπου \bar{a} και \bar{c} είναι $p \times 1$ και $n \times 1$ σταθερά διανύσματα αντίστοιχα με το \bar{a}' λειτουργεί εντός (*within*) των χρονικών στιγμών και \bar{c} μεταξύ (*between*) των χρονικών στιγμών. Η εκτίμηση $\hat{\psi} = \bar{a}' \hat{B} \bar{c}$ έχει την μικρότερη διακύμανση από όλες τις αμερόληπτες, εκτιμούμενες ευθείες του ψ . Η διακύμανση του $\hat{\psi}$ υπολογίζεται από τον τύπο $Var(\hat{\psi}) = (\bar{c}' \hat{\Sigma} \bar{c}) [\bar{a}' (X'X)^{-1} \bar{a}]$.

Για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης $H_0 : ABC = D$, όπου A είναι ένας $a \times p$ πίνακας διαστάσεως $a \leq p$ με συντελεστές που επιτρέπει τον έλεγχο υποθέσεων εντός των χρονικών στιγμών (*within time*) (όπως υποθέσεις των στοιχείων εντός των στηλών του B). Ο C είναι ένας $n \times c$ πίνακας διαστάσεως $c \leq n \leq m - p$ που επιτρέπει τον έλεγχο υποθέσεων μεταξύ των χρονικών στιγμών (*between time*) (όπως υποθέσεις των στοιχείων εντός των γραμμών του B). Και D είναι ένας $a \times c$ πίνακας με σταθερές. Αυτή είναι γενική μορφή του ελέγχου, όπου για $A = I_p$, $C = I_n$ και όλα τα στοιχεία του D ίσα με 0 αποτελεί ειδική περίπτωση του ελέγχου.

Συνήθως χρησιμοποιούνται τέσσερις στατιστικές συναρτήσεις για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης $H_0 : ABC = D$.

Έστω ο πίνακας ssp (*sum of squares and products*) της υπόθεσης:

$$Q_h = (A\hat{B}C - D)'[A(X'X)^{-1}A']^{-1}(A\hat{B}C - D)$$

και ο πίνακας ssp των υπολοίπων:

$$Q_e = C'[Y'Y - \hat{B}'(X'X)\hat{B}]C.$$

Ο πίνακας Q_h είναι παρόμοιος του αριθμητή στον μονοδιάστατο έλεγχο F και ο Q_e είναι παρόμοιος του SSE (*sum of squares error*).

⇒ The likelihood ratio statistic (Wilks's Λ):

$$\Lambda = \frac{|Q_e|}{|Q_h + Q_e|} = \prod \frac{1}{1 + \lambda_i}$$

όπου λ_i οι λύσεις της χαρακτηριστικής εξίσωσης:

$$|Q_h - \lambda Q_e| = 0 \quad (3.2)$$

⇒ The Bartlett-Nanda-Pillai trace statistic:

$$V = \text{trace}[Q_h(Q_h + Q_e)^{-1}] = \sum \theta_i$$

όπου θ_i οι λύσεις της χαρακτηριστικής εξίσωσης:

$$|Q_h - \theta(Q_h + Q_e)| = 0 \quad (3.3)$$

⇒ The Hotelling-Lawley trace statistic:

$$U = \text{trace}[Q_h Q_e^{-1}] = \sum \lambda_i.$$

⇒ Roy's maximum root statistic:

$$\Theta = \frac{\lambda_1}{1 + \lambda_1}$$

όπου λ_1 είναι η μεγαλύτερη λύση της εξίσωσης (3.2) ή ισοδύναμα Θ είναι η μεγαλύτερη λύση της χαρακτηριστικής εξίσωσης (3.3).

3.4.3 Συγκρίσεις των παραπάνω στατιστικών τύπων

Οι Mikhail (1965), Pillai and Jayachandran (1967), Lee (1971) και Rothenberg (1977) σύγκριναν τα τεστ Λ, U και V ασυμπτωτικά στην περίπτωση που δεν ισχύει η μηδενική υπόθεση (*expansions of their nonnull distributions*) και προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

* Εάν οι ρίζες της χαρακτηριστικής εξίσωσης του πληθυσμού είναι σχεδόν ίσες, τότε η διάταξη από το πιο ισχυρό τεστ προς το λιγότερο είναι: $V > \Lambda > U$

* Εάν οι ρίζες είναι άνισες, τότε η διάταξη είναι: $U > \Lambda > V$.

Στην πράξη όμως οι ρίζες της χαρακτηριστικής εξίσωσης του πληθυσμού δεν είναι γνωστές, γι' αυτό καλύτερη είναι η χρήση του Λ .

Ο Ito (1962) εφάρμοσε εμπειρικές συγκρίσεις της ισχύος των τεστ Λ και U χρησιμοποιώντας απλές εναλλακτικές υποθέσεις σε ένα μεγάλο μέγεθος δείγματος και κατέληξε ότι υπήρχε μικρή διαφορά μεταξύ των δύο τεστ.

Οι Pillai and Jayachandran (1967) συγκρίνοντας και τα τέσσερα τεστ κατέληξαν ότι όταν οι ρίζες της χαρακτηριστικής εξίσωσης του πληθυσμού διαφέρουν τότε το τεστ U τείνει να έχει την υψηλότερη ισχύ, ενώ όταν οι ρίζες είναι ίσες τότε το V είναι πιο ισχυρό. Και στις δύο περιπτώσεις το Θ είναι το λιγότερο ισχυρό.

Οι Roy et al. (1971) συγκρίνοντας κι αυτοί τα τέσσερα τεστ στην περίπτωση που οι ρίζες στον πληθυσμό είναι ίσες, κατέληξαν ότι το V ήταν το πιο ισχυρό ακολουθούμενο από το Λ και το U . Στην περίπτωση που εμφανιζόταν μία μεγάλη ρίζα στον πληθυσμό, τότε το Θ είχε τη μεγαλύτερη ισχύ εμπειρικά. Σε μελέτες προσομοίωσης των Schatzoff (1966) και Olson (1974) εάν η εναλλακτική υπόθεση είχε μία διάσταση, τότε το Θ ήταν το πιο ισχυρό. Εάν όμως υπήρχαν πολλές μη μηδενικές χαρακτηριστικές ρίζες τότε το Θ ήταν κατώτερο.

Ο Anderson (1984) ασχολήθηκε με την ανθεκτικότητα των τεσσάρων τεστ, οπου φαίνεται να είναι σχετικά ανθεκτικά και τα τέσσερα από τις αποκλίσεις ως προς τη κανονικότητα.

Ενώ ο Olson (1974) μελέτησε την ανθεκτικότητα των τεστ κάτω από τις αποκλίσεις και από τη κανονικότητα αλλά και από την ομοιογένεια των συνδιακυμάνσεων και κατέληξε ότι το Θ ήταν το λιγότερο ανθεκτικό τεστ.

3.4.4 Ανάλυση των προφίλ

Ας υποθέσουμε ότι έχουμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε n χρονικές στιγμές από g ομάδες πειραματικών μονάδων. Κι έστω m_h ο αριθμός των πειραματικών μονάδων σε κάθε ομάδα h με συνολικό μέγεθος πειραματικών μονάδων $m = \sum_{h=1}^g m_h$. Ορίζουμε με y_{hij} την

απόκριση τη χρονική στιγμή j της i πειραματικής μονάδας στην ομάδα h για $h=1,\dots,g$
 $i=1,\dots,m_h$ και $j=1,\dots,n$. Θεωρούμε ότι ισχύουν οι προϋποθέσεις:

- Ο πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ είναι κοινός σε όλες τις ομάδες g .
- Τα διανύσματα $\vec{y}_{hi} = (y_{hi1}, \dots, y_{hin})'$ ανεξάρτητα με μέση τιμή $\vec{\mu}_h = (\mu_{h1}, \dots, \mu_{hn})'$ όπου ακολουθούν την n -διάστατη κανονική κατανομή $\vec{y}_{hi} \sim N_n(\vec{\mu}_h, \Sigma)$.

Ο κύριος στόχος της ανάλυσης είναι η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις αποκρίσεις των μέσων $\mu_{hj} = E(y_{hij})$ στις t_j χρονικές στιγμές για κάθε θεραπευτική ομάδα h και με τις διαφορές ανάμεσα στις θεραπείες g των προφίλ των μέσων αποκρίσεων $\vec{\mu}_h = (\mu_{h1}, \dots, \mu_{hn})$.

Θεωρούμε το μοντέλο:

$$y_{hij} = \mu_{hj} + e_{hij}$$

όπου e_{hij} είναι το υπόλοιπο της πειραματικής μονάδας i στην ομάδα h τη χρονική στιγμή t_j και το διάνυσμα $\vec{e}_{hi} = (e_{hi1}, \dots, e_{hin})'$ είναι το διάνυσμα των υπολοίπων για την i -οστή πειραματική μονάδα στην ομάδα h . Με σημειογραφία πινάκων το μοντέλο μπορεί να γραφτεί

$$Y = XB + E$$

δηλαδή:

$$\begin{pmatrix} \vec{y}'_{11} \\ \vdots \\ \vec{y}'_{1m_1} \\ \vec{y}'_{21} \\ \vdots \\ \vec{y}'_{2m_2} \\ \vdots \\ \vec{y}'_{g1} \\ \vdots \\ \vec{y}'_{gm_g} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{11} & \cdots & \mu_{1n} \\ \mu_{21} & \cdots & \mu_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \mu_{g1} & \cdots & \mu_{gn} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \vec{e}'_{11} \\ \vdots \\ \vec{e}'_{1m_1} \\ \vec{e}'_{21} \\ \vdots \\ \vec{e}'_{2m_2} \\ \vdots \\ \vec{e}'_{g1} \\ \vdots \\ \vec{e}'_{gm_g} \end{pmatrix}$$

Στην ανάλυση των προφίλ μας ενδιαφέρουν τρεις βασικές υποθέσεις:

1. Τα προφίλ των g ομάδων είναι παράλληλα.
2. Δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες.
3. Δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις χρονικές στιγμές.

Ο έλεγχος της πρώτης υπόθεσης πρέπει να προηγείται των άλλων δύο, γιατί η έκβαση του επηρεάζει τη μεθοδολογία των άλλων δύο ελέγχων. Επίσης εάν απορριφθεί η πρώτη υπόθεση μπορεί να θέλουμε να ελέγξουμε τις εξής υποθέσεις:

4. Δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες εντός κάποιων υποσυνόλων χρονικών στιγμών από το συνολικό αριθμό των χρονικών στιγμών.
5. Δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις χρονικές στιγμές σε συγκεκριμένη ομάδα ή σε συγκεκριμένα υποσύνολα ομάδων.
6. Δεν υπάρχουν διαφορές εντός κάποιων υποσυνόλων από το συνολικό αριθμό χρονικών στιγμών σε κάποια συγκεκριμένη ομάδα ή υποσύνολο ομάδων.

3.4.5 Έλεγχος παραλληλίας

Η υπόθεση παραλληλίας γράφεται:

$$H_{o1} : \begin{pmatrix} \mu_{11} - \mu_{12} \\ \mu_{12} - \mu_{13} \\ \vdots \\ \mu_{1,n-1} - \mu_{1n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_{21} - \mu_{22} \\ \mu_{22} - \mu_{23} \\ \vdots \\ \mu_{2,n-1} - \mu_{2n} \end{pmatrix} = \dots = \begin{pmatrix} \mu_{g1} - \mu_{g2} \\ \mu_{g2} - \mu_{g3} \\ \vdots \\ \mu_{g,n-1} - \mu_{gn} \end{pmatrix}$$

Επομένως σύμφωνα με τη γενική υπόθεση $H_o : ABC = D$ αρκεί να θεωρήσουμε τους πίνακες:

$$A_{(g-1) \times g} = (I_{g-1} \ -1_{g-1}), \quad C_{n \times (n-1)} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ -1 & 1 & \dots & 0 \\ 0 & -1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \\ 0 & 0 & \dots & -1 \end{pmatrix} \quad \text{και} \quad D_{(g-1) \times (n-1)} = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

και να κάνουμε τον έλεγχο σαν να είχαμε *one-way MANOVA*

3.4.6 Έλεγχος μη ύπαρξης διαφορών μεταξύ των ομάδων

Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου παραλληλίας, μπορούν να πραγματοποιηθούν δύο έλεγχοι της υπόθεσης όχι διαφορών ανάμεσα στις ομάδες.

1. Εάν η υπόθεση της παραλληλίας δεν απορριφθεί, μπορεί να εφαρμοστεί ο έλεγχος διαφορών ανάμεσα στις ομάδες χρησιμοποιώντας άθροισμα ή μέσο όρο των

επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για κάθε πειραματική μονάδα. Σε αυτή την περίπτωση αρκεί να θεωρούμε τους πίνακες:

$$A_{(g-1) \times g} = (I_{g-1} - 1_{g-1}), \quad C_{n \times 1} = 1_n \quad \text{και} \quad D_{(g-1) \times 1} = 0_{g-1}$$

και να κάνουμε τον έλεγχο σαν να είχαμε *one-way ANOVA* των αθροισμάτων ή των μέσων μεταξύ των ομάδων για κάθε πειραματική μονάδα.

- Χωρίς την υπόθεση της παραλληλίας μπορεί να εφαρμοστεί πολυδιάστατος έλεγχος των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες. Σε αυτή την περίπτωση η μηδενική υπόθεση έχει τη μορφή:

$$H_{o2} : \begin{pmatrix} \mu_{11} \\ \mu_{12} \\ \vdots \\ \mu_{1n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_{21} \\ \mu_{22} \\ \vdots \\ \mu_{2n} \end{pmatrix} = \dots = \begin{pmatrix} \mu_{g1} \\ \mu_{g2} \\ \vdots \\ \mu_{gn} \end{pmatrix}$$

Όπου σύμφωνα με τη γενική υπόθεση $H_o : ABC = D$ αρκεί να θεωρήσουμε τους πίνακες:

$$A_{(g-1) \times g} = (I_{g-1} - 1_{g-1}), \quad C_{n \times n} = I_n \quad \text{και} \quad D_{(g-1) \times n} = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

Εάν θέλουμε να πραγματοποιήσουμε συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων για ένα υποσύνολο χρονικών στιγμών, τότε μπορούμε να παραλείψουμε τις στήλες του C που αντιστοιχούν στις χρονικές στιγμές που δε μας ενδιαφέρουν.

3.4.7 Έλεγχος μη ύπαρξης διαφορών μεταξύ των χρονικών στιγμών

Ομοίως και στον τρίτο έλεγχο, ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου παραλληλίας, μπορούν να πραγματοποιηθούν δύο έλεγχοι της υπόθεσης όχι διαφορών ανάμεσα στις χρονικές στιγμές.

- Εάν η υπόθεση της παραλληλίας δεν απορριφθεί, μπορεί να εφαρμοστεί ο έλεγχος διαφορών ανάμεσα στις χρονικές στιγμές χρησιμοποιώντας άθροισμα ή μέσο όρο μεταξύ των ομάδων των παρατηρήσεων για κάθε χρονική στιγμή. Όπου σύμφωνα με τη γενική υπόθεση $H_o : ABC = D$ αρκεί να θεωρήσουμε τους πίνακες:

$$A_{1 \times g} = (1, \dots, 1) \dot{\eta} \left(\frac{1}{g}, \dots, \frac{1}{g} \right), \quad C_{n \times (n-1)} = \begin{pmatrix} I_{n-1} \\ -1'_{n-1} \end{pmatrix} \quad \text{και} \quad D_{1 \times (n-1)} = 0'_{n-1}$$

και να κάνουμε τον έλεγχο σαν να είχαμε *one-sample* T^2 . Η συγκεκριμένη διαδικασία σταθμίζει τις g ομάδες ίσες, στην περίπτωση όμως που έχουμε άνισα μεγέθη ομάδων θα

ήταν καλύτερο να χρησιμοποιήσουμε τα βάρη: $A_{1 \times g} = (m_1, \dots, m_g) \dot{\eta} \left(\frac{m_1}{m}, \dots, \frac{m_g}{m} \right)$.

2. Χωρίς την υπόθεση της παραλληλίας ομοίως μπορεί να εφαρμοστεί πολυδιάστατος έλεγχος:

$$H_{03} : \begin{pmatrix} \mu_{11} \\ \mu_{21} \\ \vdots \\ \mu_{g1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_{12} \\ \mu_{22} \\ \vdots \\ \mu_{g2} \end{pmatrix} = \dots = \begin{pmatrix} \mu_{1n} \\ \mu_{2n} \\ \vdots \\ \mu_{gn} \end{pmatrix}$$

όπου σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε τους πίνακες:

$$A_{g \times g} = I_g, C_{n \times (n-1)} = \begin{pmatrix} I_{n-1} \\ -1'_{n-1} \end{pmatrix} \text{ και } D_{g \times (n-1)} = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

Εάν θέλουμε να πραγματοποιήσουμε συγκρίσεις μεταξύ των χρονικών στιγμών για ένα υποσύνολο ομάδων, τότε μπορούμε να παραλείψουμε τις γραμμές του A που αντιστοιχούν στις ομάδες που δε μας ενδιαφέρουν.

3.4.8 Ανάλυση καμπυλών (Growth Curve Analysis)-Γραμμική Τάση

Στην ανάλυση των προφίλ δε χρησιμοποιείται η διάταξη των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ως προς το χρόνο. Επομένως για να αναγνωρίσουμε την τάση ως προς το χρόνο χρησιμοποιούμε πολυώνυμα μικρού βαθμού. Οι μέσοι των επαναλαμβανόμενων χρονικών στιγμών μπορούν να συνοψιστούν με λίγους συντελεστές αντί να χρησιμοποιήσουμε ολόκληρο το διάνυσμα. Αυτή η διαδικασία είναι πολύ χρήσιμη, όταν οι επαναλήψεις είναι πάρα πολλές. Σε αυτή την παράγραφο θα ασχοληθούμε με την προσαρμογή μοντέλων καμπυλών χρησιμοποιώντας τη κλασική *MANOVA*. Αυτή η επέκταση της κλασικής *MANOVA* προτάθηκε εξολοκλήρου από τους Potthoff and Roy (1964). Μία εναλλακτική διατύπωση αναπτύχθηκε από τους Rao (1965) και Khatri (1966). Οι Grizzle and Allen (1969) ενοποίησαν και εξήγησαν τη μεθοδολογία και ο Kleinbaum (1973) επέκτεινε την ανάλυση καμπυλών προσαρμόζοντάς την για την περίπτωση που εμφανίζονται ελλείπουσες τιμές.

3.4.8.1 Το μοντέλο της ανάλυσης καμπυλών

Στην ανάλυση καμπυλών η τάση του χρόνου σε κάθε ομάδα μπορεί να περιγραφεί από ένα πολυώνυμο βαθμού $(q-1)$ με $q \leq n$. Θεωρούμε ότι έχουμε ένα κοινό σετ χρονικών στιγμών για κάθε πειραματική μονάδα και για πρακτικούς λόγους θα θεωρήσουμε ότι οι χρονικές στιγμές έχουν ίσες αποστάσεις μεταξύ τους. Το μοντέλο που θα χρησιμοποιήσουμε είναι:

$$y_{hij} = \beta_{ho} + \beta_{h1}j + \beta_{h2}j^2 + \dots + \beta_{h,q-1}j^{q-1} + e_{hij}$$

όπου όπως και προηγουμένως με $j=1, \dots, n$ δηλώνουμε τις χρονικές στιγμές, με $h=1, \dots, g$ δηλώνουμε τις ομάδες, με $i=1, \dots, m_h$ δηλώνουμε τις πειραματικές μονάδες σε κάθε ομάδα,

με $m = \sum_{h=1}^g m_h$ δηλώνουμε το συνολικό μέγεθος δείγματος, με y_{hij} δηλώνουμε την απόκριση

στη χρονική στιγμή j της i -οστής πειραματικής μονάδας στην ομάδα h και με e_{hij} δηλώνουμε το υπόλοιπο στη χρονική στιγμή j της i -οστής πειραματικής μονάδας στην ομάδα h . Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει gq παραμέτρους. Παρόλο που η πρακτική μορφή της τάσεως του χρόνου είναι ίδια για τις g ομάδες, οι παράμετροι είναι διαφορετικές σε κάθε ομάδα.

Σε σημειογραφία πινάκων το μοντέλο έχει τη μορφή:

$$Y = XBT + E$$

όπου Y και E αντιστοιχούν σε πίνακες διαστάσεως $m \times n$ των παρατηρήσεων και των

υπολοίπων αντίστοιχα. Ο $X = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ & \vdots & & \\ 0 & 0 & \dots & 1 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}$ είναι ένας $m \times g$ πίνακας σχεδιασμένος

μεταξύ των ατόμων (*across-individual*), ο $B = \begin{pmatrix} \beta_{1o} & \dots & \beta_{1,q-1} \\ \beta_{2o} & \dots & \beta_{2,q-1} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \beta_{go} & \dots & \beta_{g,q-1} \end{pmatrix}$ είναι ένας $g \times q$ πίνακας

παραμέτρων και ο $T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ 1 & 2 & \dots & n \\ 1 & 4 & \dots & n^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 2^{q-1} & \dots & n^{q-1} \end{pmatrix}$ είναι ένας $q \times n$ πίνακας σχεδιασμένος εντός των

ατόμων (*within-individual*) τάξεως q . Προϋποθέσεις του μοντέλου:

- $q \leq n$
- Κάθε γραμμή $\bar{y}'_{hi} = (y_{hi1}, \dots, y_{hin})$ του πίνακα Y είναι ανεξάρτητα διανύσματα που ακολουθούν πολυδιάστατη κανονική κατανομή με πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ .

Επομένως $E(Y) = XBT$ και $Var \begin{pmatrix} \bar{y}_{11} \\ \vdots \\ \bar{y}_{gm_g} \end{pmatrix} = I_m \otimes \Sigma$.

Η βασική ιδέα των Potthoff-Roy (1964) είναι η μετατροπή του μοντέλου της ανάλυσης καμπυλών στο συνηθισμένο μοντέλο της *MANOVA* που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση των προφίλ. Για το σκοπό αυτό θεωρούμε έναν $n \times n$ πίνακα G για τον οποίο ισχύουν τα εξής:

- Είναι συμμετρικός και θετικά ορισμένος.
- Είναι μη στοχαστικός ή ανεξάρτητός το Y
- Ο πίνακας $TG^{-1}T'$ είναι τάξεως q .

Επομένως θεωρώντας το μετασχηματισμό $Z = YG^{-1}T'(TG^{-1}T')^{-1}$ πολλαπλασιάζοντας και τα δύο μέλη του αρχικού μας μοντέλου με τον πίνακα: $G^{-1}T'(TG^{-1}T')^{-1}$ παίρνουμε το μοντέλο:

$$Z = XB + E^*$$

όπου έχει μέση τιμή: $E(Z) = XB$ και οι γραμμές του Z προέρχονται από q -διάστατη κανονική κατανομή με πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων:

$$\Sigma^* = (TG^{-1}T')^{-1}TG^{-1}\Sigma G^{-1}T'(TG^{-1}T')^{-1}.$$

Ένας αμερόληπτος εκτιμητής του B είναι ο πίνακας:

$$\hat{B} = (XX)^{-1}X'YG^{-1}T'(TG^{-1}T')^{-1}.$$

Στην περίπτωση όμως που $G = \Sigma$ ο εκτιμητής $\hat{B} = (XX)^{-1}X'Y\Sigma^{-1}T'(T\Sigma^{-1}T')^{-1}$ όχι μόνο είναι αμερόληπτος αλλά έχει τη μικρότερη διακύμανση.

3.4.9 Προϋποθέσεις σφαιρικότητας

Η *compound symmetry* είναι ειδική περίπτωση της συνθήκης σφαιρικότητας κάτω από την οποία ο στατιστικός έλεγχος F είναι έγκυρος. Η συνθήκη της σφαιρικότητας μπορεί να εκφραστεί με διαφορετικούς τρόπους όπως:

* Οι διακυμάνσεις για όλα τα ζεύγη διαφορών είναι ίσες, δηλαδή ισχύει η σχέση:

$$\text{Var}(y_{ij} - y_{i'j'}) = c \text{ για όλα τα } j, j'.$$

* $\varepsilon = 1$, όπου

$$\varepsilon = \frac{n^2(\bar{\sigma}_{ii} - \bar{\sigma}_{..})^2}{(n-1)(S - 2n\sum \bar{\sigma}_i^2 + n^2\bar{\sigma}_{..}^2)} \quad (3.4)$$

με $\bar{\sigma}_{ii}$ εκφράζουμε τη μέση τιμή των στοιχείων της κυρίας διαγωνίου του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων Σ , $\bar{\sigma}_{..}$ τη μέση τιμή όλων των στοιχείων του πίνακα Σ , $\bar{\sigma}_i$ τη μέση τιμή των στοιχείων της γραμμής i του Σ και S το άθροισμα τετραγώνων των στοιχείων του Σ .

Στην περίπτωση της *compound symmetry* διατηρούνται σταθερά τα $\text{Var}(y_{ij})$ και $\text{Cov}(y_{ij}, y_{i'j'})$ για όλα τα i και j . Στην πράξη, εάν οι διακυμάνσεις είναι ίσες τότε για να ισχύει η σφαιρικότητα θα πρέπει και οι συνδιακυμάνσεις να είναι ίσες [βλ. Huynh and Feldt (1970)]. Ο Huynh (1978) δήλωσε ότι είναι δύσκολο να διαμορφώσουμε μία κατάσταση τέτοια όπου θα μας οδηγούσε σε πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων που θα ικανοποιούσε τη συνθήκη της σφαιρικότητας και όχι τη *compound symmetry*. Και στη συνέχεια ο Wallenstein (1982) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για πρακτικούς λόγους ότι η μοναδική προϋπόθεση στην ανάλυση *Repeated Measures ANOVA* είναι αυτή της *compound symmetry*.

