

Στατιστικά μοντέλα για την ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων[#]

Π. Γαλάνης,^{##}
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Statistical models for
epidemiological data analysis

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Κλειστοί και ανοικτοί πληθυσμοί
3. Πληθυσμός-πηγή και μελετώμενος πληθυσμός
4. Μέτρα συχνότητας των νοσημάτων
 - 4.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας
 - 4.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας
5. Έλεγχος της υπόθεσης
 - 5.1. Συγκρινόμενες συχνότητες: ποσοστά
 - 5.2. Συγκρινόμενες συχνότητες: επιπτώσεις-πυκνότητες
6. Μέτρα αποτελέσματος
7. Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος
 - 7.1. Ακριβή διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος
 - 7.2. Κατά προσέγγιση διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος
8. Διαστήματα εμπιστοσύνης με οιοειή συχνότητες

Λέξεις ευρετηρίου

Διάστημα εμπιστοσύνης
Μελετώμενος πληθυσμός
Μέτρα αποτελέσματος
Πληθυσμός-πηγή
Στατιστικό μοντέλο

Υποβλήθηκε 26.4.2005
Εγκρίθηκε 13.6.2005

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η απλούστερη περίπτωση ανάλυσης των δεδομένων μιας επιδημιολογικής μελέτης περιλαμβάνει *αδρά δεδομένα** (crude data) ή, με διαφορετική διατύπωση, μη στρωματοποιημένα δεδομένα (unstratified data).^{1,2} Σε μια τέτοια περίπτωση διερευνάται αν υπάρχει σχέση μεταξύ ενός προσδιοριστή^{***} και της συχνότητας εμφάνισης της

μελετώμενης έκβασης,^{***} χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί συγχυτές αυτής της σχέσης. Αν και δεν είναι σπάνιο τα δεδομένα μιας μελέτης να παρουσιάζονται σε αδρή μορφή, ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται να πραγματοποιηθούν περισσότερα σύνθετες αναλύσεις, όπως είναι η διαστρωμάτωση ή η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση και άλλων χαρακτηριστικών εκτός του μελετώμενου προσδιοριστή.²⁻⁷ Σωστή επιλογή των μελετώμενων ατόμων, με σκοπό την αποφυγή των γνωστών, τουλάχιστον, συγχυτών,^{****} επιτρέπει τη διεξαγωγή της ανάλυσης με βάση αδρά δεδομένα. Στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών, όπου τα μελετώμενα άτομα κατανέμονται τυχαία στις δύο κατηγορίες του προσδιοριστή, τα δεδο-

* Δεδομένα (data) ή εμπειρικά δεδομένα (empirical data), με την έννοια ότι υπάρχουν ανεξάρτητα από τη νόσηση, δεν υφίστανται. Αποτελούν, ουσιαστικά, παρατηρήσεις (observations) νοητικά φορτισμένες. Αυτό, εξάλλου, διακρίνει τις παρατηρήσεις από τις εντυπώσεις (impressions).

** Παράγοντας κινδύνου ή προσδιοριστής (determinant), όπως τελικά επικράτησε να λέγεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό των ατόμων από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα ενός νοσήματος (ή του θανάτου ή, γενικότερα, ενός συμβάντος ή μιας κατάστασης υγείας). Η ακαταλληλότητα του όρου παράγοντας κινδύνου (risk factor) προέκυψε από τη λέξη factor (παράγοντας), που σημαίνει αιτία, ενώ ο παράγοντας κινδύνου δεν σχετίζεται κατ' ανάγκη αιτιακά με τη συχνότητα του νοσήματος.^{3,4,8} Η έκθεση (exposure) είναι χαρακτηριστικό ή γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη συχνότητα εκδήλωσης της νόσου (ο όρος «έκθεση» μερικές φορές περιορίζεται σε περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά). Οι προσδιοριστές (της συχνότητας) διακρίνονται σε περιγραφικούς (descriptive determinants) και σε αιτιακούς (causal determinants). Παλαιότερα, οι περιγραφικοί προσδιοριστές φέρονταν με τον όρο δείκτες κινδύνου (risk indicators), ενώ οι αιτιακοί προσδιοριστές με τον όρο παράγοντες κινδύνου.