Η υπόθεση της σφαιρικότητας μπορεί να ελεγχθεί με το τεστ του Mauchly (1940):

$$W = \frac{|CS_p C'|}{\left| \text{tr} \frac{CS_p C'}{p-1} \right|^{p-1}},$$

όπου C είναι ένας $(p-1) \times p$ πίνακας ορθοκανονικών αντιθέσεων (*orthonormal contrasts*).

Το τεστ του Mauchly δεν λειτουργεί καλά στην πράξη γιατί:

- * Σε μικρό μέγεθος δείγματος έχει χαμηλή ισχύ.
- * Σε μεγάλο μέγεθος δείγματος μπορεί να είναι σημαντικό και σε περιπτώσεις αμελητέας επίδρασης πάνω στο F-τεστ.

- * Είναι ευαίσθητο σε αποκλίσεις από τη κανονικότητα και στις έκτροπες παρατηρήσεις. Στην πράξη είναι συντηρητικό σε κατανομές με λεπτές ουρές και μη συντηρητικό σε κατανομές με ενισχυμένες ουρές.

Στην περίπτωση που δεν ισχύει η υπόθεση της σφαιρικότητας θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε είτε πολυδιάστατη ανάλυση (*MANOVA*) που δεν χρειάζεται να έχει δομή ο πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων, με προσοχή όμως γιατί αυτή η μέθοδος έχει χαμηλή ισχύ στην περίπτωση που ισχύει η υπόθεση της σφαιρικότητας, είτε να τροποποιήσουμε τη μέθοδο *Repeated Measures ANOVA*.

Στην περίπτωση που παραβιάζεται η υπόθεση της σφαιρικότητας το F-τεστ ακολουθεί ασυμπτωτικά τη κατανομή: $F_{\varepsilon(n-1), \varepsilon(m-1)(n-1)}$, όπου ε δίνεται από τον τύπο (3.4) είναι ένας δείκτης του βαθμού παραβίασης της σφαιρικότητας [βλ. Box (1954)]. Το ε παίρνει τιμές στο διάστημα $[\frac{1}{n-1}, 1]$. Υπάρχουν διάφορες προτάσεις για τον έλεγχο υποθέσεων στην περίπτωση που παραβιάζεται η υπόθεση της σφαιρικότητας.

⇒ Ένας τρόπος είναι να προσαρμόσουμε τους βαθμούς ελευθερίας του ελέγχου F χρησιμοποιώντας το μικρότερο όριο του ε . Επομένως για $\varepsilon = \frac{1}{n-1}$ η κατανομή του F γίνεται $F_{1, m-1}$. Όμως σε αυτή την περίπτωση ο έλεγχος γίνεται πολύ συντηρητικός.

⇒ Ο Greenhouse and Geisser (1959) πρότειναν την προσαρμογή των βαθμών ελευθερίας του ελέγχου F χρησιμοποιώντας τον εκτιμητή μέγιστης πιθανοφάνειας $\hat{\varepsilon}$. Όμως και αυτή η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας τείνει να κάνει τον έλεγχο συντηρητικό και αυξάνει σοβαρά τη μεροληψία όταν $\varepsilon > 0.75$ και $m < 2n$.

⇒ Οι Huynh and Feldt (1976) πρότειναν την εκτίμηση:

$$\tilde{\varepsilon} = \min\left(1, \frac{m(n-1)\hat{\varepsilon} - 2}{(n-1)(m-1 - (n-1)\hat{\varepsilon})}\right)$$

Η εκτίμηση $\tilde{\varepsilon}$ βασίζεται πάνω σε αμερόληπτους εκτιμητές για τον αριθμητή και παρονομαστή του ε και κρύβει λιγότερη μεροληψία από την εκτίμηση $\hat{\varepsilon}$. Φαίνεται ότι ισχύει: $\tilde{\varepsilon} \geq \hat{\varepsilon}$. Ο $\hat{\varepsilon}$ είναι καλύτερος για $\varepsilon \leq 0.5$, ενώ ο $\tilde{\varepsilon}$ είναι καλύτερος για $\varepsilon \geq 0.75$.

Συνοψίζοντας μπορούμε να ακολουθήσουμε τα εξής βήματα στην ανάλυση της *Repeated Measures ANOVA*:

1. Εάν οι προϋποθέσεις της *Repeated Measures ANOVA* ικανοποιούνται, τότε εφαρμόζουμε μονοδιάστατο έλεγχο F.

2. Εάν από τον έλεγχο δε μπορέσουμε να απορρίψουμε την H_o , σταματάμε.
3. Εάν ο έλεγχος είναι σημαντικός τότε προχωράμε στην εφαρμογή πιο συντηρητικού ελέγχου χρησιμοποιώντας το $\varepsilon = \frac{1}{n-1}$ όπου οδηγεί στην $F_{1,m-1}$.
 - a. Εάν ο συντηρητικός έλεγχος είναι σημαντικός, τότε απορρίπτουμε την H_o .
 - b. Εάν ο συντηρητικός έλεγχος δεν είναι σημαντικός, τότε προχωράμε σε άλλο έλεγχο χρησιμοποιώντας μια εκτίμηση του ε , αναλόγως είτε την $\hat{\varepsilon}$ είτε την $\tilde{\varepsilon}$ [βλ. Greenhouse and Geisser (1959)].

3.4.10 Πολλαπλά δείγματα

Στην περίπτωση που οι πειραματικές μονάδες χωρίζονται σε g ομάδες μεγέθους m_h με συνολικό μέγεθος δείγματος $m = \sum_{h=1}^g m_h$, υπάρχουν τουλάχιστον τρία μοντέλα που παράγουν τον ίδιο πίνακα ANOVA. Το πιο απλό μοντέλο είναι:

$$y_{hij} = \mu + \gamma_h + \tau_j + (\gamma\tau)_{hj} + \pi_{i(h)} + e_{hij}, \quad h=1, \dots, g; i=1, \dots, m_h; j=1, \dots, n,$$

όπου η παράμετρος μ εκφράζει τον ολικό μέσο, η παράμετρος γ_h εκφράζει τη σταθερή επίδραση της ομάδας h με $\sum_{h=1}^g \gamma_h = 0$, η παράμετρος τ_j εκφράζει τη σταθερή επίδραση της

χρονικής στιγμής j με $\sum_{j=1}^n \tau_j = 0$, η παράμετρος $(\gamma\tau)_{hj}$ εκφράζει τη σταθερή επίδραση της

αλληλεπίδρασης της h -οστής ομάδας τη j -οστή χρονική στιγμή με $\sum_{h=1}^g (\gamma\tau)_{hj} = \sum_{j=1}^n (\gamma\tau)_{hj} = 0$, οι

παράμετροι $\pi_{i(h)}$ εκφράζουν τις τυχαίες επιδράσεις της i -οστής πειραματικής μονάδας σε

κάθε ομάδα h είναι ανεξάρτητες και ισχύει $\pi_{i(h)} \sim N(0, \sigma_\pi^2)$. Τέλος τα e_{hij} είναι ανεξάρτητα

τυχαία σφάλματα με $e_{hij} \sim N(0, \sigma_e^2)$. Αν θέλουμε να αντιστοιχίσουμε τις παραμέτρους με αυτές του βασικού μοντέλου, τότε θα είχαμε:

- $\mu_{ij} = \mu + \gamma_h + \tau_j + (\gamma\tau)_{hj}$
- $\pi_{ij} = \pi_{i(h)}$
- $e_{ij} = e_{hij}$

Το μοντέλο παράγει τον παρακάτω πίνακα ANOVA:

Source	SS	df	E(MS)
Group	SS_G	$g-1$	$\sigma_e^2 + n\sigma_\pi^2 + D_G$
Subjects (Group)	$SS_{S(G)}$	$m-g$	$\sigma_e^2 + n\sigma_\pi^2$
Time	SS_T	$n-1$	$\sigma_e^2 + D_T$
Group \times Time	SS_{GT}	$(g-1)(n-1)$	$\sigma_e^2 + D_{GT}$
Residual	SS_R	$(m-g)(n-1)$	σ_e^2

Πίνακας 3.1 Πίνακας ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στην περίπτωση πολλαπλών δειγμάτων.

Οι ποσότητες D_G , D_T και D_{GT} εκφράζουν τις διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, τις χρονικές στιγμές και τις αλληλεπιδράσεις τους αντίστοιχα. Τα αθροίσματα τετραγώνων που δίνονται στον παραπάνω πίνακα ANOVA, βασίζονται στον διαχωρισμό των αποκλίσεων κάθε παρατήρησης από τον συνολικό μέσο:

$$y_{hij} - \bar{y}_{...} = (\bar{y}_{h..} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{hi.} - \bar{y}_{h..}) + (\bar{y}_{..j} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{h.j} - \bar{y}_{h..} - \bar{y}_{..j} + \bar{y}_{...}) + (y_{hij} - \bar{y}_{h.j} - \bar{y}_{hi.} + \bar{y}_{h..})$$

όπου:

- $\bar{y}_{...} = \frac{\sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n y_{hij}}{mn}$ εκφράζει το ολικό μέσο,
- $\bar{y}_{h..} = \frac{\sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n y_{hij}}{m_h n}$ εκφράζει τη μέση τιμή της ομάδας h,
- $\bar{y}_{..j} = \frac{\sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} y_{hij}}{m}$ εκφράζει τη μέση τιμή στη χρονική στιγμή j,
- $\bar{y}_{h.j} = \frac{\sum_{i=1}^{m_h} y_{hij}}{m_h}$ εκφράζει τη μέση τιμή της ομάδας h στη χρονική στιγμή j,
- $\bar{y}_{hi.} = \frac{\sum_{j=1}^n y_{hij}}{n}$ εκφράζει τη μέση τιμή της i-οστής πειραματική μονάδας στην ομάδα h,

- $SS_G = \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n (\bar{y}_{h..} - \bar{y}_{...})^2 = n \sum_{h=1}^g m_h (\bar{y}_{h..} - \bar{y}_{...})^2$,
- $SS_{S(G)} = \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n (\bar{y}_{hi.} - \bar{y}_{h..})^2 = n \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} (\bar{y}_{hi.} - \bar{y}_{h..})^2$,
- $SS_T = \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n (\bar{y}_{..j} - \bar{y}_{...})^2 = m \sum_{j=1}^n (\bar{y}_{..j} - \bar{y}_{...})^2$,
- $SS_{GT} = \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n (\bar{y}_{h.j} - \bar{y}_{h..} - \bar{y}_{..j} + \bar{y}_{...})^2$,
- $SS_R = \sum_{h=1}^g \sum_{i=1}^{m_h} \sum_{j=1}^n (y_{hij} - \bar{y}_{h.j} - \bar{y}_{hi.} + \bar{y}_{h..})^2$.

Όσον αφορά τους στατιστικούς ελέγχους F απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η ισότητα των πινάκων διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων εντός των ομάδων και να ικανοποιείται η υπόθεση της σφαιρικότητας.

⇒ Ο στατιστικός έλεγχος F για τον έλεγχο $H_o: \gamma_h = 0$ των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες είναι:

$$F = \frac{MS_G}{MS_{S(G)}} = \frac{SS_G / (g-1)}{SS_{S(G)} / (m-g)}$$

⇒ Ο στατιστικός έλεγχος F για τον έλεγχο $H_o: \tau_j = 0$ των διαφορών ανάμεσα στις χρονικές στιγμές είναι:

$$F = \frac{MS_T}{MS_R} = \frac{SS_T / (n-1)}{SS_R / ((m-g)(n-1))}$$

⇒ Ο στατιστικός έλεγχος F για τον έλεγχο $H_o: (\tau\gamma)_{hj} = 0$ της σημαντικότητας της αλληλεπίδρασης των ομάδων με το χρόνο είναι:

$$F = \frac{MS_{GT}}{MS_R} = \frac{SS_{GT} / ((g-1)(n-1))}{SS_R / ((m-g)(n-1))}$$

3.5 Γενικά γραμμικά μοντέλα για διαχρονικά δεδομένα

3.5.1 Το γενικό γραμμικό μοντέλο με συσχετισμένα λάθη

Έστω ότι έχουμε m πειραματικές μονάδες, σε κάθε πειραματική μονάδα παίρνουμε n συνολικά επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, μία σε κάθε χρονική στιγμή t_j και συμβολίζουμε

τη j -οστή μέτρηση της i -οστής πειραματικής μονάδας με y_{ij} . Κι έστω ότι θέλουμε να μελετήσουμε τη συσχέτιση ρ επεξηγηματικών μεταβλητών, όπου η τιμή της k -οστής επεξηγηματικής μεταβλητής της i -οστής πειραματικής μονάδας στην j επανάληψη είναι x_{ijk} . Υποθέτουμε ότι οι y_{ij} τυχαίες μεταβλητές με:

$$y_{ij} = \beta_1 x_{ij1} + \dots + \beta_p x_{ijp} + e_{ij}$$

όπου e_{ij} είναι τυχαίες ακολουθίες μήκους n που αντιστοιχούν σε κάθε πειραματική μονάδα από τις m . Στο κλασικό γραμμικό μοντέλο τα e_{ij} είναι αμοιβαία ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές της κανονικής κατανομής $N(0, \sigma^2)$. Εξαιτίας της δομής των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων αναμένουμε τα e_{ij} να είναι συσχετισμένα μέσα στις πειραματικές μονάδες.

3.5.2 Το ομοιόμορφο μοντέλο συσχετίσεως

Στο ενιαίο μοντέλο συσχετίσεων θεωρούμε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ρ ανάμεσα σε οποιοσδήποτε δύο μετρήσεις της ίδιας πειραματικής μονάδας. Τότε ο πίνακας συσχετίσεων παίρνει τη μορφή:

$$V_o = (1 - \rho)I + \rho J$$

όπου I είναι ο μοναδιαίος $n \times n$ πίνακας και J ένας πίνακας $n \times n$ που έχει όλα τα στοιχεία του ίσα με 1. Αν y_{ij} είναι οι πραγματοποιήσεις από τυχαίες μεταβλητές y_{ij} έτσι ώστε:

$$y_{ij} = \mu_{ij} + u_i + z_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$$

όπου $\mu_{ij} = E(y_{ij})$, $u_i \sim N(0, v^2)$ αμοιβαία ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές, $z_{ij} \sim N(0, \tau^2)$ αμοιβαία ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές και u_i ανεξάρτητη με τη z_{ij} τότε η δομή των συνδιακυμάνσεων των παρατηρήσεων αντιστοιχεί στον προηγούμενο τύπο με $\rho = \frac{v^2}{v^2 + \tau^2}$ και $\sigma^2 = v^2 + \tau^2$.

3.5.3 Το εκθετικό μοντέλο συσχετίσεως

Στο συγκεκριμένο μοντέλο το jk -οστό στοιχείο $v_{jk} = Cov(y_{ij}, y_{ik})$ του πίνακα συσχετίσεων

έχει τη μορφή:

$$v_{ik} = \sigma^2 \exp(-\phi |t_j - t_k|)$$

Σε αντίθεση με το ομοιόμορφο μοντέλο συσχετίσεων, η συσχέτιση μεταξύ ζευγαρωτών παρατηρήσεων της ίδιας πειραματικής μονάδας φθίνει προς το μηδέν όσο ο χρόνος μεταξύ των επαναλήψεων αυξάνει. Ο ρυθμός ελάττωσης είναι γρηγορότερος για μεγαλύτερες τιμές του ϕ . Στην περίπτωση που έχουμε ισοσταθμισμένες παρατηρήσεις, δηλαδή $t_{j+1} - t_j = d$ για όλα τα j , τότε η παραπάνω εξίσωση παίρνει τη μορφή:

$$v_{ik} = \sigma^2 \rho^{|j-k|}$$

όπου $\rho = \exp(-\phi d)$ είναι η συσχέτιση μεταξύ διαδοχικών παρατηρήσεων πάνω στην ίδια πειραματική μονάδα. Επομένως αν οι τυχαίες μεταβλητές y_{ij} πληρούν το ακόλουθο μοντέλο:

$$y_{ij} = \mu_{ij} + w_{ij}, i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$$

όπου

$$w_{ij} = \rho w_{ij-1} + z_{ij}$$

και $z_{ij} \sim N(0, \sigma^2(1 - \rho^2))$ αμοιβαία ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές, όπου έχουν $Var(y_{ij}) = Var(w_{ij}) = \sigma^2$ [βλ. Diggle et al. (1994)].

3.6 Γραμμικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων (Linear mixed models)

Στην εφαρμογή της ANOVA στις διαχρονικές μελέτες παρουσιάζονται οι εξής περιορισμοί:

1. Η αποτυχία της να αξιοποιήσει το πιθανό κέρδος στην απόδοση που λαμβάνεται από τη μοντελοποίηση της συνδιακύμανσης ανάμεσα στις επαναλήψεις των παρατηρήσεων.
2. Η εφαρμογή της είναι απλή μόνο για πλήρη, δηλαδή χωρίς ελλείπουσες τιμές και ισοσταθμισμένα (*balanced*) δεδομένα, δηλαδή κάθε πειραματική μονάδα πρέπει να μετρηθεί σε n χρονικές στιγμές.

Στην πράξη οι μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χαρακτηρίζονται από:

- * Διακύμανση ανάμεσα στις πειραματικές μονάδες αναφορικά με το πλήθος και το συγχρονισμό των παρατηρήσεων.
- * Ελλείπουσες τιμές.
- * Χρονική εξάρτηση των συμμεταβλητών.

Τέτοιου είδους χαρακτηριστικά κάνουν τις πολυδιάστατες μεθόδους δύσκολες ή και αδύνατες στην εφαρμογή τους.

Σε αυτή την παράγραφο θα μελετήσουμε μία διαφορετική προσέγγιση βασισμένη στα γραμμικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων. Αυτή η μεθοδολογία είναι ευρέως διαδεδομένη και εφαρμόζεται σε πολλές κατηγορίες. Ο McLean (1991) έδωσε πρώτος το γενικό γραμμικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων και ο Ware (1985) έδωσε μια γενική επισκόπηση των εφαρμογών του στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Το συγκεκριμένο μοντέλο προσεγγίζει την ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων σαν να αναλύαμε τις αποκρίσεις με μονομεταβλητή παλινδρόμηση αλλά με συσχετισμένα σφάλματα. Ένα βασικό πλεονέκτημα αυτής της μεθοδολογίας είναι η προσαρμογή της πολυπλοκότητας των κλασικών σετ διαχρονικών παρατηρήσεων. Καθορίζει το είδος του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας υπ' όψιν το υποκείμενο και όχι τους περιορισμούς της στατιστικής μεθόδου. Επίσης επιτρέπει αναλυτική μοντελοποίηση και ανάλυση της διακύμανσης μεταξύ (*between*) και εντός (*within*) των πειραματικών μονάδων.

3.6.1 Γραμμικό μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

Τα γραμμικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις επισημοποίησαν την ιδέα ότι οι αποκρίσεις για κάθε πειραματική ομάδα χωριστά είναι πιθανόν να εξαρτώνται από κάποια χαρακτηριστικά της εκάστοτε πειραματικής μονάδας ακόμη και αν αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί. Αυτές οι μεταβλητές που δεν έχουν παρατηρηθεί εισάγονται στο μοντέλο σαν τυχαίες μεταβλητές οι οποίες θεωρούνται τυχαίες επιδράσεις. Το βασικό χαρακτηριστικό τέτοιων μοντέλων είναι ότι η συσχέτιση, μεταξύ των μετρήσεων που επαναλαμβάνονται στην ίδια πειραματική μονάδα, αυξάνεται από μη παρατηρούμενες μεταβλητές που αφορούν τη συγκεκριμένη πειραματική μονάδα. Υπό συνθήκη (*conditional*) των τιμών που ανήκουν σε τυχαίες επιδράσεις, οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις θεωρούνται ότι είναι ανεξάρτητες. Αυτή ονομάζεται υπόθεση τοπικής ανεξαρτησίας (*local independence*).

Δύο συνήθεις χρήσεις των γραμμικών μοντέλων τυχαίων επιδράσεων είναι:

- * Τυχαίων σταθερών όρων (*random intercept*).
- * Τυχαίων σταθερών όρων και κλίσεων (*random intercept and slope*).

Αναφορικά με το πρώτο μοντέλο υποθέτουμε ότι y_{ij} εκφράζει την απόκριση στη χρονική στιγμή t_j για το υποκείμενο i , τότε το μοντέλο *random intercept* των αποκρίσεων y_{ij} είναι:

$$y_{ij} = \underbrace{\beta_0 + \beta_1 t_j}_{\text{fixed}} + \underbrace{u_i + e_{ij}}_{\text{random}} \quad (3.5)$$

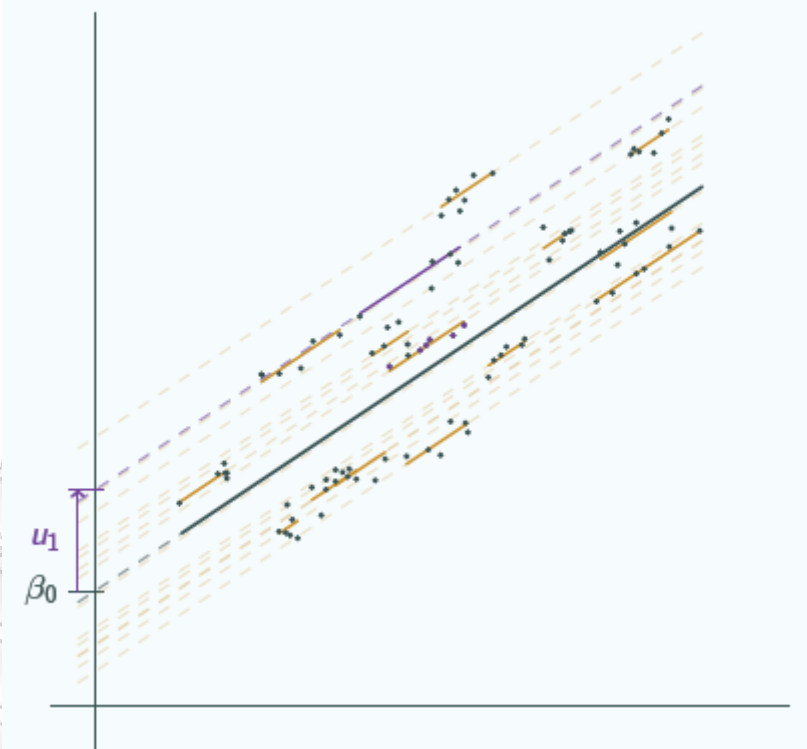
Το ολικό υπόλοιπο που εμφανίζεται στη συνήθη γραμμική παλινδρόμηση έχει διαμεριστεί στη τυχαία συνιστώσα u_i κάθε υποκειμένου i , η οποία είναι σταθερή στο πέρασμα του χρόνου και στο υπόλοιπο e_{ij} , το οποίο ποικίλει τυχαία πάνω στο χρόνο.

Προϋποθέσεις του μοντέλου:

- $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$
- $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$
- Θεωρούμε ότι u_i και e_{ij} είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους και από τις χρονικές στιγμές t_j

Τα u_i είναι οι τυχαίοι σταθεροί όροι (*random intercepts*). Η ευθεία παλινδρόμησης κάθε υποκειμένου, η οποία προκύπτει από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του, μπορεί να βρίσκεται σε διαφορετικό ύψος για κάθε υποκείμενο, αλλά όλες έχουν την ίδια κλίση.

Random intercept model



Διάγραμμα 3.1 Διάγραμμα μοντέλου τυχαίων σταθερών όρων.

[βλ. www.cmm.bristol.ac.uk/MLwiN/tech-support/workshops/materials/random-ints.pdf]

Οι τυχαίες επιδράσεις μοντελοποιούν πιθανή ετερογένεια στους σταθερούς όρους των ατόμων επειδή ο χρόνος έχει σταθερή επίδραση, η οποία εκτιμάται από την παράμετρο β_1 .

Το μοντέλο (3.5) υποδηλώνει ότι η συνολική διακύμανση κάθε επαναλαμβανόμενης μέτρησης είναι:

$$\text{Var}(y_{ij}) = \text{Var}(u_i + e_{ij}) = \sigma_u^2 + \sigma_e^2.$$

Το μοντέλο (3.5), επειδή διασπά τη συνολική διακύμανση των υπολοίπων στη μεταξύ των υποκειμένων συνιστώσα (*between-subject component*) σ_u^2 και στην εντός του υποκειμένου συνιστώσα (*within-subject component*) σ_e^2 , ονομάζεται και ως μοντέλο συνιστωσών διακύμανσης (*variance component*).

Η συνδιακύμανση μεταξύ των ολικών υπολοίπων ανάμεσα σε δύο χρονικές στιγμές j και k στην ίδια πειραματική μονάδα είναι:

$$\text{Cov}(u_i + e_{ij}, u_i + e_{ik}) = \sigma_u^2$$

Όπως παρατηρούμε αυτές οι συναδιακυμάνσεις είναι προκαλούμενες από τον μοιραζόμενο τυχαίο σταθερό όρο (*shared random intercept*). Για πειραματικές μονάδες με:

- * $u_i > 0$ τα ολικά υπόλοιπα τείνουν να είναι μεγαλύτερα από τη μέση τιμή.
- * $u_i < 0$ τα ολικά υπόλοιπα τείνουν να είναι μικρότερα από τη μέση τιμή.

Επομένως η συσχέτιση των υπολοίπων υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\text{Cor}(u_i + e_{ij}, u_i + e_{ik}) = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2}$$

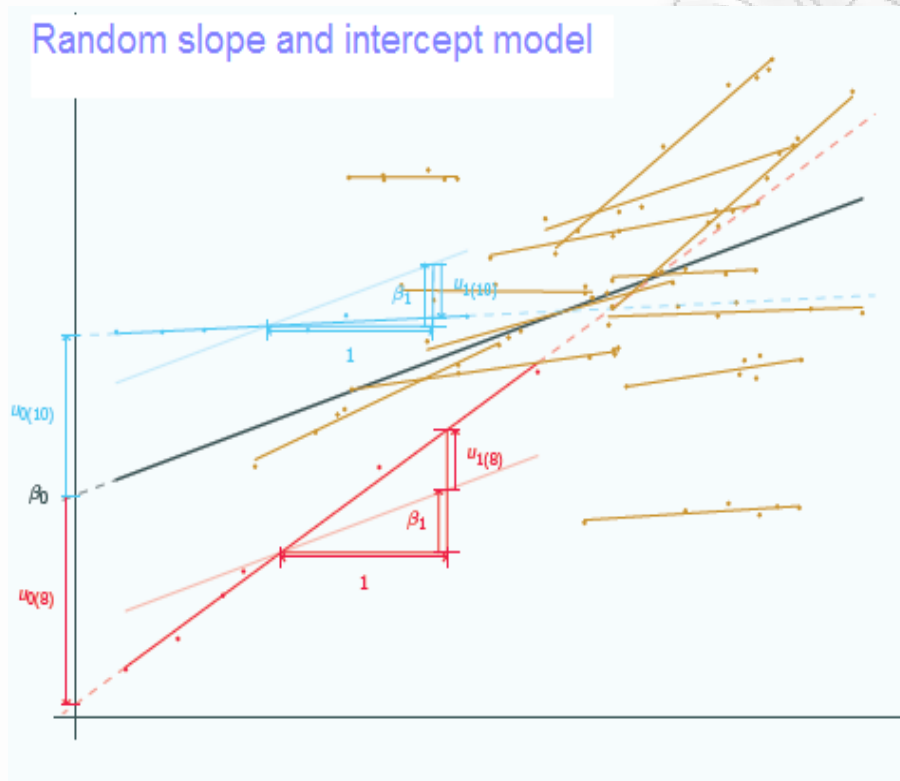
Στα στατιστικά πακέτα η συγκεκριμένη συσχέτιση χαρακτηρίζεται ως *inter-class correlation*, επειδή δηλώνει την αναλογία της μεταβλητότητας του υπολοίπου μεταξύ των πειραματικών μονάδων σε σχέση με τη διακύμανση του ολικού υπολοίπου. Επίσης το μοντέλο (3.5) υποχρεώνει τη διακύμανση κάθε επαναλαμβανόμενης μέτρησης να είναι ίδια και οι συναδιακυμάνσεις ανάμεσα σε ζεύγη μετρήσεων να είναι ίσες. Δηλαδή όπως είδαμε να έχει δομή *compound symmetry*.

Όπως ήδη αναφέραμε όμως στα διαχρονικά δεδομένα αυτό δεν είναι και τόσο ρεαλιστικό. Επειδή είναι πιο φυσικό οι μετρήσεις που λαμβάνονται πιο κοντά χρονικά να είναι περισσότερο συσχετισμένες από αυτές που απέχουν χρονικά. Επίσης φαίνεται ότι οι μετρήσεις που λαμβάνονται τελευταίες συνήθως έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις από τις μετρήσεις που λαμβάνονται αρχικά. Επομένως είναι προτιμότερο ένα μοντέλο που θα έχει πιο

ρεαλιστική δομή για τις συνδιακυμάνσεις, δηλαδή ένα μοντέλο που θα επιτρέπει ετερογένεια και στους σταθερούς όρους (*intercepts*), αλλά και στις κλίσεις (*slopes*).

Ένα τέτοιο μοντέλο είναι το μοντέλο τυχαίων κλίσεων και σταθερών όρων (*random slope and intercept model*).

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_j + u_i + v_i t_j + e_{ij} \quad (3.6)$$



Διάγραμμα 3.2 Διάγραμμα μοντέλου τυχαίων σταθερών όρων και κλίσεων.
[βλ. www.cmm.bristol.ac.uk/MLwiN/tech-support/workshops/materials/Randslope.pdf]

Στο μοντέλο (3.6) υπάρχουν δύο είδη τυχαίων επιδράσεων. Το πρώτο είδος μοντελοποιεί την ετερογένεια των σταθερών όρων (*intercepts*) u_i και το δεύτερο είδος μοντελοποιεί την ετερογένεια των κλίσεων (*slopes*) v_i .

Προϋποθέσεις του μοντέλου:

- υποθέτουμε ότι οι δύο τυχαίες επιδράσεις ακολουθούν τη δισδιάστατη κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και για τις δύο μεταβλητές, διακυμάνσεις σ_u^2 και σ_v^2 αντίστοιχα και συνδιακύμανση σ_{uv} .

Το ολικό υπόλοιπο του μοντέλου είναι: $u_i + v_i t_j + e_{ij}$ με διακύμανση:

$$\text{Var}(u_i + v_i t_j + e_{ij}) = \sigma_u^2 + 2\sigma_{uv} t_j + \sigma_v^2 t_j^2 + \sigma_e^2$$

Η διακύμανση δεν είναι πλέον σταθερή για τις διαφορετικές χρονικές στιγμές. Ομοίως η συνδιακύμανση δύο ολικών υπολοίπων της ίδιας πειραματικής μονάδας υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Cov}(u_i + v_i t_j + e_{ij}, u_i + v_i t_k + e_{ik}) = \sigma_u^2 + \sigma_w(t_j - t_k) + \sigma_v^2 t_j t_k$$

και δεν υποχρεούται να είναι ίδια για όλα τα διαφορετικά ζεύγη χρονικών στιγμών t_j, t_k .

Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι εάν επανεκτιμήσουμε το μοντέλο αφού προσθέσουμε ή αφαιρέσουμε μία σταθερά που προέρχεται από τα t_j , όπως για παράδειγμα τη μέση τιμή τους, θα οδηγήσει σε διαφορετικές εκτιμήσεις των διακυμάνσεων και συνδιακυμάνσεων, αλλά δε θα επηρεάσει τις σταθερές επιδράσεις.

3.6.2 Το γραμμικό μεικτό μοντέλο στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις

Το γενικό γραμμικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων στα διαχρονικά δεδομένα έχει τη μορφή:

$$\bar{y}_i = X_i \bar{\beta} + Z_i \bar{\gamma}_i + \bar{e}_i, i = 1, \dots, m \quad (3.7)$$

όπου:

- $\bar{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})'$ εκφράζει ένα $n_i \times 1$ διάνυσμα των αποκρίσεων από την i πειραματική μονάδα για $i = 1, \dots, m$.
- $\bar{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$ εκφράζει ένα $b \times 1$ διάνυσμα των συντελεστών παλινδρόμησης.
- X_i είναι ο $n_i \times b$ πίνακας του μοντέλου για την i πειραματική μονάδα.
- Z_i είναι ένας $n_i \times g$ πίνακας που εκφράζει τις τυχαίες επιδράσεις.
- $\bar{\gamma}_i$ είναι ένα $g \times 1$ διάνυσμα που εκφράζει την τυχαία επίδραση για την i πειραματική μονάδα. Υποθέτουμε ότι τα $\bar{\gamma}_i$ είναι ανεξάρτητα με $\bar{\gamma}_i \sim N_g(\bar{0}_g, B)$.
- \bar{e}_i είναι ένα $n_i \times 1$ διάνυσμα που εκφράζει τα σφάλματα εντός της πειραματικής μονάδας (*within-subject errors*). Υποθέτουμε ότι τα \bar{e}_i είναι ανεξάρτητα με $\bar{e}_i \sim N_{n_i}(\bar{0}_{n_i}, W_i)$.
- Επίσης θα πρέπει να υποθέσουμε ότι $\bar{\gamma}_i$ και \bar{e}_i είναι ανεξάρτητα.

Τότε τα διανύσματα $\bar{y}_1, \dots, \bar{y}_m$ είναι ανεξάρτητα με $\bar{y}_i \sim N_{n_i}(X_i \bar{\beta}, V_i)$, όπου:

$$V_i = Z_i B Z_i' + W_i .$$

Οι πίνακες X_i, Z_i και W_i είναι συγκεκριμένοι για κάθε υποκείμενο. Το συγκεκριμένο μοντέλο είναι πολύ γενικό, διότι οι πειραματικές μονάδες μπορεί να ποικίλουν ως προς το πλήθος των παρατηρήσεων και ως προς τις παρατηρούμενες χρονικές στιγμές. Ο εντός των υποκειμένων πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων W_i επηρεάζεται από το i υποκείμενο μόνο ως προς τη διάστασή του n_i , δηλαδή οποιαδήποτε άγνωστη παράμετρος του W_i δεν εξαρτάται από το i . Υπάρχει μια διευρυμένη ποικιλία δομών συνδιακυμάνσεων για τα $\bar{\gamma}_i$ και $\bar{\epsilon}_i$ [βλ. Byrne and Arnold (1983) και Zimmerman (2000)].

Το γενικό γραμμικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις έχει μελετηθεί από αρκετούς επιστήμονες. Παρόλο που είναι ουσιαστικά παρόμοιες, υπάρχουν αρκετές προσεγγίσεις οι οποίες διαφέρουν σε κίνητρο και σημειογραφία, σε υποθέσεις των τυχαίων επιδράσεων και σε μεθόδους (ML , $REML$) που λαμβάνονται οι εκτιμήσεις των παραμέτρων.

⇒ Οι Laird and Ware (1982) θεώρησαν το γραμμικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων σαν ένα μοντέλο δύο σταδίων τυχαίων επιδράσεων (*two-stage random-effects model*).

1. Στο πρώτο στάδιο υπέθεσαν ότι το μοντέλο για το i -οστό υποκείμενο είναι:

$$\bar{y}_i = X_i \bar{\beta} + Z_i \bar{\gamma}_i + \bar{\epsilon}_i$$

όπου θεώρησαν ότι:

- Τα διανύσματα $\bar{\epsilon}_1, \dots, \bar{\epsilon}_m$ είναι ανεξάρτητα με $\bar{\epsilon}_i \sim N(\bar{0}_n, W_i)$.
- Το διάνυσμα των συντελεστών παλινδρόμησης $\bar{\beta}$ και τα καθορισμένα διανύσματα για κάθε υποκείμενο $\bar{\gamma}_i$ είναι σταθερά.

2. Στο δεύτερο στάδιο υπέθεσαν ότι:

- Τα $\bar{\gamma}_1, \dots, \bar{\gamma}_m$ είναι ανεξάρτητα με $\bar{\gamma}_i \sim N(\bar{0}_g, B)$.
- Τα $\bar{\gamma}_i$ και $\bar{\epsilon}_i$ είναι μεταξύ τους ανεξάρτητα.

Για αυτό και:

- Τα $\bar{y}_1, \dots, \bar{y}_m$ είναι ανεξάρτητα με $\bar{y}_i \sim N(X_i B, Z_i B Z_i' + W_i)$.

Οι Laird and Ware ονόμασαν αυτό το μοντέλο υπό συνθήκη ανεξάρτητο μοντέλο (*conditional independence model*) εάν $W_i = \sigma^2 I_{n_i}$. Σε αυτή την περίπτωση οι αποκρίσεις y_{i1}, \dots, y_{in_i} είναι ανεξάρτητες υπό συνθήκη με τα $\bar{\gamma}_i$.

⇒ Οι Jennrich and Schluchter (1986) προσέγγισαν το μοντέλο από μία διαφορετική προοπτική. Θεώρησαν το πρόβλημα του πως αναλύονται μη ισοσταθμισμένες ή ελλειπείς επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Χρησιμοποίησαν το γενικό γραμμικό μοντέλο για τις αναμενόμενες αποκρίσεις και αυθαίρετα μοντέλα με δομή για τις εντός υποκειμένου (*within-subject*) διακυμάνσεις και συνδιακυμάνσεις. Το μοντέλο τους έχει τη μορφή:

$$\bar{y}_i = X_i \bar{\beta} + \bar{e}_i$$

όπου:

- e_1, \dots, e_m είναι ανεξάρτητα με $\bar{e}_i \sim N_{n_i}(\vec{0}_{n_i}, \Sigma_i)$
- Ο πίνακας συνδιακυμάνσεων Σ_i υπέθεσαν ότι είναι μία συνάρτηση του διανύσματος $\bar{\theta}$ των q άγνωστων παραμέτρων συνδιακύμανσης.

Το κίνητρό τους για τη διατύπωση αυτού του μοντέλου ήταν η εκτίμηση του διανύσματος των παραμέτρων παλινδρόμησης $\bar{\beta}$. Η επάρκεια του μοντέλου μπορεί να βελτιωθεί με οικονομική μοντελοποίηση του Σ_i . Ειδικά όταν το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό και οι παρατηρήσεις μη ισοσταθμισμένες. Η ικανότητα να μοντελοποιούμε την Σ_i επιτρέπει την εξέταση εναλλακτικών δομών συνδιακύμανσης.

⇒ Οι Jennrich and Schluchter επίσης εξέτασαν και μία σημαντική περίπτωση που την ονόμασαν μοντέλο ελλιπών παρατηρήσεων (*incomplete data model*). Το οποίο είναι χρήσιμο κυρίως όταν υπάρχει συγκεκριμένος αριθμός n επαναλήψεων που πρέπει να ληφθούν από κάθε πειραματική μονάδα, αλλά τελικά δεν παρατηρήθηκαν όλες οι αποκρίσεις. Σε αυτή την περίπτωση ο Σ_i είναι ένας υποπίνακας του $n \times n$ πίνακα $\Sigma = \Sigma(\theta)$. Στον πίνακα 3.2 αναφέρονται μερικές σημαντικές δομές μοντέλων για τον Σ για την περίπτωση του μοντέλου ελλιπών παρατηρήσεων.

⇒ Ο Diggle (1988) θεώρησε το μοντέλο:

$$\bar{y}_i = X_i \bar{\beta} + \bar{e}_i$$

όπου:

- $\bar{e}_i \sim N(\vec{0}_{n_i}, \Sigma_i)$ και
- $\Sigma_i = \tau^2 I + \nu^2 J + \sigma^2 R(n_i)$
- J είναι ένας τετραγωνικός πίνακας που τα στοιχεία του είναι μονάδες.

- $\bar{n}_i = (n_{i1}, \dots, n_{im_i})'$ εκφράζει το διάνυσμα των παρατηρούμενων χρονικών στιγμών για το i υποκείμενο.
- $R(n_i)$ είναι ένας συμμετρικός πίνακας με όλα τα (k, l) στοιχεία του ίσα με $\exp(-a|t_k - t_l|^c)$, με $c = 1 \text{ ή } 2$.

Η περίπτωση $c = 1$ αντιστοιχεί σε συνεχείς χρονικές στιγμές ανάλογη με τη 1^ης τάξης *autoregressive process*. Ενώ η περίπτωση $c = 2$ παρέχει μια ομαλότερη επεξεργασία. Γι' αυτό η δομή της συνδιακύμανσης εντός πειραματικής μονάδας έχει 4 παραμέτρους: τ^2, ν^2, σ^2 και a . Οι παράμετροι εκτιμούνται με *ML* και *REML* διαδικασίες και για να προσδιοριστεί η δομή της συσχέτισης χρησιμοποιείται εμπειρικό ημι-διάγραμμα σειριακής μεταβλητότητας (*semivariogram*) των υπολοίπων.

⇒ Οι Lindstrom and Bates (1988) θεώρησαν μία ειδική περίπτωση του μοντέλου (3.7) παίρνοντας την περίπτωση που $W_i = \sigma^2 I_{n_i}$.

⇒ Το 1991 οι Jones and Boadi-Boateng και το 1993 ο Jones θεώρησαν το μοντέλο (3.7) όταν από κάθε πειραματική μονάδα λαμβάνονται μετρήσεις σε διαφορετικές και άνισες χρονικές στιγμές. Θεώρησαν ότι οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για κάθε πειραματική μονάδα ότι είναι ασυσχέτιστες ή ότι η δομή που έχουν είναι αυτή της 1^ης τάξης *autoregressive* για συνεχείς χρονικές στιγμές $\sigma_{ij} = \sigma^2 \rho^{|i-j|}$.

Δομή	q	Περιγραφή
Ανεξάρτητες παρατηρήσεις	1	$\Sigma = \sigma^2 I_n$
Compound symmetry	2	$\Sigma = \sigma^2 I_n + \sigma_b^2 \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n'$
Τυχαίες επιδράσεις (g επιδράσεις)	$1+g(g+1)/2$	$\Sigma = ZBZ' + \sigma^2 I_n$
1ης τάξης autoregressive	2	$\sigma_{ij} = \sigma^2 \rho^{ i-j }$
Toeplitz (banded)	n	$\sigma_{ij} = \theta_{ i-j +1}$
Χωρίς δομή	$n(n+1)/2$	$\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$

Πίνακας 3.2 Διάφορες δομές του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων.

3.6.3 Εκτίμηση παραμέτρων

Η εκτίμηση των τυχαίων επιδράσεων στις συνιστώσες της διακύμανσης για το μοντέλο των μεικτών επιδράσεων, ήταν πάντα το μεγάλο πρόβλημα. Η συνήθης πρακτική στην ισοσταθμισμένη ανάλυση διακύμανσης (*balanced analysis of variance ANOVA*) ήταν η εξομοίωση των μέσων τετραγώνων όπως επιθυμούμε. Το 1953 ο Henderson ανέπτυξε ανάλογες τεχνικές για μη ισοσταθμισμένες (*unbalanced*) παρατηρήσεις. Στο παρελθόν η εκτίμηση μεγίστης πιθανοφάνειας (*ML-maximum likelihood*) για τις σταθερές επιδράσεις και τις συνιστώσες της διακύμανσης δε χρησιμοποιούνταν ευρέως εξαιτίας της υπολογιστικής δυσκολίας που παρουσιαζόταν. Ο Harville (1977) κάνοντας επισκόπηση σε προηγούμενη βιβλιογραφία, ενοποίησε τη μεθοδολογία και περιέγραψε επαναληπτικούς αλγόριθμους μεγίστης πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των παραμέτρων. Εξαιτίας των υπολογιστικών δυσκολιών οι εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας τείνουν να υποεκτιμούν τις συνιστώσες της διακύμανσης.

3.6.3.1 Εκτίμηση σταθμισμένων ελαχίστων τετράγωνων (*Weighted least-squares estimation*)

Έστω ότι έχουμε το γενικό γραμμικό μοντέλο και έστω \mathbf{Y} πίνακας που το ij -οστό στοιχείο του ανήκει στην j -οστή επανάληψη της i -οστής πειραματικής μονάδας, όπου ακολουθεί την πολυμεταβλητή κανονική κατανομή $\mathbf{Y} \sim \text{MVN}(\mathbf{X}\vec{\beta}, \sigma^2\mathbf{V})$. Ο εκτιμητής σταθμισμένων ελαχίστων τετραγώνων του $\vec{\beta}$ χρησιμοποιώντας συμμετρικό πίνακα βαρών \mathbf{W} είναι η τιμή $\hat{\vec{\beta}}_w$ που ελαχιστοποιεί την εξίσωση:

$$(\vec{y} - \mathbf{X}\vec{\beta})' \mathbf{W} (\vec{y} - \mathbf{X}\vec{\beta})$$

από όπου προκύπτει:

$$\vec{\beta}_w = (\mathbf{X}' \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{W} \vec{y}$$

Επειδή τα \vec{y} είναι πραγματοποιήσεις τυχαίων διανυσμάτων του \mathbf{Y} με $E(\mathbf{Y}) = \mathbf{X}\vec{\beta}$ ο εκτιμητής σταθμισμένων ελαχίστων τετραγώνων είναι αμερόληπτος εκτιμητής για οποιαδήποτε επιλογή βαρών \mathbf{W} . Επίσης $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \sigma^2\mathbf{V}$ επομένως:

$$\text{Var}(\hat{\vec{\beta}}_w) = \sigma^2 ((\mathbf{X}' \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{W} \mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{X} (\mathbf{X}' \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1})$$

- * Εάν επιλέξουμε για βάρη τον μοναδιαίο πίνακα $W = I$ τότε παίρνουμε τον κοινό εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων.
- * Ενώ εάν επιλέξουμε $W = V^{-1}$ τότε παίρνουμε τον εκτιμητή μεγίστης πιθανοφάνειας κάτω από την υπόθεση της πολυμεταβλητής κανονικής κατανομής.

Η σχετική αποτελεσματικότητα των δύο εκτιμητών υπολογίζεται από τους αντίστοιχους πίνακες διακυμάνσεων τους, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του κοινού εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων από την αλληλεπίδραση μεταξύ των πινάκων X και V [βλ. Bloomfield and Watson (1975)]. Στην περίπτωση που έχουμε συνήθη συσχέτιση μεταξύ οποιονδήποτε δύο μετρήσεων μέσα στην ίδια πειραματική μονάδα που ισαπέχουν χρονικά δεν υπάρχει λόγος να δώσουμε διαφορετικό βάρος στις μετρήσεις. Εάν όμως ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διαφέρει μεταξύ των πειραματικών μονάδων και επειδή $\rho > 0$, οι πειραματικές μονάδες με περισσότερες παρατηρήσεις θα αποδίδουν περισσότερη πληροφορία στο σύνολο, αλλά λιγότερη πληροφορία για κάθε μέτρηση.

3.6.3.2 Εκτίμηση μεγίστης πιθανοφάνειας κάτω από την υπόθεση της κανονικότητας

Μία διαφορετική στρατηγική στην εκτίμηση των παραμέτρων του γενικού γραμμικού μοντέλου είναι να εκτιμηθούν ταυτόχρονα οι παράμετροι $\vec{\beta}$ και οι παράμετροι συνδιακύμανσης σ^2 και V_o χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση πιθανοφάνειας, η οποία κάτω από την υπόθεση της κανονικότητας έχει τη μορφή:

$$L(\vec{\beta}, \sigma^2, V_o) = -0.5(nm \log(\sigma^2) + m \log(|V_o|) + \sigma^{-2}(\vec{y} - X\vec{\beta})'V^{-1}(\vec{y} - X\vec{\beta})) \quad (3.8)$$

Για δεδομένο V_o ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας για το $\vec{\beta}$ είναι ο σταθμητός εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων για $W = V^{-1}$ όπου υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\hat{\vec{\beta}}(V_o) = (X'V^{-1}X)^{-1}X'V^{-1}\vec{y} \quad (3.9)$$

και ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας για το σ^2 υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\hat{\sigma}^2(V_o) = \frac{1}{nm} ((\vec{y} - X\hat{\vec{\beta}}(V_o))'V^{-1}(\vec{y} - X\hat{\vec{\beta}}(V_o))) \quad (3.10)$$

ή $\hat{\sigma}^2(V_o) = \frac{1}{nm} RSS(V_o)$ όπου $RSS(V_o) = (\vec{y} - X\hat{\vec{\beta}}(V_o))'V^{-1}(\vec{y} - X\hat{\vec{\beta}}(V_o))$ είναι το άθροισμα των τετραγώνων των υπολοίπων. Αντικαθιστώντας τις (3.9) και (3.10) στην (3.8) παίρνουμε:

$$L(V_o) = L(\hat{\beta}(V_o), \hat{\sigma}^2(V_o), V_o) = -0.5m(n \log RRS(V_o) + \log(|V_o|))$$

όπου μεγιστοποιώντας την παραπάνω συνάρτηση εκτιμούμε το \hat{V}_o και επομένως οι εκτιμητές μέγιστης πιθανοφάνειας για το $\vec{\beta}$ και σ^2 ισοδυναμούν με: $\hat{\beta} \equiv \hat{\beta}(\hat{V}_o)$ και $\hat{\sigma}^2 \equiv \hat{\sigma}^2(\hat{V}_o)$.

3.6.3.3 Εκτίμηση περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (Restricted maximum likelihood estimation)

Επειδή η κλασική διαδικασία εκτίμησης μέγιστης πιθανοφάνειας παράγει μεροληπτικούς εκτιμητές οι Patterson and Thompson (1971) εισήγαγαν τη διαδικασία περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των συνιστωσών της διακύμανσης στο γενικό γραμμικό μοντέλο η οποία πολλές φορές ονομάζεται και ως εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας υπολοίπων (*residual maximum likelihood*).

Όπως είδαμε στην προηγούμενη παράγραφο, για δεδομένο V_o παίρνουμε

$\hat{\beta}(V_o) = (X'V^{-1}X)^{-1}X'V^{-1}\bar{y}$ και $RSS(V_o) = (\bar{y} - X\hat{\beta}(V_o))'V^{-1}(\bar{y} - X\hat{\beta}(V_o))$, τότε ο εκτιμητής *REML* για το σ^2 υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\hat{\sigma}_{REML}^2 = \frac{1}{nm - p} RSS(V_o)$$

όπου p είναι ο αριθμός των στοιχείων του $\vec{\beta}$. Ο εκτιμητής *REML* για το V_o υπολογίζεται από τη μεγιστοποίηση της περιορισμένης συνάρτησης πιθανοφάνειας:

$$L^*(V_o) = -\frac{1}{2}m(n \log RRS(V_o) + \log(|V_o|)) - \frac{1}{2} \log(|X'V^{-1}X|)$$

Επομένως αντικαθιστώντας τον εκτιμητή *REML* (\hat{V}_{oREML}) προκύπτουν οι εκτιμητές $\hat{\beta}_{REML} \equiv \hat{\beta}(\hat{V}_{oREML})$ και $\hat{\sigma}_{REML}^2 \equiv \hat{\sigma}^2(\hat{V}_{oREML})$.