*** Ο όρος «έκβαση» στην Επιδημιολογία χρησιμοποιείται για να δηλώσει άλλοτε την εμφάνιση ενός νοσήματος (health outcome) και άλλοτε την ίαση ή το θάνατο ή την εμφάνιση καταλοίπων από ένα νόσημα (illness outcome).

**** Συγχυτής (confounder) είναι το χαρακτηριστικό του ατόμου, το οποίο πληροί τις παρακάτω τρεις προϋποθέσεις:^{3,5,10}
- Σχετίζεται με τη συχνότητα του μελετώμενου νοσήματος, δηλαδή αποτελεί προσδιοριστή της έκβασης (εξωγενής προσδιοριστής).
- Σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή, δηλαδή αντισοκατανέμεται στις δύο κατηγορίες του.
- Δεν αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο του αιτιογενετικού μηχανισμού με τον οποίο ο προσδιοριστής δυνητικά προκαλεί το νόσημα.

[#] Μερική χρηματοδότηση: Ειδικός Λογαριασμός Κουδουλίων Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

^{##} Ο Π. Γαλάνης είναι υπότροφος του Ιδρύματος Α.Σ. ΩΝΑΣΗ

μένα αναλύονται στην αδρή τους μορφή, καθώς η τυχαιοποίηση θεωρείται ότι εξασφαλίζει την απουσία συγχυτών.¹

Ο όρος «ανάλυση δεδομένων» (data analysis) περιλαμβάνει⁹ (α) τα περιγραφικά στατιστικά μέτρα (descriptive statistic) που συνοψίζουν τα δεδομένα και (β) τα διαλογισμικά στατιστικά μέτρα (inferential statistic), που χρησιμοποιούνται στα στατιστικά υποδείγματα, ή μοντέλα, για την εξαγωγή συμπερασμάτων για το αντικείμενο μιας μελέτης, που είναι, ουσιαστικά, η παράμετρος που μας ενδιαφέρει. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι ο όρος «ανάλυση δεδομένων» είναι εσφαλμένος εννοιολογικά, αφού οι παρατηρήσεις* δεν είναι δεδομένα και η επεξεργασία των παρατηρήσεων είναι σύνθεση και όχι ανάλυση. Στην ουσία, η «ανάλυση των δεδομένων» είναι το σύνολο της μαρτυρίας ή ένδειξης (evidence) που η εμπειρική έρευνα χρησιμοποιεί για τη στήριξη της υπόθεσης.⁸

Το *αντικείμενο* μιας επιδημιολογικής μελέτης είναι:⁹

- Οι *συναρτήσεις συχνότητας* (αιτιογνωστικές, διαγνωστικές, προγνωστικές, που περιλαμβάνουν ένα σύνολο παραμέτρων). Λέγοντας συνάρτηση συχνότητας νοείται η συχνότητα εμφάνισης (επίπτωση, επιπολασμός) μιας έκβασης σε σχέση (αιτιακή ή μη) με έναν προσδιοριστή (αιτιακός) ή ένα σύνολο προσδιοριστών (μη αιτιακός) σ' έναν ορισμένο τομέα. Η σχέση της συχνότητας εμφάνισης της έκβασης με έναν ηγούμενο προσδιοριστή είναι αιτιακή, εάν έχουν εξουδερωθεί όλοι οι συγχυτές, δηλαδή οι εξωγενείς προσδιοριστές της συχνότητας εμφάνισης της έκβασης.⁸

- Τα *μέτρα (ή παράμετροι) αποτελέσματος*

Η σύνοψη των δεδομένων συνίσταται, απλά, στον υπολογισμό των εμπειρικών τιμών των παραμέτρων μιας συνάρτησης συχνότητας ή ενός μέτρου αποτελέσματος. Οι στατιστικοί, συνήθως, αναφέρουν τις εμπειρικές τιμές των παραμέτρων ως «σημειακές εκτιμήσεις» (point estimates). Οι εμπειρικές τιμές των παραμέτρων μιας συνάρτησης (συντελεστές παλινδρόμησης) προκύπτουν με τη χρήση του κατάλληλου στατιστικού μοντέλου. Προφανώς, η εύρεση μιας συνάρτησης συχνότητας ή ενός