Παρατήρηση: Η εκτίμηση *REML* πλησιάζει τις ισχύουσες εκτιμητικές τεχνικές *ML* στη συνάρτηση πιθανοφάνειας, η οποία όμως προκύπτει από ένα σύνολο σφαλμάτων αντιθέσεων (*error contrasts*) και όχι από τις αρχικές παρατηρήσεις. Έτσι αιτιολογείται η απώλεια των βαθμών ελευθερίας που προκύπτει από την εκτίμηση των σταθερών επιδράσεων και παρέχει λιγότερο μεροληπτικές εκτιμήσεις για τις συνιστώσες της διακύμανσης. Ως αντίθεση σφάλματος (*error contrast*) ονομάζεται ο γραμμικός συνδυασμός $\bar{a}'\bar{y}$ των στοιχείων του \bar{y}

έτσι ώστε $E(\vec{a}'\vec{y}) = 0$ για οποιοδήποτε $\vec{\beta}$ (όπως για παράδειγμα όταν έχουμε $\vec{a}'X = \vec{0}_p$). Το πρόβλημα της μεροληψίας είναι πολύ σημαντικό, ειδικά όταν ο αριθμός των παραμέτρων δεν είναι μικρός αναφορικά με το συνολικό αριθμό των παρατηρήσεων. Δηλαδή η διαφορά μεταξύ των δύο εκτιμήσεων ML και $REML$ είναι σημαντική μόνο όταν ο αριθμός p είναι σχετικά μεγάλος. Γενικά οι δύο εκτιμητές συχνά δίνουν παρόμοια αποτελέσματα. Όταν όμως διαφέρουν σημαντικά τότε είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ο $REML$ εκτιμητής.

Αντιπαραθέτοντας τις δύο λογαριθμικές συναρτήσεις πιθανοφάνειας $REML$ και ML αντίστοιχα βλέπουμε ότι η μόνη διαφορά στις δύο συναρτήσεις είναι η ποσότητα:

$$-\frac{1}{2} \log |X'V^{-1}X|$$

Αφού:

$$\mapsto L_{REML}(\vec{\theta}; \vec{y}) = -\frac{1}{2} [\log |V| + \log |X'V^{-1}X| + (\vec{y} - X\hat{\beta})'V^{-1}(\vec{y} - X\hat{\beta})]$$

$$\mapsto L_{ML}(\vec{\theta}; \vec{y}) = -\frac{1}{2} [\log |V| + (\vec{y} - X\hat{\beta})'V^{-1}(\vec{y} - X\hat{\beta})]$$

όπου $\hat{\beta} = (X'V^{-1}X)^{-1}X'V^{-1}\vec{y}$.

Στο κλασικό γραμμικό μοντέλο η εξίσωση του $REML$ έχει μοναδική λύση η οποία συμπίπτει με τον ελάχιστο αμερόληπτο εκτιμητή της διακύμανσης:

$$\hat{\sigma}_{REML}^2 = \frac{(\vec{y} - X\hat{\beta})'(\vec{y} - X\hat{\beta})}{n - p}.$$

Στα ισοσταθμισμένα μοντέλα μεικτών και τυχαίων επιδράσεων $ANOVA$ οι εξισώσεις $REML$ έχουν ακριβώς μία και μοναδική λύση η οποία συμπίπτει με την εκτίμηση της $ANOVA$. Γενικά όμως το πρόβλημα στην εκτίμηση $REML$ είναι ότι χρειαζόμαστε επαναληπτικές μεθόδους. Τέτοιοι αλγόριθμοι είναι ο αλγόριθμος Newton-Raphson και η μέθοδος *Scoring*.

3.6.3.4 Ανθεκτική εκτίμηση των τυπικών σφαλμάτων (Robust estimation of standard errors)

Η βασική ιδέα σε αυτή την παράγραφο είναι να χρησιμοποιήσουμε το γενικευμένο εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων $\tilde{\beta}_w = (X'WX)^{-1}X'W\vec{y}$ σε συνδυασμό με μια εκτίμηση για τον πίνακα διακύμανσης:

$$\hat{R}_w = ((X'WX)^{-1} X'W)\hat{V}(WX(X'WX)^{-1})$$

όπου \hat{V} είναι ο συνεπής εκτιμητής του V για οποιαδήποτε δομή συνδιακύμανσης, όπου στον V έχει ενσωματωθεί ξανά η παράμετρος σ^2 . Υποθέτουμε ότι: $\tilde{\beta}_w \sim MVN(\vec{\beta}, \hat{R}_w)$. Ουσιαστικά χρησιμοποιούμε ένα απλό σχήμα για τον W^{-1} , με το οποίο ελπίζουμε να πετύχουμε τη δομή του πίνακα V .

Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτού και της μοντελοποίησης μέσω παραμέτρων είναι ότι αν δεν επιλέξουμε κατάλληλο W , αυτό θα επηρεάσει μόνο την αποδοτικότητα της εξαγωγής συμπερασμάτων για το $\vec{\beta}$ και όχι την ισχύ τους. Στην πράξη τα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι έλεγχοι υποθέσεων θα είναι ασυμπτωματικά σωστά. Αυτή η ιδέα ξεκίνησε από τον Huber (1967). Πιο πρόσφατες αναφορές έγιναν από τους Liang and Zeger (1986) και Royall (1986).

3.6.4 Αλγόριθμοι επαναληπτικών μεθόδων

Οι Jennrich and Schluchter περιέγραψαν επίσης τους αλγόριθμους *Newton-Raphson* και *Fisher scoring* για τις ML εκτιμήσεις. Η μέθοδος *Newton-Raphson* για να υπολογίσει τις νέες εκτιμήσεις των $\vec{\beta}$ και $\vec{\theta}$ επαναληπτικά ξεκινώντας από αρχικές τιμές χρησιμοποιεί το διάνυσμα επίδοσης (*score vector*) και τον Εσσιανό πίνακα. Ο αλγόριθμος *Fisher scoring* αντικατέστησε τον Εσσιανό πίνακα από τις αναμενόμενες τιμές (*expectation*). Αυτή η μέθοδος είναι πιο ανθεκτική στις μη καλές αρχικές τιμές από ότι η μέθοδος των *Newton-Raphson*. Επιπλέον οι Jennrich and Schluchter ανέπτυξαν γενικευμένο EM (GEM) αλγόριθμο για τον υπολογισμό $REML$ εκτιμήσεων. Σε αυτόν τον αλγόριθμο η πιθανοφάνεια σε κάθε βήμα M αυξάνεται παρά μεγιστοποιείται. Ο αλγόριθμος GEM δεν εφαρμόζεται καλά στο μοντέλο ελλিপών παρατηρήσεων, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να προσαρμόζει πίνακες διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων σε μεγάλο αριθμό παραμέτρων.

Στη συνέχεια οι Jennrich and Schluchter περιέγραψαν πώς να υπολογίζουν εκτιμήσεις του τυχαίου σφάλματος με την αντιστροφή του πίνακα πληροφορίας του Fisher, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος *Fisher scoring* ή του εμπειρικού πίνακα πληροφορίας, όταν χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος *Newton-Raphson*. Και κατέληξαν ότι στην περίπτωση που τα δεδομένα είναι ελλιπή τότε η εκτίμηση του τυχαίου σφάλματος είναι καλύτερη όταν χρησιμοποιείται ο εμπειρικός πίνακας πληροφορίας. Αν και ο αλγόριθμος GEM δεν μπορεί

να εκτιμήσει το τυχαίο σφάλμα μπορούμε να το λάβουμε από το επόμενο βήμα μετά τη σύγκλιση είτε του αλγορίθμου *Newton-Raphson*, είτε του αλγορίθμου *Fisher scoring*.

Συγκρίνοντας τους αλγορίθμους βλέπουμε ότι ο αλγόριθμος *Newton-Raphson* συγκλίνει μετά από λίγες επαναλήψεις, αλλά με υψηλό κόστος σε κάθε επανάληψη. Αντίθετα ο αλγόριθμος *GEM* έχει μικρό κόστος σε κάθε επανάληψη, αλλά χρειάζεται μεγάλο αριθμό επαναλήψεων. Ενώ ο αλγόριθμος *Fisher scoring* είναι κάπου στη μέση και ως προς το κόστος και ως προς τον αριθμό των επαναλήψεων. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου το κόστος σε κάθε επανάληψη του αλγορίθμου *Fisher scoring* δεν είναι πολύ μικρότερο από του *Newton-Raphson*, ενώ χρειάζονται πολύ περισσότερες επαναλήψεις. Γι' αυτό οι Jennrich and Schluchter κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν το q (ο αριθμός των παραμέτρων συνδιακύμανσης) είναι μικρό, τότε είναι προτιμότερος ο αλγόριθμος *Newton-Raphson*, γιατί η συγκεκριμένη μέθοδος λειτουργεί καλά σε μη πλήρη δεδομένα και είναι και γρήγορη. Ενώ όταν το q είναι μεγάλο ή όταν εφαρμόζεται πίνακας διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων χωρίς δομή σε περισσότερες από 10 χρονικές στιγμές, τότε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τον αλγόριθμο *GEM*.

Οι Laird et al. (1987) μελέτησαν τη χρήση του αλγορίθμου *EM* στην *ML* και *REML* εκτίμηση και του μοντέλου ελλিপών δεδομένων, αλλά και στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Για το πρώτο μοντέλο ο αλγόριθμος χρειάστηκε M βήματα μέσα σε κάθε επανάληψη ή τη χρήση του αλγορίθμου *GEM*. Οι μεταβλητές θα πρέπει να προσδιορίζονται και για τις παρατηρηθήσες και για τις ελλειπείς παρατηρήσεις. Η επιλογή επηρεάζει το ρυθμό, αλλά όχι το σημείο σύγκλισης. Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων το συνολικό σετ δεδομένων είναι οι παρατηρούμενες μετρήσεις, οι παρατηρούμενες τυχαίες παράμετροι και το σφάλμα. Οι Laird et al. Θεώρησαν ότι το μοντέλο ελλিপών δεδομένων είναι ειδική περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Με αυτό τον τρόπο απέφυγαν καθορισμούς των μεταβλητών ελλিপών παρατηρήσεων μειώνοντας τις επαναλήψεις που χρειάζονταν σε κάθε βήμα.

3.7 Λογισμικό (Software)

Στη σύγχρονη αγορά είναι διαθέσιμο ένα αρκετά μεγάλο πλήθος από λογισμικά για στατιστική χρήση. Μερικά από αυτά έχουν μεγάλες δυνατότητες ανάλυσης και άλλα περιορισμένες. Ενδεικτικά αναπτύσσουμε παρακάτω μερικά λογισμικά ως προς τις

δυνατότητες τους στην ανάλυση των διαχρονικών δεδομένων. Υπάρχουν πολλά άλλα λογισμικά όπως π.χ. *SUDAAN*, *RMORD*, *MAREG/WINMAREG*, *STATA*, *MINITUB* ή και *EIEWS* για χρονοσειρές κ.α.

◆ SPSS

Με το στατιστικό πακέτο *SPSS* μπορούμε να αντιμετωπίσουμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που αφορούν συνεχείς μεταβλητές αποκρίσεις από n -διάστατες κανονικές κατανομές. Επίσης μπορούμε να εφαρμόσουμε ανάλυση μεικτών (*mixed*) γραμμικών μόνο μοντέλων καθορίζοντας τους παράγοντες σταθερών και τυχαίων επιδράσεων. Μπορούμε να επιλέξουμε εκτιμητές μεγίστης πιθανοφάνειας (*ML*), είτε εκτιμητές περιορισμένης μεγίστης πιθανοφάνειας (*REML*), όπως επίσης και τον καθορισμό στοιχείων που αφορούν τη σύγκλιση των συγκεκριμένων αλγορίθμων. Ακόμη έχουμε τη δυνατότητα της επιλογής της δομής του χρησιμοποιούμενου πίνακα συσχέτισης. Το πακέτο υπολογίζει πλήθος στατιστικών, όπως πίνακες διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων των παραμέτρων του μοντέλου, των τυχαίων επιδράσεων αλλά και των σφαλμάτων (*residuals*). Όμως δεν περιλαμβάνει ανάλυση για διακριτές μεταβλητές.

◆ S-PLUS

Χρησιμοποιώντας το *S-Plus* έχουμε τη δυνατότητα να κατασκευάσουμε όχι μόνο μεικτό γραμμικό μοντέλο αλλά και μεικτό μη γραμμικό μοντέλο, έχοντας πάλι τη δυνατότητα επιλογής εκτιμήσεων μεταξύ μεθόδων μεγίστης πιθανοφάνειας (*ML*) και περιορισμένης μεγίστης πιθανοφάνειας (*REML*). Επίσης, για τον πίνακα συσχέτισης υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές επιλογές, αν και λιγότερες απ' ό,τι προβλέπονται στο *SPSS*. Εφαρμόζοντας ανάλυση παραθυρικά μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο συνεχείς μεταβλητές απόκρισης. Υπάρχει η επιλογή όμως να εγκαταστήσουμε κατάλληλες βιβλιοθήκες στις ήδη υπάρχουσες και προγραμματίζοντας κατάλληλες εντολές σε κώδικα *S* να αναλύσουμε δίτιμες μεταβλητές απόκρισης. Στην περίπτωση όμως που έχουμε διατάξιμη μεταβλητή απόκρισης θα πρέπει να την μετατρέψουμε σε δίτιμες.

◆ OSWALD

Το πρόγραμμα *Oswald* είναι ένα σύνολο από συναρτήσεις εντός του *S-Plus* και περιέχει ρουτίνες *C* για την ανάγνωση, τον χειρισμό, την παρουσίαση και την ανάλυση διαχρονικών

δεδομένων. Τα μοντέλα και οι ρουτίνες ανάλυσης που εφαρμόζονται, παρουσιάζονται στο βιβλίο «*Analysis of Longitudinal Data*» του Diggle et al. (1994).

◆ R

Το σύστημα R για στατιστικούς υπολογισμούς είναι ένα περιβάλλον για ανάλυση δεδομένων και παρουσίαση γραφικών αποτελεσμάτων. Χρησιμοποιεί τη γλώσσα S η οποία δημιουργήθηκε από τον John Chambers και τους συναδέλφους του στα εργαστήρια Bell όπου ανήκουν στη Lucent Technologies [βλ. Becker et al. (1988), Chambers and Hastie (1992) και Chambers (1998)].

Η γλώσσα S σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε σαν γλώσσα προγραμματισμού για την ανάλυση δεδομένων, αλλά στην πραγματικότητα είναι ένα πλήρες εργαλείο για τις τρέχουσες εφαρμογές. Η ανάπτυξη του συστήματος R οφείλεται στο γεγονός ότι η βάση διανομής της και ένας μεγάλος αριθμός από χρήστες που συνεισφέρουν στην επέκτασή της, είναι διαθέσιμα ελεύθερα σε μορφή κώδικα, κάτω από τους όρους «*free software foundation's GNU general public license*». Έτσι κατά αυτόν τον τρόπο ο πλήρης κώδικας είναι διαθέσιμος και γι' αυτό οι συμμετέχοντες μπορούν να μελετούν λεπτομέρειες της εφαρμογής ειδικών μεθόδων, να κάνουν αλλαγές και να διανέμουν τις τροποποιήσεις σε συναδέλφους. Από την άλλη όμως ο οποιοσδήποτε έχει πρόσβαση και γι' αυτό θέλει προσοχή στους κώδικες που χρησιμοποιούμε. Παρόλα αυτά όμως οι επιστήμονες σε όλο τον κόσμο, ακόμη και σε αναπτυσσόμενες χώρες έχουν πρόσβαση στα πιο σύγχρονα στατιστικά εργαλεία χωρίς κανένα κόστος.

◆ SAS

Το SAS είναι ένα ολοκληρωμένο λογισμικό σύστημα που παρέχονται από την εταιρία *SAS Institute* και αποτελεί την πιο δημοφιλή επιλογή σε Ευρώπη και Αμερική. Οι χρήστες χρησιμοποιώντας το *Allmixed2* μπορούν να εισάγουν μεταβλητή πολλαπλών αποκρίσεων και να εφαρμόσουν όλα τα μοντέλα της επιλογής τους. Επίσης, με τη νέα μέθοδο *Lasso* επιλογής μοντέλου, μπορούν προαιρετικά να εξερευνήσουν τις σταθερές επιδράσεις και χρησιμοποιώντας το πειραματικό *SAS 9.1* και τη μακροεντολή *GLMselect* να διώξουν όσες διακρίνουν ξεκάθαρα ότι δεν είναι στατιστικά σημαντικές εάν ο αριθμός των σταθερών επιδράσεων ξεπερνούν τις 10. Μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη μέθοδο *Hurvich and Tsay* (*AICC*) στα μεικτά μοντέλα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για να επιλέξουν την καλύτερη

δομή του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων και να χρησιμοποιήσουν εκτιμήσεις *REML* με την μακροεντολή *Proc Mixed*. Μπορούν να πραγματοποιήσουν όλα τα πιθανά μοντέλα σταθερών επιδράσεων με ή χωρίς επαναλήψεις και τυχαίες επιδράσεις. Γενικά το λογισμικό *SAS* έχει πάρα πολλές δυνατότητες για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Πολλοί το κατηγορούν όμως για το περιβάλλον παρουσίασης των γραφικών αποτελεσμάτων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΡΑΙΑ

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

4.1 Εισαγωγή

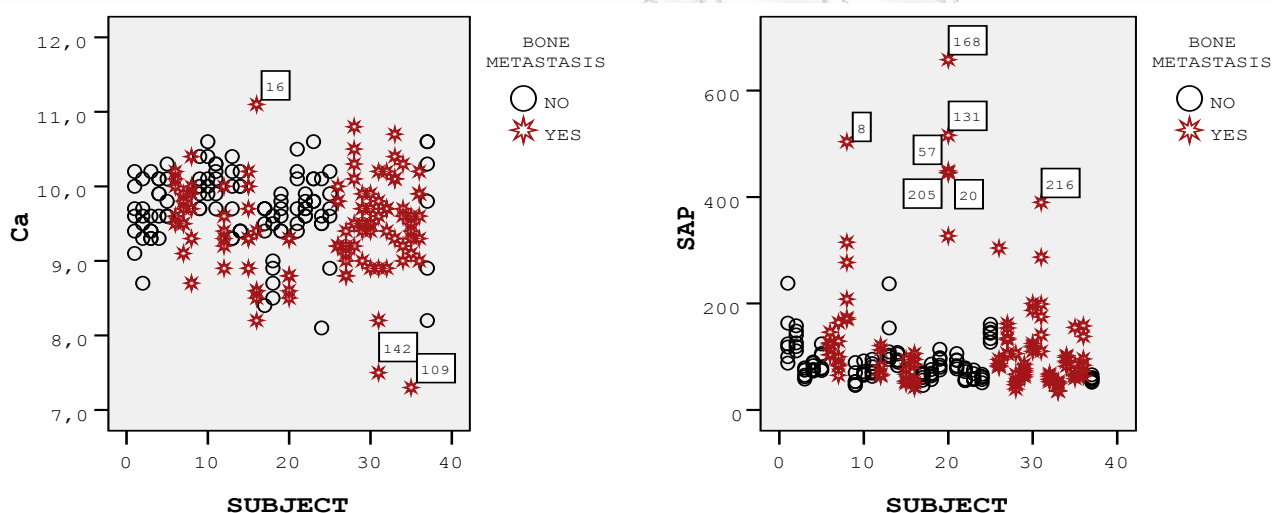
Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο ο σκοπός της συγκεκριμένης διατριβής είναι να αξιολογήσει τη συγκέντρωση ασβεστίου και οστικής αλκαλικής φωσφατάσης ως βιοχημικούς δείκτες για τις οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο. Συλλέχθηκαν πληροφορίες αναδρομικά από 37 ασθενείς, 19 χωρίς οστικές μεταστάσεις και 18 με οστικές μεταστάσεις. Και οι 37 ασθενείς είχαν ενταχθεί σε χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο 28 ημερών και καταγράφηκαν οι πληροφορίες από τις 6 πρώτες διαδοχικές επισκέψεις τους. Έτσι ώστε οι παρατηρήσεις να είναι ισοσταθμισμένες. Εμφανίστηκαν όμως ελλιπείς τιμές στην καταγραφή των δεδομένων. Υπάρχουν 5 ελλιπείς παρατηρήσεις στις μετρήσεις του ασβεστίου και 2 στις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης. Δεν εμφανίστηκαν όμως αποχωρήσεις. Οι ελλιπείς τιμές θεωρήθηκαν πλήρως τυχαίες. Θα πραγματοποιήσουμε την ανάλυση χωρίς να χρησιμοποιήσουμε τις πειραματικές μονάδες στις οποίες παρουσιάζονται οι ελλιπείς τιμές και εφόσον καταλήξουμε σε κατάλληλο μοντέλο θα προχωρήσουμε σε «θεραπεία» των ελλিপών τιμών προκειμένου να προχωρήσουμε σε εξαγωγή συμπερασμάτων.

Για την ανάλυση θα χρησιμοποιήσουμε 2 εξαρτημένες μεταβλητές (απόκρισης) την Ca που δηλώνει τις μετρήσεις του ασβεστίου και την SAP που δηλώνει τις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης. Και οι δύο μεταβλητές απόκρισης είναι συνεχείς μεταβλητές και περιλαμβάνουν αντίστοιχα 6 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε κάθε πειραματική μονάδα. Επίσης έχουν καταγραφεί οι ακόλουθοι παράγοντες που θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση ως επεξηγηματικές (ανεξάρτητες) μεταβλητές. Η ηλικία (AGE) στην πρώτη επίσκεψη (*baseline*) για κάθε υποκείμενο, η οποία είναι συνεχής ανεξάρτητη μεταβλητή, η πρωτοπαθής διάγνωση (*DIAGNOSIS*) κάθε υποκειμένου (*BREAST* ή *NSCLC*), η οποία είναι δίτιμη ανεξάρτητη μεταβλητή. Δίτιμη ανεξάρτητη μεταβλητή είναι και η μεταβλητή διαχωρισμού των δύο ομάδων ύπαρξης ή μη οστικών μεταστάσεων (*BONE*), και η μεταβλητή που

υποδηλώνει το φύλο (*GENDER*), όπως επίσης και η μεταβλητή που υποδεικνύει αν είναι καπνιστής ή όχι (*SMOKING*) το κάθε υποκείμενο. Τέλος έχει καταγραφεί και ένας παράγοντας ακόμη που υποδηλώνει πόσο καπνίζει κάποιος (*PACK YEAR*). Είναι μία συνεχής ανεξάρτητη μεταβλητή και προκύπτει από το πλήθος των πακέτων που καπνίζει κάποιος την ημέρα και το πλήθος των χρόνων που ήταν καπνιστής.

4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

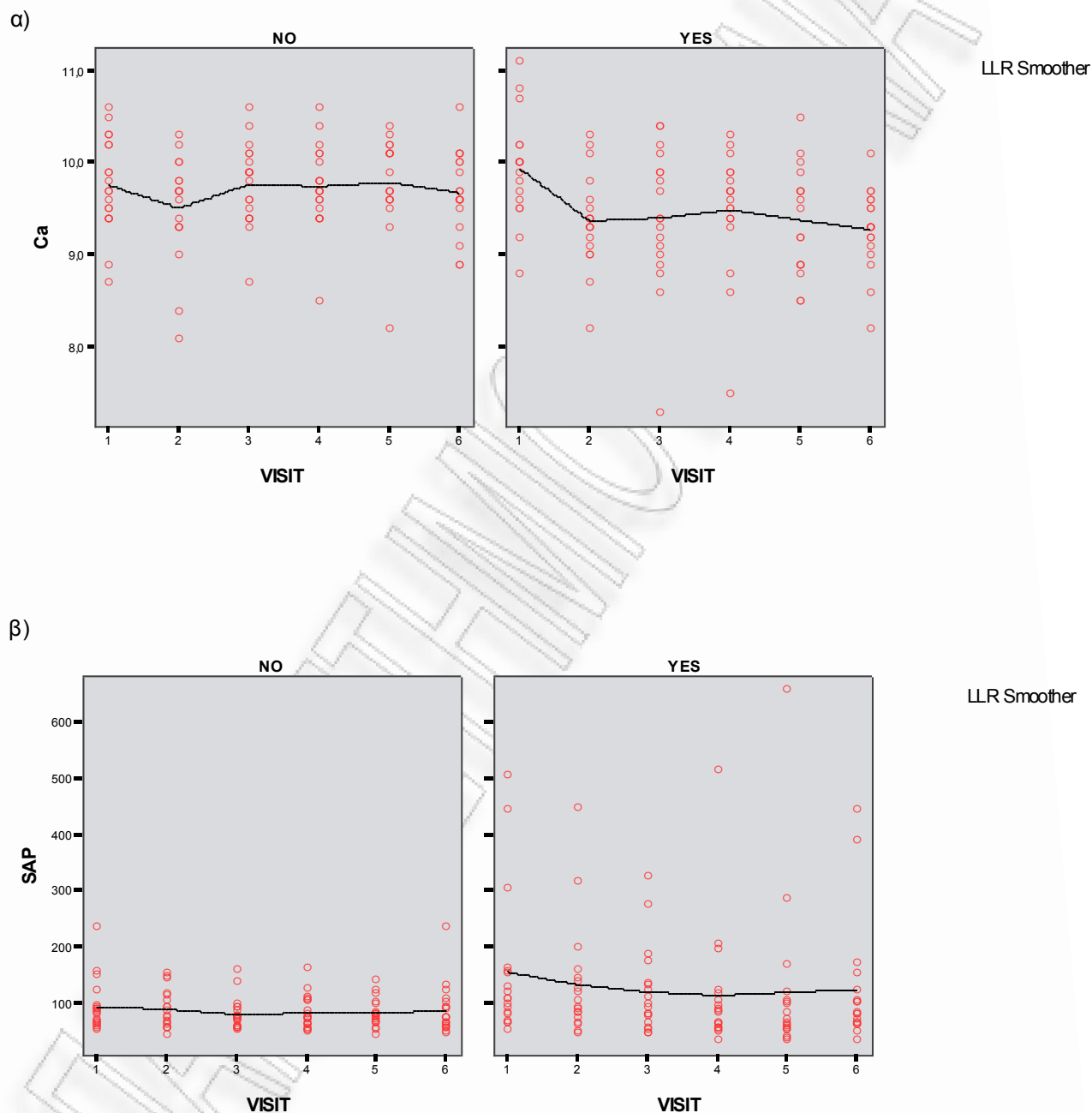
Θα ξεκινήσουμε την ανάλυση του δείγματος εξερευνώντας πρώτα τα δεδομένα, ώστε να ανιχνεύσουμε τυχόν τάσεις. Για να πάρουμε μια πρώτη εικόνα της μεταβλητότητας των δεδομένων μας μπορούμε να κατασκευάσουμε διάφορα διαγράμματα διασποράς (*scatter plots*).



Διάγραμμα 4.1 Scatter plots όλων των παρατηρήσεων Ca και SAP για ανίχνευση έκτροπων παρατηρήσεων και διαφορών στην ομάδα εμφάνισης οστικών μεταστάσεων (no-yes).

Από το διάγραμμα 4.1 δεν μπορούμε να πούμε ότι ανιχνεύουμε μεγάλη διαφορά των τιμών του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης μεταξύ της ομάδας που εμφάνισε οστικές μεταστάσεις και της ομάδας που δεν εμφάνισε οστικές μεταστάσεις. Ακόμη παρατηρώντας τις τιμές που αποκλίνουν στην περίπτωση του ασβεστίου και οι 3 έκτροπες παρατηρήσεις που έχουμε σημειώσει ανήκουν σε διαφορετικές πειραματικές μονάδες που όμως ανήκουν στην ομάδα οστικών μεταστάσεων. Η υψηλότερη τιμή ανήκει σε γυναίκα καπνίστρια 86 χρόνων με καρκίνο μαστού και οι 2 μικρότερες τιμές ανήκουν πάλι σε γυναίκες, η μικρότερη σε μη καπνίστρια 77 χρόνων και η αμέσως επόμενη σε καπνίστρια 74 και οι 2 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Ενώ στο διάγραμμα της αλκαλικής φωσφατάσης οι 5 από

τις 7 έκτροπες παρατηρήσεις που έχουμε σημειώσει ανήκουν στο ίδιο άτομο που είναι άντρας καπνιστής 58 χρονών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και οστικές μεταστάσεις.



Διάγραμμα 4.2 Scatter plots και fitting smooth curves με εκτίμηση Kernel των Ca και SAP σε κάθε ομάδα χωριστά εμφάνισης οστικών μεταστάσεων (no-yes) ως προς τις επισκέψεις (visit).

Για να δούμε καλύτερα την τάση που μπορεί να παρουσιάσουν οι τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης αντίστοιχα με την πάροδο του χρόνου, μπορούμε να προσαρμόσουμε

κάποια καμπύλη (στη συγκεκριμένη περίπτωση κάνουμε χρήση της εκτίμησης Kernel), όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο, οπότε παίρνουμε τα διαγράμματα 4.2. Στο διάγραμμα του ασβεστίου με οστικές μεταστάσεις παρατηρούμε μια πολύ μικρή τάση προς τα κάτω στην πάροδο του χρόνου. Όπως είπαμε όμως και σε προηγούμενο κεφάλαιο, όλοι οι ασθενείς που είχαν οστικές μεταστάσεις βρίσκονταν υπό θεραπεία Ζολενδρικού οξέος. Επομένως το πιο πιθανόν είναι η τάση που παρατηρούμε να οφείλεται στην επίδραση της συγκεκριμένης θεραπείας. Κάτι αντίστοιχο παρατηρούμε και στις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης στην ομάδα οστικών μεταστάσεων, ενώ στην ομάδα χωρίς οστικές μεταστάσεις η καμπύλη φαίνεται να είναι σχεδόν οριζόντια. Όπως επίσης και στις μετρήσεις του ασβεστίου αλλά με περισσότερη διακύμανση. Ακόμη διακρίνουμε μια πολύ μικρή διαφορά του ύψους των δύο καμπυλών και για τις μετρήσεις ασβεστίου και για τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης. Όμως στην περίπτωση τους ασβεστίου φαίνεται να είναι ψηλότερη στην ομάδα χωρίς οστικές μεταστάσεις, δε φαίνεται όμως σημαντική διαφορά, ενώ στην περίπτωση της αλκαλικής φωσφατάσης φαίνεται λίγο καλύτερα ότι είναι ψηλότερη στην ομάδα με οστικές μεταστάσεις.

Στον πίνακα 4.1 βλέπουμε πως κατανέμονται στις δύο ομάδες ύπαρξης ή όχι οστικών μεταστάσεων οι πειραματικές μονάδες ως προς το φύλο, τη διάγνωση και την καπνιστική συνήθεια.

	BONE METASTASIS			
	NO		YES	
GENDER	MALE	FEMALE	MALE	FEMALE
	8	11	4	14
DIAGNOSIS	BREAST	NSCLC	BREAST	NSCLC
	8	11	6	12
SMOKING	NO	YES	NO	YES
	8	11	9	9

Πίνακας 4.1 Αριθμητική κατανομή των δεδομένων που δηλώνει το πλήθος των υποκειμένων σε κάθε επίπεδο των κατηγορικών μεταβλητών για κάθε ομάδα ύπαρξης ή όχι οστικών μεταστάσεων.

Ο πίνακας 4.2 μας δίνει πληροφορίες για το πλήθος των μετρήσεων, όπου μπορούμε να αναγνωρίσουμε εύκολα που και πόσες ελλειπίες μετρήσεις εμφανίζονται, το εύρος, την

μικρότερη και μεγαλύτερη τιμή, τη δειγματική μέση τιμή και διακύμανση για όλες τις συνεχείς μεταβλητές. Όπου παρατηρούμε ότι η διακύμανση στις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης είναι αρκετά μεγάλη.

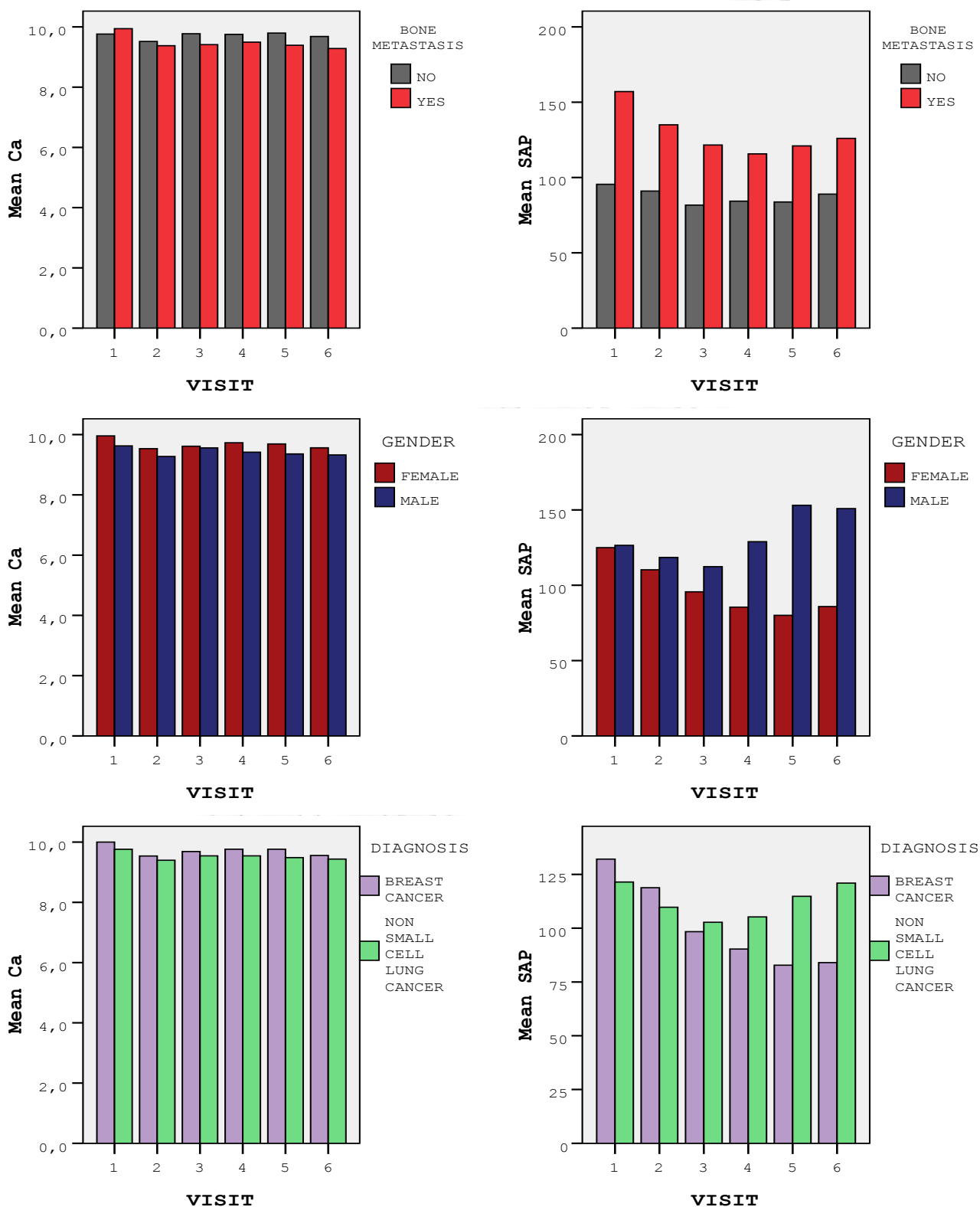
Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Variance
AGE	37	51	35	86	64,54	118,866
PACK YEAR	37	130	0	130	31,59	1506,137
Ca_I	36	2,4	8,7	11,1	9,847	,292
Ca_II	36	2,2	8,1	10,3	9,447	,293
Ca_III	37	3,3	7,3	10,6	9,597	,405
Ca_IV	37	3,1	7,5	10,6	9,627	,325
Ca_V	35	2,3	8,2	10,5	9,597	,330
Ca_VI	36	2,4	8,2	10,6	9,483	,230
SAP_I	37	450	54	504	125,46	9845,811
SAP_II	36	403	46	449	113,00	6007,200
SAP_III	37	280	47	327	101,08	3655,743
SAP_IV	37	480	36	516	99,57	6448,474
SAP_V	36	622	36	658	102,36	11121,837
SAP_VI	37	411	35	446	106,97	7238,471

Πίνακας 4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συνεχών μεταβλητών.

Στο πρώτο διάγραμμα του σχήματος 4.1 βλέπουμε ότι υπάρχει μικρή διαφορά στις μέσες τιμές των μετρήσεων του ασβεστίου ανάμεσα στα δύο επίπεδα της ομάδας οστικών μεταστάσεων σε όλες τις επισκέψεις, όπου εκτός από την πρώτη επίσκεψη που συμβαίνει το αντίθετο, σε όλες τις άλλες επισκέψεις οι μέσες τιμές είναι ψηλότερες στο επίπεδο που δεν εμφανίζονται οστικές μεταστάσεις. Όπως σχολιάσαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο μία συνέπεια των οστικών μεταστάσεων είναι η υπερασβεστιαμία, δηλαδή θα περιμέναμε να δούμε ψηλότερες μέσες τιμές στο επίπεδο που παρουσιάζονται οι οστικές μεταστάσεις. Κι αυτό έγινε εμφανές μόνο στην πρώτη επίσκεψη. Επειδή, όμως, στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις χορηγήθηκε ζολενδρικό οξύ, που ρίχνει τα επίπεδα ολικού ασβεστίου στον οργανισμό, στις επόμενες επισκέψεις οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία του ζολενδρικού οξέος εμφάνισαν μικρότερες τιμές ασβεστίου από την ομάδα που δεν είχε οστικές μεταστάσεις και δεν έπαιρνε ζολενδρικό οξύ. Έχουμε ήδη σχολιάσει το πρόβλημα της χορήγησης ζολενδρικού οξέος και αναμένουμε να αλλοιώσει την εξαγωγή συμπερασμάτων. Στο αντίστοιχο δεύτερο διάγραμμα για τις μέσες τιμές των μετρήσεων της αλκαλικής φωσφατάσης παρατηρούμε έντονη διαφορά μεταξύ των δύο επιπέδων με μεγαλύτερες μέσες τιμές στο επίπεδο της ύπαρξης οστικών μεταστάσεων. Ανάλογα

παρατηρούμε τις διαφορές των μέσων ανάμεσα στα επίπεδα του φύλου και της διάγνωσης σε κάθε επίσκεψη.



Σχήμα 4.1 Ραβδογράμματα των μέσων τιμών των Ca και SAP σε κάθε επίσκεψη χωριστά για κάθε επίπεδο των μεταβλητών οστικών μεταστάσεων, φύλου και διάγνωσης.

Πάνω στην εξερεύνηση των δεδομένων έχουμε τη δυνατότητα να μελετήσουμε πάρα πολλά διαγράμματα και περιγραφικά χαρακτηριστικά για διαφορετικούς συνδυασμούς των επιπέδων των επεξηγηματικών μεταβλητών. Δε θα προχωρήσουμε όμως σε περαιτέρω παρουσίαση περιγραφικών στοιχείων.

4.3 Επιλογή μοντέλου

Όπως έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο το γενικό γραμμικό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (*GLM repeated measures*) είναι χρήσιμο για τη μοντελοποίηση της γραμμικής σχέσης μίας ή περισσότερων εξαρτημένων συνεχών μεταβλητών, όπου για κάθε υποκείμενο έχουμε μετρήσεις από πολλές χρονικές στιγμές και μία ή περισσότερες επεξηγηματικές μεταβλητές μπορεί να είναι κατηγορικές ή συνεχείς. Εφαρμόζοντας *GLM repeated measures analysis* στα δεδομένα των υποκειμένων που φαίνονται στον πίνακα 4.3, χωρίς δηλαδή τις πειραματικές μονάδες που εμφανίζονται ελλειπείς μετρήσεις, θα επιλέξουμε κατάλληλο μοντέλο αποκλείοντας από το μοντέλο όσες μεταβλητές δεν επιδρούν σημαντικά στις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης.

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
BONE METASTASIS	0	NO	16
	1	YES	16
GENDER	1	FEMALE	22
	2	MALE	10
DIAGNOSIS	1	BREAST CANCER	12
		NON SMALL CELL LUNG CANCER	
	2		
SMOKING	0	NO	15
	1	YES	17

Πίνακας 4.3 Το πλήθος των υποκειμένων που υπεισέρχεται στην ανάλυση για κάθε επίπεδο και κάθε ανεξάρτητη κατηγορική μεταβλητή.

Εφαρμόζοντας πολυδιάστατους ελέγχους για τους μεταξύ (*between*) των υποκειμένων και εντός (*within*) των υποκειμένων παράγοντες, παρατηρούμε ότι, αναφορικά με τους μέσους, ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και ασθενείς χωρίς οστικές μεταστάσεις, έχουν διαφορετικά επίπεδα ολικού ασβεστίου και / ή αλκαλικής φωσφατάσης. Όπως επίσης και μεταξύ αντρών-

γυναικών φαίνεται να υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα ολικού ασβεστίου και / ή αλκαλικής φωσφατάσης. Η στατιστικά σημαντική ταυτόχρονη επίδραση στο ασβέστιο και στην αλκαλική φωσφατάση του παράγοντα οστικών μεταστάσεων (*BONE*) και του φύλου (*GENDER*) μεταξύ των υποκειμένων, προκύπτει όταν ξεκινώντας από το πλήρες μοντέλο αρχίσουμε να βγάζουμε τον πρώτο λιγότερο σημαντικό παράγοντα που υπεισέρχεται στο μοντέλο και εφαρμόζουμε το νέο μοντέλο. Στη συνέχεια βγάζουμε πάλι τον λιγότερο σημαντικό και επαναλαμβάνουμε μέχρι να μείνουν οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Με αυτή τη διαδικασία ο πρώτος παράγοντας που έφυγε από το μοντέλο ήταν ο *DIAGNOSIS* με $p\text{-value}=0.940$. Ο επόμενος ήταν ο *SMOKING* με $p\text{-value}=0.503$. Στη συνέχεια έφυγε ο *PACK YEAR* με $p\text{-value}=0.119$. Και τέλος έφυγε ο *AGE* με $p\text{-value}=0.071$.

Επίσης στον πίνακα 4.4 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα $p\text{-values}$ για τις επιδράσεις και τις αλληλεπιδράσεις όλων των παραγόντων, μεταξύ των υποκειμένων από την εφαρμογή τους πλήρους μοντέλου. Όπου για τον παράγοντα οστικές μεταστάσεις το $p\text{-value}$ ισούται με 0.018 (<0.05) και για τον παράγοντα φύλο το $p\text{-value}$ ισούται με 0.006 (<0.05) σημαντικά και τα δύο σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Επίσης από τον ίδιο πίνακα βλέπουμε ότι καμία αλληλεπίδραση 2^{ης} τάξης μεταξύ των υποκειμένων καθώς και καμία από της αλληλεπιδράσεις 3^{ης} τάξης δεν ήταν στατιστικά σημαντική και γι' αυτό δεν έχουν σημειωθεί τέτοιες αλληλεπιδράσεις.

Between Subjects effect						
INTERCEPT	AGE	PACK YEAR	BONE	GENDER	DIAGNOSIS	SMOKING
0.000	0.357	0.463	0.018	0.006	0.940	0.611
BONE * GENDER	BONE * DIAGNOSIS	GENDER * DIAGNOSIS	BONE * SMOKING	GENDER * SMOKING	DIAGNOSIS * SMOKING	
0.164	0.508	1.000	0.871	1.000	0.217	

Πίνακας 4.4 Τα $p\text{-values}$ για τις επιδράσεις μεταξύ των υποκειμένων ταυτόχρονα στο Ca και στην SAP, των ανεξάρτητων μεταβλητών και των αλληλεπιδράσεων τους.

Επίσης από τους πολυδιάστατους ελέγχους είδαμε ότι ο παράγοντας χρόνος (*VISIT*) δεν επηρεάζει σημαντικά ταυτόχρονα τις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης εντός του υποκειμένου. Το $p\text{-value}$ του ελέγχου ισούται με 0.146. Ακόμη δεν ήταν σημαντική και καμία αλληλεπίδραση 2^{ης} και 3^{ης} τάξης όλων των ανεξάρτητων μεταβλητών σε συνδυασμό με το χρόνο (*VISIT*).

Όπως έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι πολυδιάστατοι έλεγχοι έχουν ισχύ όταν ισχύει η υπόθεση του κοινού πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων για όλες τις ομάδες και οι εξαρτημένες μεταβλητές ακολουθούν την 6-διάστατη κανονική κατανομή. Επομένως δεδομένου ότι ισχύουν αυτές οι προϋποθέσεις και εισάγουμε στο μοντέλο μόνο τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες οστικές μεταστάσεις (*BONE*) και φύλο (*GENDER*). Τρέχοντας το πλήρες μοντέλο βλέπουμε ότι και η αλληλεπίδραση του παράγοντα οστικές μεταστάσεις με τον παράγοντα φύλο, είναι στατιστικά σημαντική με $p\text{-value}=0.021$ (<0.05). Επομένως σύμφωνα με τα παραπάνω θα πρέπει στο μοντέλο να εισάγουμε τους δύο παράγοντες *BONE* και *GENDER* και την αλληλεπίδρασή τους.

4.4 Πολυδιάστατη-μονοδιάστατη ανάλυση του μοντέλου

Το μοντέλο που επιλέχθηκε είναι:

Within-Subjects Factors			Between-Subjects Factors				
Measure	VISIT	Dependent Variable		Value Label	N		
Ca	1	Ca_I	BONE METASTASIS	0	NO	16	
	2	Ca_II		1	YES	16	
	3	Ca_III		GENDER	1	FEMALE	22
	4	Ca_IV			2	MALE	10
	5	Ca_V					
	6	Ca_VI					
SAP	1	SAP_I					
	2	SAP_II					
	3	SAP_III					
	4	SAP_IV					
	5	SAP_V					
	6	SAP_VI					

Δεδομένου ότι οι μεταβλητές απόκρισης προέρχονται από την 6-διάστατη κανονική κατανομή και ισχύει η υπόθεση του κοινού πίνακα διακυμάνσεων-συναδιακυμάνσεων σε όλες τις ομάδες παρατηρούμε από τον πίνακα 4.5 ότι ο παράγοντας οστικές μεταστάσεις επηρεάζει ταυτόχρονα το ασβέστιο και την αλκαλική φωσφατάση με $p\text{-value}=0.002$ (<0.05). Επίσης το φύλο επηρεάζει ταυτόχρονα τις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης με $p\text{-value}=0.005$ (<0.05). Επειδή όμως και η αλληλεπίδραση οστικές μεταστάσεις-φύλο είναι σημαντική με $p\text{-value}=0.021$ (<0.05) θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην ερμηνεία των κύριων παραγόντων. Δηλαδή θα πρέπει να πούμε ότι η

ταυτόχρονη επίδραση του παράγοντα οστικές μεταστάσεις στις τιμές ασβεστίου και αλκαλικής φωσφατάσης είναι διαφορετική στους άντρες και διαφορετική στις γυναίκες.

Multivariate Tests^b

Effect			Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Between Subjects	Intercept	Pillai's Trace	,999	14656,396 ^a	2,000	27,000	,000
		Wilks' Lambda	,001	14656,396 ^a	2,000	27,000	,000
		Hotelling's Trace	1085,659	14656,396 ^a	2,000	27,000	,000
		Roy's Largest Root	1085,659	14656,396 ^a	2,000	27,000	,000
	BONE	Pillai's Trace	,367	7,812 ^a	2,000	27,000	,002
		Wilks' Lambda	,633	7,812 ^a	2,000	27,000	,002
		Hotelling's Trace	,579	7,812 ^a	2,000	27,000	,002
		Roy's Largest Root	,579	7,812 ^a	2,000	27,000	,002
	GENDER	Pillai's Trace	,322	6,424 ^a	2,000	27,000	,005
		Wilks' Lambda	,678	6,424 ^a	2,000	27,000	,005
		Hotelling's Trace	,476	6,424 ^a	2,000	27,000	,005
		Roy's Largest Root	,476	6,424 ^a	2,000	27,000	,005
	BONE * GENDER	Pillai's Trace	,248	4,461 ^a	2,000	27,000	,021
		Wilks' Lambda	,752	4,461 ^a	2,000	27,000	,021
		Hotelling's Trace	,330	4,461 ^a	2,000	27,000	,021
		Roy's Largest Root	,330	4,461 ^a	2,000	27,000	,021
Within Subjects	VISIT	Pillai's Trace	,617	3,062 ^a	10,000	19,000	,017
		Wilks' Lambda	,383	3,062 ^a	10,000	19,000	,017
		Hotelling's Trace	1,612	3,062 ^a	10,000	19,000	,017
		Roy's Largest Root	1,612	3,062 ^a	10,000	19,000	,017
	VISIT * BONE	Pillai's Trace	,477	1,733 ^a	10,000	19,000	,145
		Wilks' Lambda	,523	1,733 ^a	10,000	19,000	,145
		Hotelling's Trace	,912	1,733 ^a	10,000	19,000	,145
		Roy's Largest Root	,912	1,733 ^a	10,000	19,000	,145
	VISIT * GENDER	Pillai's Trace	,637	3,331 ^a	10,000	19,000	,012
		Wilks' Lambda	,363	3,331 ^a	10,000	19,000	,012
		Hotelling's Trace	1,753	3,331 ^a	10,000	19,000	,012
		Roy's Largest Root	1,753	3,331 ^a	10,000	19,000	,012
	VISIT * BONE * GENDER	Pillai's Trace	,582	2,649 ^a	10,000	19,000	,032
		Wilks' Lambda	,418	2,649 ^a	10,000	19,000	,032
		Hotelling's Trace	1,394	2,649 ^a	10,000	19,000	,032
		Roy's Largest Root	1,394	2,649 ^a	10,000	19,000	,032

a. Exact statistic

b.

Design: Intercept+BONE+GENDER+BONE * GENDER

Within Subjects Design: VISIT

Πίνακας 4.5 Πολυδιάστατα *F*-tests για την επίδραση του κάθε παράγοντα ταυτόχρονα ως προς το ασβέστιο και την αλκαλική φωσφατάση.

Επίσης στον πίνακα 4.5 βλέπουμε ότι και η επίδραση του χρόνου εντός του υποκειμένου είναι σημαντική με $p\text{-value}=0.017$ (<0.05). Δηλαδή οι τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής

φωσφατάσης εντός του υποκειμένου μεταβάλλονται με το πέρασμα του χρόνου. Όμως βλέπουμε ότι η διπλή αλληλεπίδραση του χρόνου με τον παράγοντα φύλο και η τριπλή αλληλεπίδραση του χρόνου με τον παράγοντα οστικές μεταστάσεις και τον παράγοντα φύλο είναι σημαντική με $p\text{-value}=0.017$ (<0.05) και $p\text{-value}=0.032$ (<0.05) αντίστοιχα. Που σημαίνει ότι η επίδραση του χρόνου στις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης ταυτόχρονα είναι διαφορετική σε άντρες, διαφορετική σε γυναίκες και διαφορετική σε όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων οστικές μεταστάσεις και αλκαλική φωσφατάση.

Στον πίνακα 1 του παραρτήματος παρατηρούμε ότι ο χρόνος επηρεάζει σημαντικά τις τιμές του ασβεστίου από την 1^η στην 2^η επίσκεψη με $p\text{-value}=0.015$ και τις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης από την 4^η στην 5^η επίσκεψη με $p\text{-value}=0.022$. Δεν μπορούμε να πούμε όμως ότι έχουμε σημαντική επίδραση του χρόνου στις τιμές του ασβεστίου (αφού μεταξύ 2^{ης}-3^{ης}, 3^{ης}-4^{ης}, 4^{ης}-5^{ης}, 5^{ης}-6^{ης} επίσκεψης δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις) ή στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης (αφού μεταξύ 1^{ης}-2^{ης}, 2^{ης}-3^{ης}, 3^{ης}-4^{ης} και 5^{ης}-6^{ης} επίσκεψης δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις).

Όπως είπαμε για να έχουν ισχύ τα πολυδιάστατα τεστ θα πρέπει να ισχύει η υπόθεση του κοινού πίνακα διακυμάνσεων-συναδιακυμάνσεων. Επειδή όμως το δείγμα μας είναι μικρό δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος Box για την ισότητα των πινάκων διακυμάνσεων-συναδιακυμάνσεων. Βλέποντας όμως τον πίνακα 4.6 μπορούμε να πούμε ότι η ισότητα των διακυμάνσεων χαλάει στα επίπεδα του ασβεστίου (εκτός από την περίπτωση της 5^{ης} επίσκεψης). Ενώ ισχύει σε όλα τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και μόνο στην 1^η επίσκεψη σε επίπεδο σημαντικότητας 10%.

Εάν θέλουμε να προχωρήσουμε σε μονοδιάστατους ελέγχους και επειδή υπάρχει μια 2×6 δομή στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (η απόκριση κάθε υποκειμένου καταγράφεται για 2 χαρακτηριστικά σε 6 διαφορετικές χρονικές στιγμές) για να είναι έγκυρα τα μονοδιάστατα $F\text{-test}$, πρέπει να υποθέσουμε:

- a. Ολική σφαιρικότητα
ή
- b. Σφαιρικότητα για τον κάθε παράγοντα χωριστά, καθώς και για την αλληλεπίδρασή τους και
- c. Κοινό πίνακα διακυμάνσεων-συναδιακυμάνσεων για όλες τις ομάδες υποκειμένων.

Η (b) περίπτωση είναι λιγότερο περιοριστική υπόθεση από την (a).

Levene's Test of Equality of Error Variances

	F	df 1	df 2	Sig.
Ca_I	,195	3	28	,899
Ca_II	1,210	3	28	,324
Ca_III	,883	3	28	,462
Ca_IV	4,701	3	28	,009
Ca_V	,939	3	28	,435
Ca_VI	1,429	3	28	,255
SAP_I	2,919	3	28	,051
SAP_II	8,704	3	28	,000
SAP_III	4,008	3	28	,017
SAP_IV	16,095	3	28	,000
SAP_V	18,829	3	28	,000
SAP_VI	13,767	3	28	,000

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept+BONE+GENDER+BONE * GENDER
Within Subjects Design: VISIT

Πίνακας 4.6 Έλεγχος για την ισότητα των διακυμάνσεων σε κάθε επίπεδο των εξαρτημένων μεταβλητών.

Παρατηρώντας τον πίνακα 4.7 μπορούμε να αποδεχτούμε την υπόθεση της σφαιρικότητας στην περίπτωση του ασβεστίου με $p\text{-value}=0.114$, αλλά δε συμβαίνει το ίδιο στην περίπτωση της αλκαλικής φωσφατάσης με $p\text{-value}<0.001$. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να πάρουμε τα διορθωμένα F τεστ.

Mauchly's Test of Sphericity^b

Within Subjects Effect	Measure	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
						Greenhouse e-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
VISIT	Ca	,454	20,590	14	,114	,780	1,000	,200
	SAP	,030	91,522	14	,000	,467	,566	,200

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b.

Design: Intercept+BONE+GENDER+BONE * GENDER
Within Subjects Design: VISIT

Πίνακας 4.7 Ο έλεγχος Mauchly για την υπόθεση της σφαιρικότητας.

Στον πίνακα 2 του παραρτήματος όπου παίρνουμε τα αποτελέσματα από τους μονοδιάστατους ελέγχους, βλέπουμε ότι ο παράγοντας χρόνος επηρεάζει σημαντικά τις τιμές

του ασβεστίου με $p\text{-value}=0.045$, όμως δεν επηρεάζει σημαντικά τις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης.

Μπορούμε να προσαρμόσουμε κάποιο πολυώνυμο για να μελετήσουμε την τάση μεταξύ του παράγοντα χρόνου και των χαρακτηριστικών ασβέστιο και αλκαλική φωσφατάση. Όπως παρατηρούμε στον πίνακα 4.8 θα μπορούσαμε να αποδεχτούμε την ύπαρξη γραμμικής τάσης σε επίπεδο 10% μεταξύ του παράγοντα χρόνου και του ασβεστίου. Ενώ μεταξύ της αλκαλικής φωσφατάσης και του παράγοντα χρόνου δεχόμαστε σε επίπεδο 5% ότι η τάση είναι τετραγωνική. Δηλαδή μπορεί στις πρώτες επισκέψεις να παρατηρείται κάποια μείωση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης. Στις τελευταίες επισκέψεις όμως θα αυξηθούν.

Tests of Within-Subjects Contrasts

Source	Measure	VISIT	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
VISIT	Ca	Linear	1,657	1	1,657	4,049	,054
		Quadratic	,196	1	,196	1,593	,217
		Cubic	,489	1	,489	2,502	,125
		Order 4	,109	1	,109	,412	,526
		Order 5	,356	1	,356	1,704	,202
	SAP	Linear	1463,732	1	1463,732	,347	,561
		Quadratic	8224,555	1	8224,555	6,899	,014
		Cubic	2797,209	1	2797,209	2,057	,163
		Order 4	906,076	1	906,076	,956	,337
		Order 5	158,916	1	158,916	,474	,497

Πίνακας 4.8 Έλεγχος για την ύπαρξη γραμμικής, τετραγωνικής, κυβικής, 4^{ης} και 5^{ης} τάξεως τάσης μεταξύ του παράγοντα VISIT και των χαρακτηριστικών (Ca-SAP).

Οι εκτιμήσεις των ολικών μέσων τιμών και για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των παραγόντων των δύο χαρακτηριστικών ασβεστίου και αλκαλικής φωσφατάσης αναφέρονται σε πίνακες στο παράρτημα. Όπως επίσης και τα διαγράμματα των μέσων προφίλ των αποκρίσεων των παραγόντων οστικές μεταστάσεις και φύλο ως προς τις επισκέψεις.

Παρατήρηση: Όλη η προηγούμενη ανάλυση έγινε χωρίς να κάνουμε «θεραπεία» των ελλিপών τιμών. Οπότε στην ανάλυση συμμετείχαν 32 πειραματικές μονάδες αντί για 37. Με αποτέλεσμα να χάσουμε πληροφορία που είχαμε στη διάθεσή μας από 5 πειραματικές μονάδες. Αντικαταστήσαμε τις τιμές που έλειπαν με τις εκτιμήσεις των μέσων που πήραμε από την προηγούμενη ανάλυση, προσέχοντας τα χαρακτηριστικά του φύλου και της ύπαρξης ή όχι οστικών μεταστάσεων για να αντικαταστήσουμε την αντίστοιχη εκτιμώμενη μέση τιμή. Επαναλάβαμε την ανάλυση και τα αποτελέσματα που πήραμε ήταν ανάλογα με μικρές διαφορές στα $p\text{-value}$. Φυσικά δεν πρέπει να αγνοήσουμε την διαφορά στους βαθμούς

ελευθερίας. Όσον αφορά όμως την ύπαρξη της γραμμικής τάσης μεταξύ του παράγοντα χρόνου και του ασβεστίου, μετά την «θεραπεία» των ελλειπών τιμών παρατηρούμε ότι έπαψε να ισχύει. Όπως βλέπουμε στον πίνακα 4.9 η κυβική τάση μεταξύ του παράγοντα χρόνου και του ασβεστίου είναι τώρα στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5%, εξακολουθεί όμως να ισχύει η τετραγωνική τάση του παράγοντα χρόνου και της αλκαλικής φωσφατάσης στο ίδιο επίπεδο σημαντικότητας.

Tests of Within-Subjects Contrasts

Source	Measure	VISIT	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
VISIT	Ca	Linear	,941	1	,941	2,440	,128
		Quadratic	,157	1	,157	1,290	,264
		Cubic	,828	1	,828	4,470	,042
		Order 4	,523	1	,523	2,001	,167
		Order 5	,140	1	,140	,580	,452
	SAP	Linear	168,738	1	168,738	,045	,834
		Quadratic	7875,801	1	7875,801	7,318	,011
		Cubic	1810,367	1	1810,367	1,483	,232
		Order 4	847,744	1	847,744	1,014	,321
		Order 5	95,711	1	95,711	,300	,587

Πίνακας 4.9 Έλεγχος για την ύπαρξη γραμμικής, τετραγωνικής, κυβικής, 4^{ης} και 5^{ης} τάξεως τάσης μεταξύ του παράγοντα VISIT και των χαρακτηριστικών (Ca-SAP), έχοντας «θεραπείσει» τις ελλειπείς τιμές.

4.5 Ανάλυση με τη χρήση μεικτού μοντέλου

Στη συνέχεια θα εφαρμόσουμε μεικτό μοντέλο σε κάθε μία από τις εξαρτημένες μεταβλητές οι οποίες θεωρούμε ότι προέρχονται από την κανονική κατανομή. Θα δοκιμάσουμε διαφορετικές δομές του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων και με τη χρήση του κριτηρίου *Akaike* θα αποφασίσουμε ποια δομή προσαρμόζει καλύτερα στα δεδομένα μας. Θα ξεκινήσουμε με την εξαρτημένη μεταβλητή για τις μετρήσεις του ασβεστίου. Αρχικά θα χρησιμοποιήσουμε την *Unstructured* δομή του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων. Θα θεωρήσουμε ως σταθερές επιδράσεις τους παράγοντες που βρήκαμε σημαντικούς στην προηγούμενη ανάλυση και θα χρησιμοποιήσουμε όλες τις αλληλεπιδράσεις τους. Ακόμη θα θεωρήσουμε ως τυχαίο παράγοντα το υποκείμενο και θα χρησιμοποιήσουμε *Unstructured* δομή του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο $Ca = \text{intercept} + \text{visit} + \text{gender} + \text{bone} + \text{visit} * \text{bone} + \text{visit} * \text{gender} +$

+bone*gender+Visit*bone*gender+subject+residual, όπως βλέπουμε στον πίνακα 4.10 καμία αλληλεπίδραση δεν είναι σημαντική. Το ίδιο συμβαίνει και αν χρησιμοποιήσουμε 1^{ης} τάξης *autoregressive* δομή όπως βλέπουμε στον πίνακα 4.11. Όπως επίσης και *compound symmetry* δομή, όπως βλέπουμε στον πίνακα 4.12. Χρησιμοποιούμε την περίπτωση της *compound symmetry* γιατί για το ασβέστιο η σφαιρικότητα δεν απορρίφθηκε στην προηγούμενη ανάλυση.

Information Criteria ^a		Type III Tests of Fixed Effects ^a				
-2 Restricted Log Likelihood	316,024	Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Akaike's Information Criterion (AIC)	358,024	Intercept	1	33,135	32793,702	,000
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	363,427	VISIT	5	32,232	1,923	,118
Bozdogan's Criterion (CAIC)	447,540	GENDER	1	33,135	8,938	,005
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	426,540	BONE	1	33,135	6,833	,013
The information criteria are displayed in smaller-is-better forms.		VISIT * BONE	5	32,232	,884	,503
a. Dependent Variable: Ca.		VISIT * GENDER	5	32,232	,265	,929
		BONE * GENDER	1	33,135	,246	,623
		VISIT * BONE * GENDER	5	32,232	,471	,795
		a. Dependent Variable: Ca.				

Πίνακες 4.10 Πληροφορίες από την ανάλυση του *mixed* μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας *unstructured* δομή.

Information Criteria ^a		Type III Tests of Fixed Effects ^a				
-2 Restricted Log Likelihood	346,214	Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Akaike's Information Criterion (AIC)	350,214	Intercept	1	59,323	37217,829	,000
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	350,277	VISIT	5	134,357	2,258	,052
Bozdogan's Criterion (CAIC)	358,739	GENDER	1	59,323	9,862	,003
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	356,739	BONE	1	59,323	7,522	,008
The information criteria are displayed in smaller-is-better forms.		BONE * GENDER	1	59,323	,243	,624
a. Dependent Variable: Ca.		VISIT * BONE	5	134,357	,873	,501
		VISIT * GENDER	5	134,357	,283	,922
		VISIT * BONE * GENDER	5	134,357	,464	,802
		a. Dependent Variable: Ca.				

Πίνακες 4.11 Πληροφορίες από την ανάλυση του *mixed* μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας *AR(1)* δομή.

Information Criteria ^a		Type III Tests of Fixed Effects ^a				
-2 Restricted Log Likelihood	348,763	Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Akaike's Information Criterion (AIC)	352,763	Intercept	1	33,325	32367,563	,000
Hurvich and Tsai's Criterion (AICC)	352,826	VISIT	5	161,052	2,090	,069
Bozdogan's Criterion (CAIC)	361,288	GENDER	1	33,325	9,094	,005
Schwarz's Bayesian Criterion (BIC)	359,288	BONE	1	33,325	6,860	,013
The information criteria are displayed in smaller-is-better forms.		BONE * GENDER	1	33,325	,166	,686
a. Dependent Variable: Ca.		VISIT * BONE	5	161,052	1,183	,320
		VISIT * GENDER	5	161,052	,320	,900
		VISIT * BONE * GENDER	5	161,052	,406	,844
		a. Dependent Variable: Ca.				

Πίνακες 4.12 Πληροφορίες από την ανάλυση του *mixed* μοντέλου για τη σημαντικότητα των παραγόντων χρησιμοποιώντας *compound symmetry* δομή.

Επομένως μπορούμε να μη χρησιμοποιήσουμε καμία αλληλεπίδραση. Οι πίνακες 4.10, 4.11 και 4.12 μας δίνουν πληροφορίες από 5 διαφορετικά κριτήρια για επιλογή βέλτιστου μοντέλου. Εμείς θα χρησιμοποιήσουμε το κριτήριο *Akaike* σύμφωνα με το οποίο η μικρότερη τιμή του μας δίνει το κατάλληλο μοντέλο. Για να εφαρμόσουμε το κριτήριο θα πρέπει να έχουμε τον ίδιο αριθμό σταθερών παραγόντων. Όπως βλέπουμε από τους πίνακες 4.10, 4.11 και 4.12 η δομή του πίνακα που προσαρμόζει καλύτερα στα δεδομένα είναι αυτή της 1^{ης} τάξης *autoregressive*, αφού το κριτήριο *Akaike* μας δίνει σε αυτή την περίπτωση τη μικρότερη τιμή ίση με 350.214. Η αμέσως επόμενη τιμή είναι εκείνη της δομής *compound symmetry* με 352.763 και μετά έρχεται της *unstructured* δομής με τιμή 358.024.

Ξανατρέχουμε το mixed μοντέλο χωρίς να χρησιμοποιήσουμε τις αλληλεπιδράσεις με δομή 1^{ης} τάξης *autoregressive* που είδαμε ότι προσαρμόζει καλύτερα στα δεδομένα. Το μοντέλο έχει την ακόλουθη μορφή:

➤ ***Ca=intercept+visit+gender+bone+subject+residual***

- **Με εκτίμηση *ML*:**

Η τιμή του *Akaike* ισούται τώρα με 339.903. Αναμέναμε ότι θα είναι μικρότερη απ' ότι προηγουμένως αφού βγάλαμε από το μοντέλο τις αλληλεπιδράσεις. Τα *p-values* των σταθερών παραγόντων του μοντέλου είναι: 0.000, 0.008, 0.001 και 0.002 για τον σταθερό όρο, τον παράγοντα *VISIT*, τον παράγοντα *GENDER* και τον παράγοντα *BONE* αντίστοιχα. Όμως παρατηρώντας τις εκτιμήσεις κάθε επιπέδου των σταθερών παραγόντων παρατηρούμε ότι τη σημαντικότητα του παράγοντα *VISIT* τη δίνει η επίδραση του 1^{ου} στο 2^ο επίπεδο με *p-value*=0.003. Όλες οι άλλες επιδράσεις ανά επίπεδο του παράγοντα *VISIT* δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Στον πίνακα 4.13 βλέπουμε τις εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων.

Estimates of Covariance Parameters^a

Parameter	Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Repeated Measures AR1 diagonal	,268547	,026969	9,958	,000	,220565	,326966
	AR1 rho	,241203	,070419	3,425	,099181	,373595

a. Dependent Variable: Ca.

Πίνακας 4.13 Εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων δομής 1^{ης} τάξης *autoregressive* με εκτιμητή *ML*.

Τέλος στο παράρτημα μπορούμε να δούμε τις εκτιμήσεις των μέσων από το συγκεκριμένο μοντέλο. Συγκρίνοντας με τις εκτιμήσεις από την πολυδιάστατη ανάλυση θα δούμε μικρές

διαφορές. Π.χ στην πολυδιάστατη ανάλυση ο ολικός μέσος για το ασβέστιο εκτιμήθηκε 9.521 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (9.402 , 9.641). στην περίπτωση του mixed μοντέλου ο ολικός μέσος για το ασβέστιο εκτιμήθηκε 9.542 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (9.451 , 9.634). Όπως παρατηρούμε η εκτίμηση με το mixed μοντέλο δίνει πιο ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης. Αναλόγως μπορούμε να παρατηρήσουμε και τις υπόλοιπες εκτιμήσεις συγκρίνοντας τους πίνακες 3 και 4 στο παράρτημα.

- **Με εκτίμηση *REML*:**

Η τιμή του *Akaike* σε αυτή την περίπτωση ισούται με 348.415. Τα *p-values* των σταθερών παραγόντων του μοντέλου είναι: 0.000, 0.009, 0.001 και 0.003 για τον σταθερό όρο, τον παράγοντα *VISIT*, τον παράγοντα *GENDER* και τον παράγοντα *BONE* αντίστοιχα. Στον πίνακα 4.14 βλέπουμε τις εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων χρησιμοποιώντας εκτιμητές *REML*.

Estimates of Covariance Parameters^a

Parameter	Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Repeated Measures AR1 diagonal	,280067	,028904	9,690	,000	,228779	,342853
	AR1 rho	,251342	,071886	3,496	,106051	,386126

a. Dependent Variable: Ca.

Πίνακας 4.14 Εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων δομής 1^{ης} τάξης *autoregressive* με εκτιμητή *REML*.

Σε αυτή την περίπτωση ο ολικός μέσος για το ασβέστιο εκτιμάται 9.543 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (9.448 , 9.637). Για να συγκρίνουμε όλες τις εκτιμήσεις των μέσων θα πρέπει να συγκρίνουμε τους πίνακες 3,4 και 5 του παραρτήματος.

Στη συνέχεια θα εφαρμόσουμε την ίδια διαδικασία χρησιμοποιώντας ως μεταβλητή απόκρισης τις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης. Δε θα επιχειρήσουμε να προσαρμόσουμε στα δεδομένα *compound symmetry* δομή, γιατί στην *MANOVA* απορρίψαμε την υπόθεση της σφαιρικότητας. Αρχικά χρησιμοποιούμε το μοντέλο:

$$SAP = \text{intercept} + \text{visit} + \text{gender} + \text{bone} + \text{visit} * \text{bone} + \text{visit} * \text{gender} + \text{bone} * \text{gender} + \text{Visit} * \text{bone} * \text{gender} + \text{subject} + \text{residual}$$

Εφαρμόζοντας στο μοντέλο δομή *unstructured* και εκτιμητές *REML* παρατηρούμε ότι το κριτήριο *Akaike* παίρνει τιμή 2038.894. Ενώ εφαρμόζοντας δομή *AR(1)* η τιμή του *Akaike*

γίνεται 2110.155. Επομένως η δομή που προσαρμόζει καλύτερα στα δεδομένα είναι αυτή της *unstructured*. Στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε την *unstructured* δομή για την ανάλυση.

➤ $SAP = intercept + visit + gender + bone + visit * bone + visit * gender + bone * gender +$
 $+ Visit * bone * gender + subject + residual$

- **Με εκτίμηση *ML*:**

Χρησιμοποιώντας εκτιμητές *ML* η τιμή του *Akaike* γίνεται 2248.711 και όπως παρατηρούμε στον πίνακα 4.15 είναι σημαντικές εκτός από τους κύριους παράγοντες και οι αλληλεπιδράσεις τους. Τα αντίστοιχα *p-values* αναφέρονται στον πίνακα 4.15. Μόνο η αλληλεπίδραση *VISIT*BONE* είναι σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 10%, οι υπόλοιπες αλληλεπιδράσεις και οι κύριοι παράγοντες είναι σημαντικοί σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Type III Tests of Fixed Effects^a

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	37,008	111,665	,000
VISIT	5	37,005	3,624	,009
GENDER	1	37,008	5,877	,020
BONE	1	37,008	10,283	,003
VISIT * BONE	5	37,005	2,307	,064
VISIT * GENDER	5	37,005	5,323	,001
BONE * GENDER	1	37,008	6,809	,013
VISIT * BONE * GENDER	5	37,005	5,078	,001

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακας 4.15 Εκτιμήσεις *ML* των σταθερών επιδράσεων του μοντέλου.

Στον πίνακα 6 του παραρτήματος μπορούμε να δούμε τις εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων. Και στους πίνακες 7 τις εκτιμήσεις της ολικής μέσης τιμής και των μέσων τιμών αλκαλικής φωσφατάσης για κάθε επίπεδο των παραγόντων και για κάθε συνδυασμό των επιπέδων τους.

- **Με εκτίμηση *REML*:**

Χρησιμοποιώντας εκτιμητές *REML* η τιμή του *Akaike* είναι αυτή που αναφέραμε και στην περίπτωση της επιλογής δομής του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων 2038.894. Τα αντίστοιχα *p-values* των κύριων επιδράσεων αναφέρονται στον πίνακα 4.16 και όπως βλέπουμε τα συμπεράσματα δε διαφέρουν από εκείνα που λάβαμε με χρήση εκτιμήσεων *ML*.

Type III Tests of Fixed Effects^a

Source	Numerator df	Denominator df	F	Sig.
Intercept	1	33,007	99,591	,000
VISIT	5	32,981	3,230	,018
GENDER	1	33,007	5,241	,029
BONE	1	33,007	9,172	,005
VISIT * BONE	5	32,981	2,052	,097
VISIT * GENDER	5	32,981	4,737	,002
BONE * GENDER	1	33,007	6,073	,019
VISIT * BONE * GENDER	5	32,981	4,517	,003

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακας 4.16 Εκτιμήσεις REML των σταθερών επιδράσεων του μοντέλου.

Στον πίνακα 8 του παραρτήματος μπορούμε να δούμε τις εκτιμήσεις των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων. Και στους πίνακες 9 τις εκτιμήσεις της ολικής μέσης τιμής και των μέσων τιμών αλκαλικής φωσφατάσης για κάθε επίπεδο των παραγόντων και για κάθε συνδυασμό των επιπέδων τους. Συγκρίνοντας τους πίνακες 3,7 και 9 του παραρτήματος μπορούμε να παρατηρήσουμε τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των εκτιμήσεων της πολυδιάστατης ανάλυσης, της ανάλυσης με μεικτά μοντέλα και εκτιμήσεις *ML* και *REML* αντίστοιχα. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι στην περίπτωση της *MANOVA* η εκτίμηση του ολικού μέσου της αλκαλικής φωσφατάσης είναι 134.695 με ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης (106.624 , 162.766), ενώ ο ίδιος μέσος με τη χρήση μεικτού μοντέλου στην περίπτωση του εκτιμητή *ML* εκτιμάται 124.544 με ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης (100.664 , 148.425) και στην περίπτωση του εκτιμητή *REML* εκτιμάται 124.544 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (99.154 , 149.935). Όπως παρατηρούμε και εδώ την πιο ακριβή εκτίμηση τη δίνει το μεικτό μοντέλο χρησιμοποιώντας εκτιμητή *ML*.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΡΑΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**Ελληνική**

Αγγουλές Α.Γ. και Παπαγγελόπουλος, Π. Ι. (2009). *Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των οστικών μεταστάσεων*. www.iatrikionline.gr.

Κατέρη, Μ. (2008). *Ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων*, Σημειώσεις για το μάθημα «Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία» του ΠΜΣ «Εφαρμοσμένη Στατιστική» του τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς.

Μαρκέτος, Χ.Δ. (2006). *Οστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του πνεύμονα: Ο ρόλος των διφωσφονικών*. Πνεύμων τεύχος 4^ο, τόμος 19^ο.

Ξένα

Afsarinejad, K. (1983). *Balanced repeated measurements designs*. *Biometrika* **70**, 199-204.

Amico, S., Liehn, J.C., Desoize, B., Larbre, H., Deltour, G. and Valeyre, J. (1991). *Comparison of phosphatase isoenzymes PAP and PSA with bone scan in patients with prostate carcinoma*. *Clinical Nuclear Medicine* **16**, 643-648.

Anderson, T.W. (1984). *An introduction to multivariate statistical analysis*. 2nd ed. Wiley, New York.

Barnard, G.A. (1963). *Contribution to the discussion of Professor Bartlett's paper*. *Journal of Royal Statistical Society* **B 25**, 294.

Bataille, R, Delmas, P.D., Chappard, D. and Sany, J. (1990). *Abnormal serum bone Gla protein levels in multiple myeloma. Crucial role of bone formation and prognostic implications*. *Cancer* **66**, 167-72.

Bishop, S.H. and Jones, B. (1984). *A review of higher-order cross-over designs*. *Journal of Applied Statistics* **11**, 29-50.

Bloch, D.A. (1986). *Sample size requirements and the cost of a randomized clinical trial with repeated measurements*. *Statistics in Medicine* **5**, 663-667.

Bloomfield, P. and Watson, G.S. (1975). *The inefficiency of least squares*. *Biometrika* **62**, 121-128.

- Box, G.E.P. (1954). *Some theorems on quadratic forms applied in the study of analysis of variance problems. II, Effects of inequality of variance and of correlation between errors in the two-way classification*. *Annals of Mathematical Statistics* **25**, 484-498.
- Box, G.P. and Jenkins, G.M. (1970). *Time series analysis-forecasting and control*. (Revised edition). Holden-Day, San Francisco, California.
- Brown, J.E., Cook, R.J., Major, P., Lipton, A., Saad, F., Smith, M., Lee, K.A., Zheng, M., Hei, Y.J. and Coleman, R.E. (2005). *Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumours*. *Journal of the National Cancer Institute* **97**, 59-69.
- Byrne, P.J. and Arnold, S.F. (1983). *Inference about multivariate means for a nonstationary autoregressive model*. *Journal of the American Statistical Association* **78**, 850-855.
- Cleveland, W.S. (1979). *Robust locally weighted regression and smoothing scatter plots*. *Journal of the American Statistical Association* **74**, 829-836.
- Cochran, W.G. (1977). *Sampling techniques*. John Wiley, New York.
- Coleman, R.E., Major, P., Lipton, A., Brown, J.E., Lee, K.A., Smith, M., Saad, F., Zheng, M., Hei, Y.J., Seaman, J. and Cook, R. (2005). *Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid*. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 4925-4935.
- Coleman, R., Brown, J., Terpos, E., Lipton, A., Smith, M.R., Cook, R. and Major, P. (2008). *Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: Clinical evidence and future directions*. Elsevier **34**, 629- 639.
- Crowder, M.J. and Hand, D.J. (1990). *Analysis of repeated measures*. Chapman and Hall, London.
- Davis, C.S. (2002). *Statistical methods for the analysis of repeated measurements*. Springer-Verlag, New York.
- Dawson, J.D. (1994). *Comparing treatment groups on the basis of slopes, areas-under the curve, and other summary measures*. *Drug Information Journal* **28**, 723-732.
- Dawson, J.D. and Lagakos, S.W. (1991). *Analyzing laboratory marker changes in AIDS clinical trials*. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **4**, 667-676.
- Dawson, J.D. and Lagakos, S.W. (1993). *Size and power of two sample tests of repeated measures data*. *Biometrics* **49**, 1022-1032.
- Dempster, A.P., Laird, N.M. and Rubin, D.B. (1977). *Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm*. *Journal of Royal Statistical Society* **B 39**, 1-38.

- Diggle, P.J. (1989). *Testing for random in repeated measurements data*. Biometrics **45**, 1255-1258.
- Diggle, P.J, Heagerty, P., Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (2002). *Analysis of longitudinal data*. Oxford University Press.
- Diggle, P.J, Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (1994). *Analysis of longitudinal data*. Oxford University Press.
- Ebert, W., Muley, T., Herb, K.P. and Schmidt-Gayk, H. (2004). *Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients*. Anticancer Research **24**, 3193–3201.
- Frison, L. and Pocock, S.J. (1992). *Repeated measures in clinical trials: Analysis using mean summary statistics and its implications for design*. Statistics in Medicine **11**, 1685-1704.
- Goldfarb, N. (1960). *An introduction to longitudinal statistical analysis- the method of repeated observations from a fixed sample*. Free Press of Glencoe, Illinois.
- Gornbein, J.A., Lazaro, C.G. and Little, R.J.A. (1992). *Incomplete data in repeated measures analysis*. Statistical Methods in Medical Research **1**, 275-295.
- Greenhouse, S.W. and Geisser, S. (1959). *On methods in the analysis of profile data*. Psychometrika **24**, 95-112.
- Grizzle, J.E. and Allen, D.M. (1969). *Analysis of growth and dose response curves*. Biometrics **25**, 357-381.
- Harville, D.A. (1977). *Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems*. Journal of the American Statistical Association **72**, 320-338.
- Hastie, T.J. and Tibshirani, R.J. (1990). *Generalized additive models*. Chapman and Hall, New York.
- Hedayat, A. and Afsarinejad, K. (1975). *Repeated measures designs, I. In a survey of statistical design and linear models*. J.N. Srivastava, North-Holland, Amsterdam, pp.229-242.
- Hedayat, A. and Afsarinejad, K. (1978). *Repeated measures designs, II*. Annals of Statistics **6**, 619-628.
- Henderson, C.R. (1953). *Estimation of variance and covariance components*. Biometrics **9**, 226-252.
- Heyting, A., Tolboom, J.T.B.M. and Essers, J.G.A. (1992). *Statistical handling of drop-outs in longitudinal clinical trials*. Statistics in Medicine **11**, 2043-2061.

- Huber, P.J. (1967). *The behaviour of maximum likelihood estimators under non-standard conditions*. Proceedings of the fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability.
- Huynh, H. and Feldt, L.S. (1970). *Conditions under which mean square ratios in repeated measurements designs have exact F-Distributions*. Journal of the American Statistical Association **65**, 1582-1589.
- Huynh, H. and Feldt, L.S. (1976). *Estimation of the Box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and split-plot designs*. Journal of Educational Statistics **1**, 69-82.
- Huynh, H. (1978). *Some approximate tests for repeat measurements designs*. Psychometrika **43**, 161-175.
- International Atomic Energy Agency (2007). *Criteria for palliation of bone metastases-clinical application*. IAEA, Vienna, Austria.
- Ito, K. (1962). *A comparison of powers of two multivariate analysis of variance tests*. Biometrika **49**, 455-462.
- Jennrich, R.I. and Schluchter, M.D. (1986). *Unbalanced repeated measures models with structured covariance matrices*. Biometrics **42**, 805-820.
- Jones, B. and Kenward, M.G. (1989). *Designs and analysis of cross-over trials*. Chapman and Hall, London.
- Jones, M.C. and Rice, J.A. (1992). *Displaying the important features of large collections of similar curves*. The American Statistician **46**, 140-145.
- Jones, R.H. and Boadi-Boateng, F. (1991). *Unequally spaced longitudinal data with AR(1) serial correlation*. Biometrics **47**, 161-175.
- Jones, R.H. (1993). *Longitudinal data with serial correlation: A state-space approach*. Chapman and Hall, London.
- Kanakis, I., Nikolaou, M., Pectasides, D., Kiamouris, C. and Karamanos, N.K. (2004). *Determination and biological relevance of serum cross-linked type I collagen N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase in breast metastatic cancer*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **34**, 827-832.
- Kenward, M.G. and Molenberghs, G. (1999). *Parametric models for incomplete continuous and categorical longitudinal data*. Statistical Methods in Medical Research **8**, 51-83.
- Khatri, C.G. (1966). *A note on a MANOVA model applied to problems in growth curves*. Annals of the Institute of Statistical Mathematics **18**, 75-86.

- Kleinbaum, D.G. (1973). *A generalization of the growth curve model which allows missing data*. Journal of Multivariate Analysis **3**, 117-124.
- Laird, N.M. and Ware, J.H. (1982). *Random effects models for longitudinal data*. Biometrics **38**, 963-974.
- Laird, N.M. (1988). *Missing data in longitudinal studies*. Statistics in Medicine **7**, 305-315.
- Laird, N.M., Lange, N. and Stram, D. (1987). *Maximum likelihood computations with repeated measures: Application of the EM algorithm*. Journal of the American Statistical Association **82**, 97-105.
- Lee, E.W. and Dubin, N. (1994). *Estimation and sample size considerations for clustered binary responses*. Statistics in Medicine **13**, 1241-1252.
- Lee, Y.S. (1971). *Asymptotic formulae for the distribution of a multivariate test statistic: Power comparisons of certain multivariate tests*. Biometrika **58**, 647-651.
- Lein, M., Wirth, M., Miller, K., Eickenberg, H.U., Weißbach, L., Schmidt, K., Haus, U., Stephan, C., Meissner, S., Loening, S.A. and Jung, K. (2007). *Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression*. European Urology **52**, 1381-1387.
- Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (1986). *Longitudinal data analysis using generalized linear models*. Biometrika **73**, 13-22.
- Lindsey, J.K. (1999). *Models of repeated measurements*. Oxford University Press, New York.
- Lindsey, P.J. (2001). *Adapting sample size calculations to repeated measurements in clinical trials*. Journal of Applied Statistics **28**, 81-89.
- Lindstrom, M.J. and Bates, D.M. (1988). *Newton-Raphson and EM algorithms for linear mixed-effects models for repeated-measures data*. Journal of the American Statistical Association **83**, 1014-1022.
- Lipsitz, S.R. and Fitzmaurice, G.M. (1994). *Sample size for repeated measures studies with binary responses*. Statistics in Medicine **13**, 1233-1239.
- Little, R.J.A. and Rubin, D.B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. John Wiley, New York.
- Little, R.J.A. (1995). *Modeling the drop-out mechanism in repeated-measures studies*. Journal of the American Statistical Association **90**, 1112-1121.
- Liu, G. and Liang, K.Y. (1997). *Sample size calculations for studies with correlated observations*. Biometrics **53**, 937-947.

- Löfman, O., Magnusson, P., Toss, G. and Larsson, L. (2004). *Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: A 5-year follow-up study*. Elsevier Clinica Chimica Acta **356**, 67–75.
- Lui, K.J. (1991). *Sample sizes for repeated measurements in dichotomous data*. Statistics in Medicine **10**, 463-472.
- Lui, K.J and Cumberland, W.G. (1992). *Sample size requirement for repeated measurements in continuous data*. Statistics in Medicine **11**, 633-641.
- Matthews, J.N.S., Altman, D.G., Campbell, M.J. and Royston, P. (1990). *Analysis of serial measurements in medical research*. British Medical Journal **300**, 230-235.
- Mauchly, J.W. (1940). *Significance test for sphericity of a normal n-variate distribution*. Annals of Mathematical Statistics **29**, 204-209.
- McLean, R.A., Sanders, W.L. and Stroup, W.W. (1991). *A unified approach to mixed linear models*. The American Statistician **45**, 54-64.
- Mikhail, N.N. (1965). *A comparison of tests of the Wilks-Lawley hypothesis in multivariate analysis*. Biometrika **52**, 149-156.
- Min, J.W., Um, S.W., Yim, J.J., Yoo, C.G., Han, S.K., Shim, Y.S. and Kim, Y.W. (2009). *The role of whole-body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer*. Journal of Korean Medical Science **24**, 275-80.
- Muller, K.E. and Barton, C.N. (1989). *Approximate power for repeated measures ANOVA lacking sphericity*. Journal of the American Statistical Association **84**, 549-555.
- Muller, K.E., La Vange, L.M., Ramey, S.L. and Ramey, C.T. (1992). *Power calculations for general linear multivariate models including repeated measures applications*. Journal of the American Statistical Association **87**, 1209-1226.
- Olson, C.L. (1974). *Comparative robustness of six tests in multivariate analysis of variance*. Journal of American Statistical Association **69**, 894-908.
- Pan, W. (2001b). *Sample size and power calculations with correlated binary data*. Controlled Clinical Trials **22**, 211-227.
- Patterson, H.D. (1951). *Change-over trials*. Journal of the Royal Statistical Society **B 13**, 256-271.
- Patterson, H.D. and Thompson, R. (1971). *Recovery of inter-block information when blocks sizes are unequal*. Biometrika **58**, 545-554.

- Peterson, J.J., Kransdorf, M.J. and O'Connor, M.I. (2003). *Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography*. Clinical Orthopaedics and Related Research, S120-128.
- Piedra, C., Errecabordeb, N.A.C., Trabaa, M.L., Davila, C.M., Morena, C.G., Acuna, L.R. and Molina, J.R. (2003). *Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer*. Elsevier Clinica Chimica Acta **331**, 45-53.
- Pillai, K.C.S. and Jayachandran, K. (1967). *Power comparisons of tests of two multivariate hypotheses based on four criteria*. Biometrika **54**, 195-210.
- Pocock, S.J. (1983). *Clinical trials: A Practical approach*. John Wiley and Sons, New York.
- Potthoff, R.F and Roy, S.N. (1964). *A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems*. Biometrika **51**, 313-326.
- Price, C.P. (1993). *Multiple forms of human serum alkaline phosphatase: detection and quantitation*. Annals of Clinical Biochemistry **30** (Part 4), 355-372.
- Rao, C.R. (1965). *The theory of least squares when the parameters are stochastic and its application to the analysis of growth curves*. Biometrika **52**, 447-458.
- Rochon, J. (1989). *The application of the GSK method to the determination of minimum sample sizes*. Biometrics **45**, 193-205.
- Rochon, J. (1991). *Sample size calculations for two-group repeated measures experiments*. Biometrics **47**, 1383-1398.
- Rochon, J. (1998). *Application of GEE procedures for sample size calculations in repeated measures experiments*. Statistics in Medicine **17**, 1643-1658.
- Rothenberg, T.J. (1977). *Edge worth expansions for multivariate test statistics*. Technical report IP-255, Center for Research in Management Science, University of California, Berkeley.
- Roy, S.N., Gnanadesikan, R. and Srivastava, J.N. (1971). *Analysis and design of certain quantitative multiresponse experiments*. Pergamon Press, Oxford.
- Royall, R.M. (1986). *Model robust inference using maximum likelihood estimators*. International Statistical Review **54**, 221-226.
- Schafer, J.L. (1997). *Analysis of incomplete Multivariate data*. Chapman and Hall, London.
- Schatzoff, M. (1966). *Sensitivity comparisons among tests of the general linear hypothesis*. Journal of American Statistical Association **61**, 415-435.
- Scheffé, H. (1959). *The analysis of variance*. John Wiley and Sons, New York.

- Senn, S.J. (1992). *Cross-over trials in clinical research*. John Wiley, Chichester.
- Shih, W.J. (1997). *Sample size and power calculations for periodontal and other studies with clustered samples using the method of generalized estimating equations*. *Biometrical Journal* **39**, 899-908.
- Shoukri, M.M. and Martin, S.W. (1992). *Estimating the number of clusters for the analysis of correlated binary response variables from unbalanced data*. *Statistics in Medicine* **11**, 751-760.
- Silverman, B.W. (1985). *Some aspects of the spline smoothing approach to non-parametric regression curve fitting*. *Journal of the Royal Statistical Society B* **47**, 1-52.
- Vonesh, E.F. and Schork, M.A. (1986). *Sample sizes in the multivariate analysis of repeated measurements*. *Biometrics* **42**, 601-610.
- Voorzanger-Rousselot, N. and Garnero, P. (2007). *Biochemical markers in oncology. Part I: Molecular basis. Part II: Clinical uses*. Elsevier **33**, 230– 283.
- Wallenstein, S. (1982). *Regression models for repeated measurements*. *Biometrics* **38**, 849-853.
- Ware, J.H. (1985). *Linear models for the analysis of longitudinal studies*. *The American Statistician* **39**, 95-101.
- Ware, J.H., Lipsitz, S. and Speizer, F.E. (1988). *Issues in the analysis of repeated categorical outcomes*. *Statistics in Medicine* **7**, 95-107.
- Ware, J.H., Dockery, D., Louis, T.A. et al. (1990). *Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults*. *American Journal of Epidemiology* **32**, 685-700.
- Williams, E.J. (1949). *Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments*. *Australian Journal of Scientific Research* **2**, 149-168.
- Wishart, J. (1983). *Growth-rate determinations in nutrition studies with the bacon pig, and their analysis*. *Biometrika* **30**, 16-28.
- Wolff, J.M., Ittel, T., Borchers, H., Brauers, A. and Jakse, G. (1998). *Efficacy of skeletal alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in cancer of the prostate*. *Urologia Internationalis* **61**, 12–16.
- Zimmerman, D.L. (2000). *Viewing the correlation structure of longitudinal data through a PRISM*. *The American Statistician* **54**, 310-318.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Tests of Within-Subjects Contrasts

Source	Measure	VISIT	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
VISIT	Ca	Level 1 vs. Level 2	2,884	1	2,884	6,687	,015
		Level 2 vs. Level 3	,337	1	,337	,613	,440
		Level 3 vs. Level 4	,413	1	,413	,845	,366
		Level 4 vs. Level 5	,060	1	,060	,146	,705
		Level 5 vs. Level 6	,384	1	,384	1,549	,224
	SAP	Level 1 vs. Level 2	4901,481	1	4901,481	1,313	,261
		Level 2 vs. Level 3	2407,647	1	2407,647	2,319	,139
		Level 3 vs. Level 4	3199,552	1	3199,552	1,989	,169
		Level 4 vs. Level 5	4514,233	1	4514,233	5,865	,022
		Level 5 vs. Level 6	10,375	1	10,375	,004	,951
VISIT * BONE	Ca	Level 1 vs. Level 2	,351	1	,351	,813	,375
		Level 2 vs. Level 3	,005	1	,005	,009	,925
		Level 3 vs. Level 4	,327	1	,327	,670	,420
		Level 4 vs. Level 5	,010	1	,010	,025	,876
		Level 5 vs. Level 6	,000	1	,000	,001	,975
	SAP	Level 1 vs. Level 2	2014,790	1	2014,790	,540	,469
		Level 2 vs. Level 3	,003	1	,003	,000	,999
		Level 3 vs. Level 4	837,956	1	837,956	,521	,476
		Level 4 vs. Level 5	7058,586	1	7058,586	9,170	,005
		Level 5 vs. Level 6	2330,356	1	2330,356	,873	,358
VISIT * GENDER	Ca	Level 1 vs. Level 2	,319	1	,319	,740	,397
		Level 2 vs. Level 3	,068	1	,068	,124	,727
		Level 3 vs. Level 4	1,507	1	1,507	3,086	,090
		Level 4 vs. Level 5	,131	1	,131	,320	,576
		Level 5 vs. Level 6	,005	1	,005	,020	,889
	SAP	Level 1 vs. Level 2	110,893	1	110,893	,030	,864
		Level 2 vs. Level 3	461,804	1	461,804	,445	,510
		Level 3 vs. Level 4	8285,603	1	8285,603	5,152	,031
		Level 4 vs. Level 5	9048,910	1	9048,910	11,756	,002
		Level 5 vs. Level 6	549,304	1	549,304	,206	,654
VISIT * BONE * GENDER	Ca	Level 1 vs. Level 2	,337	1	,337	,781	,384
		Level 2 vs. Level 3	,044	1	,044	,081	,778
		Level 3 vs. Level 4	1,339	1	1,339	2,743	,109
		Level 4 vs. Level 5	,860	1	,860	2,096	,159
		Level 5 vs. Level 6	,064	1	,064	,258	,616
	SAP	Level 1 vs. Level 2	61,511	1	61,511	,016	,899
		Level 2 vs. Level 3	21,375	1	21,375	,021	,887
		Level 3 vs. Level 4	10653,817	1	10653,817	6,624	,016
		Level 4 vs. Level 5	8523,204	1	8523,204	11,073	,002
		Level 5 vs. Level 6	8434,088	1	8434,088	3,161	,086
Error(VISIT)	Ca	Level 1 vs. Level 2	12,077	28	,431		
		Level 2 vs. Level 3	15,382	28	,549		
		Level 3 vs. Level 4	13,672	28	,488		
		Level 4 vs. Level 5	11,487	28	,410		
		Level 5 vs. Level 6	6,942	28	,248		
	SAP	Level 1 vs. Level 2	104488,073	28	3731,717		
		Level 2 vs. Level 3	29071,372	28	1038,263		
		Level 3 vs. Level 4	45031,438	28	1608,266		
		Level 4 vs. Level 5	21551,934	28	769,712		
		Level 5 vs. Level 6	74707,372	28	2668,120		

Πίνακας 1 Εντός των υποκειμένων επιδράσεις για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων του παράγοντα VISIT στις τιμές του ασβεστίου και της αλκαλικής φωσφατάσης.

Univariate Tests

Source	Measure		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
VISIT	Ca	Sphericity Assumed	2,807	5	,561	2,337	,045
		Greenhouse-Geisser	2,807	3,899	,720	2,337	,061
		Huynh-Feldt	2,807	5,000	,561	2,337	,045
		Lower-bound	2,807	1,000	2,807	2,337	,138
	SAP	Sphericity Assumed	13550,487	5	2710,097	1,682	,143
		Greenhouse-Geisser	13550,487	2,334	5805,471	1,682	,189
		Huynh-Feldt	13550,487	2,832	4784,448	1,682	,180
		Lower-bound	13550,487	1,000	13550,487	1,682	,205
VISIT * BONE	Ca	Sphericity Assumed	1,124	5	,225	,936	,460
		Greenhouse-Geisser	1,124	3,899	,288	,936	,444
		Huynh-Feldt	1,124	5,000	,225	,936	,460
		Lower-bound	1,124	1,000	1,124	,936	,342
	SAP	Sphericity Assumed	9261,151	5	1852,230	1,150	,337
		Greenhouse-Geisser	9261,151	2,334	3967,780	1,150	,329
		Huynh-Feldt	9261,151	2,832	3269,956	1,150	,333
		Lower-bound	9261,151	1,000	9261,151	1,150	,293
VISIT * GENDER	Ca	Sphericity Assumed	1,004	5	,201	,836	,526
		Greenhouse-Geisser	1,004	3,899	,258	,836	,503
		Huynh-Feldt	1,004	5,000	,201	,836	,526
		Lower-bound	1,004	1,000	1,004	,836	,368
	SAP	Sphericity Assumed	46019,072	5	9203,814	5,712	,000
		Greenhouse-Geisser	46019,072	2,334	19716,074	5,712	,003
		Huynh-Feldt	46019,072	2,832	16248,557	5,712	,002
		Lower-bound	46019,072	1,000	46019,072	5,712	,024
VISIT * BONE * GENDER	Ca	Sphericity Assumed	,921	5	,184	,767	,575
		Greenhouse-Geisser	,921	3,899	,236	,767	,546
		Huynh-Feldt	,921	5,000	,184	,767	,575
		Lower-bound	,921	1,000	,921	,767	,389
	SAP	Sphericity Assumed	35068,499	5	7013,700	4,353	,001
		Greenhouse-Geisser	35068,499	2,334	15024,491	4,353	,013
		Huynh-Feldt	35068,499	2,832	12382,095	4,353	,008
		Lower-bound	35068,499	1,000	35068,499	4,353	,046
Error(VISIT)	Ca	Sphericity Assumed	33,637	140	,240		
		Greenhouse-Geisser	33,637	109,161	,308		
		Huynh-Feldt	33,637	140,000	,240		
		Lower-bound	33,637	28,000	1,201		
	SAP	Sphericity Assumed	225585,499	140	1611,325		
		Greenhouse-Geisser	225585,499	65,354	3451,721		
		Huynh-Feldt	225585,499	79,301	2844,658		
		Lower-bound	225585,499	28,000	8056,625		

Πίνακας 2 Μονοδιάστατα *F*-tests για την επίδραση του κάθε παράγοντα χωριστά στις τιμές ασβεστίου και αλκαλικής φωσφατάσης.

1. Grand Mean

Measure	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Ca	9,521	,058	9,402	9,641
SAP	134,695	13,704	106,624	162,766

2. BONE METASTASIS

Measure	BONE METASTASIS	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Ca	NO	9,691	,072	9,543	9,838
	YES	9,352	,092	9,165	9,540
SAP	NO	86,466	16,947	51,750	121,181
	YES	182,925	21,540	138,803	227,048

3. GENDER

Measure	GENDER	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Ca	FEMALE	9,686	,062	9,559	9,813
	MALE	9,356	,099	9,154	9,558
SAP	FEMALE	93,101	14,583	63,230	122,972
	MALE	176,290	23,206	128,754	223,826

4. VISIT

Measure	VISIT	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Ca	1	9,801	,109	9,577	10,024
	2	9,455	,102	9,245	9,664
	3	9,573	,134	9,299	9,847
	4	9,442	,109	9,219	9,665
	5	9,492	,107	9,273	9,711
	6	9,366	,082	9,197	9,534
SAP	1	142,813	20,711	100,389	185,237
	2	128,548	15,534	96,727	160,368
	3	118,550	10,798	96,431	140,670
	4	130,075	13,993	101,413	158,738
	5	143,765	17,208	108,515	179,014
	6	144,421	13,508	116,752	172,091

5. BONE METASTASIS * GENDER

Measure	BONE METASTASIS	GENDER	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Ca	NO	FEMALE	9,857	,095	9,662	10,053
		MALE	9,524	,108	9,302	9,745
	YES	FEMALE	9,515	,079	9,353	9,678
		MALE	9,189	,165	8,851	9,527
SAP	NO	FEMALE	84,574	22,419	38,650	130,498
		MALE	88,357	25,421	36,284	140,430
	YES	FEMALE	101,628	18,654	63,417	139,839
		MALE	264,222	38,831	184,680	343,765

6. BONE METASTASIS * VISIT

Measure	BONE METASTASIS	VISIT	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Ca	NO	1	9,808	,135	9,532	10,084
		2	9,583	,127	9,323	9,842
		3	9,715	,165	9,377	10,054
		4	9,701	,135	9,425	9,976
		5	9,730	,132	9,459	10,001
		6	9,607	,102	9,399	9,815
	YES	1	9,794	,171	9,443	10,145
		2	9,327	,161	8,997	9,656
		3	9,431	,210	9,001	9,861
		4	9,183	,171	8,833	9,534
		5	9,254	,168	8,910	9,598
		6	9,124	,129	8,860	9,389
SAP	NO	1	93,984	25,613	41,519	146,450
		2	88,865	19,211	49,513	128,217
		3	78,857	13,354	51,502	106,212
		4	84,484	17,305	49,037	119,931
		5	81,056	21,281	37,463	124,648
		6	91,548	16,705	57,329	125,766
	YES	1	191,641	32,553	124,959	258,324
		2	168,231	24,417	118,215	218,247
		3	158,244	16,973	123,476	193,011
		4	175,667	21,994	130,615	220,719
		5	206,474	27,048	151,069	261,880
		6	197,295	21,232	153,804	240,786

5. BONE METASTASIS * GENDER

Measure	BONE METASTASIS	GENDER	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Ca	NO	FEMALE	9,857	,095	9,662	10,053
		MALE	9,524	,108	9,302	9,745
	YES	FEMALE	9,515	,079	9,353	9,678
		MALE	9,189	,165	8,851	9,527
SAP	NO	FEMALE	84,574	22,419	38,650	130,498
		MALE	88,357	25,421	36,284	140,430
	YES	FEMALE	101,628	18,654	63,417	139,839
		MALE	264,222	38,831	184,680	343,765

7. GENDER * VISIT

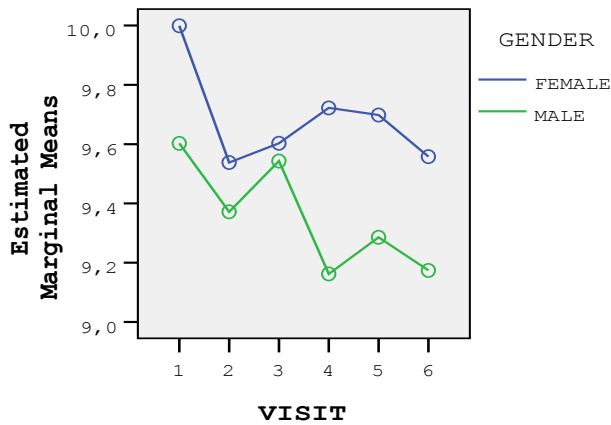
Measure	GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Ca	FEMALE	1	9,999	,116	9,762	10,237
		2	9,538	,109	9,315	9,761
		3	9,603	,142	9,312	9,894
		4	9,722	,116	9,485	9,959
		5	9,698	,114	9,465	9,931
		6	9,558	,087	9,379	9,737
	MALE	1	9,602	,185	9,224	9,981
		2	9,371	,173	9,016	9,726
		3	9,543	,226	9,079	10,006
		4	9,162	,184	8,784	9,539
		5	9,286	,181	8,915	9,657
		6	9,174	,139	8,889	9,459
SAP	FEMALE	1	120,863	22,039	75,719	166,008
		2	104,453	16,530	70,592	138,314
		3	90,077	11,491	66,539	113,615
		4	83,056	14,890	52,555	113,556
		5	77,363	18,312	39,854	114,873
		6	82,795	14,374	53,351	112,239
	MALE	1	164,762	35,072	92,921	236,603
		2	152,643	26,306	98,758	206,528
		3	147,024	18,286	109,566	184,481
		4	177,095	23,695	128,558	225,633
		5	210,167	29,141	150,475	269,859
		6	206,048	22,874	159,192	252,904

8. BONE METASTASIS * GENDER * VISIT

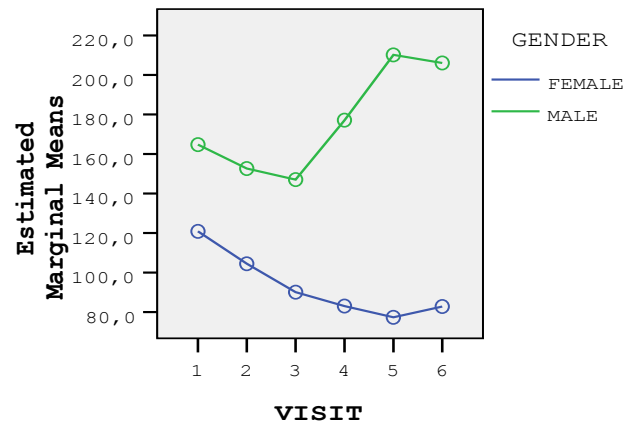
Measure	BONE METASTASIS	GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Ca	NO	FEMALE	1	9,944	,178	9,579	10,310
			2	9,722	,167	9,379	10,065
			3	9,844	,219	9,397	10,292
			4	9,844	,178	9,480	10,209
			5	9,989	,175	9,631	10,347
			6	9,800	,134	9,525	10,075
		MALE	1	9,671	,202	9,257	10,086
			2	9,443	,190	9,054	9,832
			3	9,586	,248	9,078	10,093
			4	9,557	,202	9,144	9,971
			5	9,471	,198	9,065	9,878
			6	9,414	,152	9,102	9,726
	YES	FEMALE	1	10,054	,148	9,750	10,358
			2	9,354	,139	9,068	9,639
			3	9,362	,182	8,989	9,734
			4	9,600	,148	9,297	9,903
			5	9,408	,146	9,110	9,706
			6	9,315	,112	9,086	9,544
		MALE	1	9,533	,309	8,901	10,166
			2	9,300	,290	8,706	9,894
			3	9,500	,379	8,724	10,276
			4	8,767	,308	8,135	9,398
			5	9,100	,303	8,479	9,721
			6	8,933	,233	8,456	9,410
SAP	NO	FEMALE	1	96,111	33,883	26,706	165,516
			2	90,444	25,414	38,386	142,503
			3	77,000	17,666	40,812	113,188
			4	85,111	22,892	38,219	132,003
			5	81,111	28,153	23,443	138,779
			6	77,667	22,099	32,399	122,934
		MALE	1	91,857	38,419	13,159	170,555
			2	87,286	28,817	28,257	146,314
			3	80,714	20,032	39,681	121,747
			4	83,857	25,957	30,687	137,027
			5	81,000	31,922	15,611	146,389
			6	105,429	25,058	54,100	156,757
	YES	FEMALE	1	145,615	28,192	87,867	203,364
			2	118,462	21,146	75,147	161,777
			3	103,154	14,699	73,044	133,264
			4	81,000	19,047	41,984	120,016
			5	73,615	23,424	25,633	121,598
			6	87,923	18,387	50,258	125,588
		MALE	1	237,667	58,686	117,453	357,880
			2	218,000	44,018	127,833	308,167
			3	213,333	30,599	150,655	276,012
			4	270,333	39,650	189,115	351,552
			5	339,333	48,762	239,450	439,217
			6	306,667	38,276	228,262	385,072

Πίνακες 3 Εκτιμήσεις των μέσων τιμών των χαρακτηριστικών Ca και SAP για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων από την πολυδιάστατη ανάλυση.

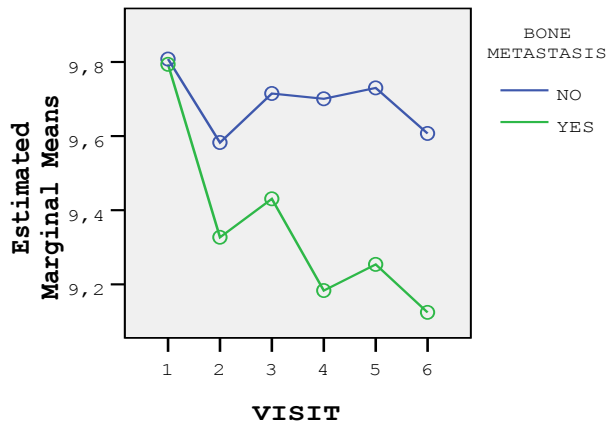
Estimated Marginal Means of Ca



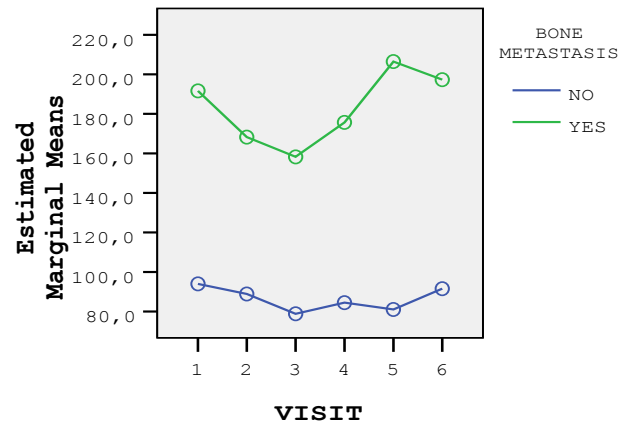
Estimated Marginal Means of SAP



Estimated Marginal Means of Ca



Estimated Marginal Means of SAP



Διάγραμμα 1 Διαγράμματα των μέσων προφίλ των αποκρίσεων των παραγόντων οστικές μεταστάσεις και φύλο ως προς τις επισκέψεις για τα δύο χαρακτηριστικά Ca και SAP.

1. Grand Mean^a

Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
9,542	,046	66,412	9,451	9,634

a. Dependent Variable: Ca.

2. VISIT^a

VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
1	9,791	,088	194,701	9,618	9,964
2	9,394	,088	195,171	9,221	9,567
3	9,538	,087	193,438	9,366	9,709
4	9,567	,087	193,438	9,396	9,738
5	9,536	,089	198,747	9,359	9,712
6	9,429	,088	194,753	9,256	9,602

a. Dependent Variable: Ca.

3. GENDER^a

GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	9,702	,052	66,581	9,597	9,806
MALE	9,383	,076	69,156	9,231	9,536

a. Dependent Variable: Ca.

4. BONE METASTASIS^a

BONE METASTASIS	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NO	9,683	,060	67,658	9,563	9,803
YES	9,402	,067	68,107	9,269	9,535

a. Dependent Variable: Ca.

Πίνακες 4 Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού Ca για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας mixed μοντέλο με εκτιμήσεις ML.

1. Grand Mean^a

Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
9,543	,047	62,022	9,448	9,637

a. Dependent Variable: Ca.

2. VISIT^a

VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
1	9,791	,090	184,084	9,614	9,968
2	9,394	,090	184,570	9,217	9,571
3	9,538	,089	182,763	9,363	9,713
4	9,567	,089	182,763	9,392	9,742
5	9,536	,091	188,289	9,356	9,716
6	9,429	,090	184,131	9,253	9,606

a. Dependent Variable: Ca.

3. GENDER

GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	9,702	,054	62,216	9,594	9,809
MALE	9,383	,079	64,623	9,226	9,541

a. Dependent Variable: Ca.

4. BONE METASTASIS^a

BONE METASTASIS	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NO	9,683	,062	63,227	9,559	9,806
YES	9,403	,069	63,651	9,266	9,540

a. Dependent Variable: Ca.

Πίνακας 5 Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού Ca για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας mixed μοντέλο με εκτιμήσεις REML.

Estimates of Covariance Parameters^a

Parameter	Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
Repeated Measures	UN (1,1)	8320,759	1934,537	4,301	,000	5275,487265	13123,91041
	UN (2,1)	5134,654	1343,031	3,823	,000	2502,361848	7766,945805
	UN (2,2)	4852,058	1128,253	4,301	,000	3076,064504	7653,436752
	UN (3,1)	3640,340	979,3677	3,717	,000	1720,814448	5559,865440
	UN (3,2)	3354,952	809,1333	4,146	,000	1769,080146	4940,824578
	UN (3,3)	2672,459	621,3342	4,301	,000	1694,379773	4215,134492
	UN (4,1)	4428,659	1227,117	3,609	,000	2023,553637	6833,765071
	UN (4,2)	4234,116	1026,457	4,125	,000	2222,298463	6245,934022
	UN (4,3)	2844,356	729,4140	3,900	,000	1414,730884	4273,981295
	UN (4,4)	4338,811	1008,753	4,301	,000	2750,872226	6843,386937
	UN (5,1)	4774,211	1459,767	3,271	,001	1913,121271	7635,301404
	UN (5,2)	5003,331	1249,003	4,006	,000	2555,331234	7451,331205
	UN (5,3)	3294,219	883,1083	3,730	,000	1563,357994	5025,079102
	UN (5,4)	5192,482	1232,360	4,213	,000	2777,100510	7607,863359
	UN (5,5)	6735,213	1566,367	4,300	,000	4269,653912	10624,53693
	UN (6,1)	3038,123	1106,387	2,746	,006	869,644736	5206,602192
	UN (6,2)	3358,313	934,4463	3,594	,000	1526,831851	5189,794222
	UN (6,3)	2365,431	681,3618	3,472	,001	1029,985943	3700,875237
UN (6,4)	3656,543	932,5093	3,921	,000	1828,858432	5484,227563	
UN (6,5)	4496,261	1155,917	3,890	,000	2230,704175	6761,817185	
UN (6,6)	4333,886	1007,608	4,301	,000	2747,749579	6835,618680	

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακας 6 Εκτιμήσεις ML των παραμέτρων του πίνακα διακυμάνσεων-συνδιακυμάνσεων.

1. Grand Mean^a

Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
124,544	11,786	37,008	100,664	148,425

a. Dependent Variable: SAP.

2. VISIT^a

VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
1	133,999	16,716	37,000	100,128	167,870
2	121,330	12,771	37,051	95,455	147,205
3	111,912	9,474	37,000	92,716	131,107
4	119,389	12,071	37,000	94,930	143,847
5	129,377	15,056	37,127	98,875	159,880
6	131,259	12,064	37,000	106,814	155,703

a. Dependent Variable: SAP.

3. GENDER^a

GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	95,972	12,956	37,006	69,721	122,224
MALE	153,116	19,692	37,009	113,217	193,016

a. Dependent Variable: SAP.

4. BONE METASTASIS^a

BONE METASTASIS	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NO	86,749	14,943	37,022	56,472	117,027
YES	162,339	18,230	36,999	125,402	199,277

a. Dependent Variable: SAP.

5. BONE METASTASIS * VISIT†

BONE METASTASIS	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NO	1	94,534	21,193	37,000	51,594	137,475
	2	89,446	16,201	37,145	56,623	122,269
	3	81,216	12,010	37,000	56,880	105,551
	4	83,795	15,304	37,000	52,788	114,803
	5	81,237	19,118	37,347	42,513	119,961
	6	90,267	15,295	37,000	59,277	121,257
YES	1	173,464	25,858	37,000	121,071	225,857
	2	153,214	19,746	36,989	113,205	193,224
	3	142,607	14,654	37,000	112,915	172,300
	4	154,982	18,672	37,000	117,148	192,816
	5	177,518	23,264	36,978	130,379	224,657
	6	172,250	18,662	37,000	134,438	210,062

a. Dependent Variable: SAP.

6. GENDER * VISIT†

GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	1	122,373	18,376	37,000	85,139	159,608
	2	107,285	14,054	37,196	78,815	135,755
	3	94,448	10,414	37,000	73,346	115,550
	4	85,653	13,270	37,000	58,765	112,540
	5	80,620	16,533	36,978	47,120	114,120
	6	85,455	13,262	37,000	58,583	112,326
MALE	1	145,625	27,930	37,000	89,034	202,216
	2	135,375	21,328	36,989	92,160	178,590
	3	129,375	15,829	37,000	97,303	161,447
	4	153,125	20,168	37,000	112,260	193,990
	5	178,135	25,167	37,191	127,151	229,119
	6	177,063	20,157	37,000	136,221	217,904

a. Dependent Variable: SAP.

7. BONE METASTASIS * GENDER

BONE METASTASIS	GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NO	FEMALE	88,933	19,392	37,011	49,642	128,224
	MALE	84,566	22,742	37,029	38,488	130,643
YES	FEMALE	103,012	17,187	36,999	68,187	137,837
	MALE	221,667	32,155	36,999	156,515	286,818

a. Dependent Variable: SAP.

8. BONE METASTASIS * GENDER * VISIT

BONE METASTASIS	GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
NO	FEMALE	1	100,818	27,503	37,000	45,091	156,545
		2	94,142	21,058	37,359	51,488	136,795
		3	84,182	15,587	37,000	52,600	115,764
		4	87,091	19,860	37,000	46,850	127,332
		5	85,455	24,745	36,978	35,316	135,593
		6	81,909	19,849	37,000	41,691	122,127
	MALE	1	88,250	32,251	37,000	22,904	153,596
		2	84,750	24,627	36,989	34,850	134,650
		3	78,250	18,277	37,000	41,217	115,283
		4	80,500	23,288	37,000	33,313	127,687
		5	77,019	29,149	37,615	17,990	136,049
		6	98,625	23,275	37,000	51,465	145,785
YES	FEMALE	1	143,929	24,379	37,000	94,532	193,325
		2	120,429	18,617	36,989	82,707	158,150
		3	104,714	13,816	37,000	76,720	132,709
		4	84,214	17,604	37,000	48,544	119,884
		5	75,786	21,934	36,978	31,343	120,228
		6	89,000	17,594	37,000	53,350	124,650
	MALE	1	203,000	45,609	37,000	110,587	295,413
		2	186,000	34,828	36,989	115,430	256,570
		3	180,500	25,848	37,000	128,127	232,873
		4	225,750	32,935	37,000	159,018	292,482
		5	279,250	41,034	36,978	196,105	362,395
		6	255,500	32,916	37,000	188,806	322,194

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακες 7 Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού *SAP* για τον ολικό και για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας *mixed* μοντέλο με εκτιμήσεις *ML*.

Estimates of Covariance Parameters^a

Parameter	Estimate	Std. Error	Wald Z	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
Repeated Measures	UN (1,1)	9329,335	2296,724	4,062	,000	5758,367365	15114,78717
	UN (2,1)	5757,037	1594,562	3,610	,000	2631,753542	8882,320820
	UN (2,2)	5441,166	1339,734	4,061	,000	3358,207385	8816,098836
	UN (3,1)	4081,593	1162,726	3,510	,000	1802,691733	6360,494808
	UN (3,2)	3761,615	960,6669	3,916	,000	1878,742201	5644,487272
	UN (3,3)	2996,394	737,6611	4,062	,000	1849,471091	4854,563828
	UN (4,1)	4965,467	1456,860	3,408	,001	2110,073835	7820,859262
	UN (4,2)	4747,345	1218,691	3,895	,000	2358,755042	7135,935239
	UN (4,3)	3189,127	865,9759	3,683	,000	1491,845043	4886,408007
	UN (4,4)	4864,728	1197,613	4,062	,000	3002,667253	7881,518075
	UN (5,1)	5352,906	1733,202	3,088	,002	1955,892888	8749,918515
	UN (5,2)	5609,799	1483,011	3,783	,000	2703,151584	8516,447293
	UN (5,3)	3693,519	1048,517	3,523	,000	1638,463333	5748,575042
	UN (5,4)	5821,876	1463,168	3,979	,000	2954,118718	8689,632524
	UN (5,5)	7553,259	1860,048	4,061	,000	4661,433475	12239,09272
	UN (6,1)	3406,381	1313,526	2,593	,010	831,916740	5980,844968
	UN (6,2)	3765,383	1109,460	3,394	,001	1590,881533	5939,884418
	UN (6,3)	2652,149	808,9273	3,279	,001	1066,681132	4237,617767
UN (6,4)	4099,760	1107,095	3,703	,000	1929,894302	6269,626359	
UN (6,5)	5041,266	1372,421	3,673	,000	2351,371034	7731,160765	
UN (6,6)	4859,206	1196,254	4,062	,000	2999,258781	7872,571385	

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακας 8 Εκτιμήσεις REML των παραμέτρων του πίνακα διακνύσεων-συνδιακνύσεων.

1. Grand Mean^a

Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
124,544	12,480	33,007	99,154	149,935

a. Dependent Variable: SAP.

2. VISIT^a

VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
1	133,999	17,701	33,000	97,987	170,011
2	121,330	13,524	33,046	93,817	148,843
3	111,912	10,031	33,000	91,502	132,321
4	119,389	12,782	33,000	93,384	145,394
5	129,377	15,944	33,113	96,943	161,811
6	131,259	12,775	33,000	105,268	157,249

a. Dependent Variable: SAP.

3. GENDER

GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	95,972	13,719	33,005	68,061	123,884
MALE	153,116	20,852	33,008	110,694	195,539

a. Dependent Variable: SAP.

4. BONE METASTASIS

BONE METASTASIS	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
NO	86,749	15,823	33,020	54,557	118,941
YES	162,339	19,303	32,999	123,066	201,612

a. Dependent Variable: SAP.

5. BONE METASTASIS * VISIT

BONE METASTASIS	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NO	1	94,534	22,440	33,000	48,879	140,189
	2	89,446	17,157	33,129	54,545	124,346
	3	81,216	12,718	33,000	55,342	107,090
	4	83,795	16,204	33,000	50,827	116,764
	5	81,237	20,246	33,310	40,061	122,413
	6	90,267	16,195	33,000	57,318	123,217
YES	1	173,464	27,380	33,000	117,759	229,170
	2	153,214	20,910	32,990	110,672	195,757
	3	142,607	15,517	33,000	111,037	174,177
	4	154,982	19,772	33,000	114,757	195,208
	5	177,518	24,637	32,980	127,393	227,642
	6	172,250	19,760	33,000	132,047	212,453

a. Dependent Variable: SAP.

6. GENDER * VISIT†

GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FEMALE	1	122,373	19,458	33,000	82,785	161,962
	2	107,285	14,882	33,175	77,013	137,557
	3	94,448	11,028	33,000	72,012	116,884
	4	85,653	14,051	33,000	57,066	114,240
	5	80,620	17,508	32,980	44,998	116,242
	6	85,455	14,043	33,000	56,884	114,025
MALE	1	145,625	29,574	33,000	85,456	205,794
	2	135,375	22,586	32,990	89,424	181,326
	3	129,375	16,760	33,000	95,276	163,474
	4	153,125	21,356	33,000	109,676	196,574
	5	178,134	26,652	33,170	123,922	232,347
	6	177,063	21,344	33,000	133,639	220,486

a. Dependent Variable: SAP.

7. BONE METASTASIS * GENDER

BONE METASTASIS	GENDER	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NO	FEMALE	88,933	20,534	33,010	47,157	130,708
	MALE	84,566	24,081	33,026	35,575	133,557
YES	FEMALE	103,012	18,199	32,999	65,985	140,039
	MALE	221,667	34,048	32,999	152,395	290,938

a. Dependent Variable: SAP.

8. BONE METASTASIS * GENDER * VISIT

BONE METASTASIS	GENDER	VISIT	Mean	Std. Error	df	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
NO	FEMALE	1	100,818	29,123	33,000	41,568	160,068
		2	94,141	22,300	33,321	48,788	139,494
		3	84,182	16,505	33,000	50,603	117,761
		4	87,091	21,030	33,000	44,306	129,876
		5	85,455	26,204	32,980	32,140	138,769
		6	81,909	21,018	33,000	39,148	124,670
	MALE	1	88,250	34,149	33,000	18,773	157,727
		2	84,750	26,080	32,990	31,690	137,810
		3	78,250	19,353	33,000	38,875	117,625
		4	80,500	24,660	33,000	30,330	130,670
		5	77,019	30,869	33,550	14,254	139,784
		6	98,625	24,646	33,000	48,483	148,767
YES	FEMALE	1	143,929	25,814	33,000	91,409	196,448
		2	120,429	19,714	32,990	80,319	160,538
		3	104,714	14,630	33,000	74,950	134,479
		4	84,214	18,641	33,000	46,289	122,139
		5	75,786	23,228	32,980	28,528	123,044
		6	89,000	18,630	33,000	51,096	126,904
	MALE	1	203,000	48,294	33,000	104,745	301,255
		2	186,000	36,882	32,990	110,962	261,038
		3	180,500	27,370	33,000	124,816	236,184
		4	225,750	34,874	33,000	154,799	296,701
		5	279,250	43,455	32,980	190,839	367,661
		6	255,500	34,854	33,000	184,589	326,411

a. Dependent Variable: SAP.

Πίνακες 9 Εκτιμήσεις των μέσων τιμών του χαρακτηριστικού SAP για τον ολικό και για όλους τους συνδυασμούς των επιπέδων των παραγόντων χρησιμοποιώντας mixed μοντέλο με εκτιμήσεις REML.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΡΔΑΛΙΑΣ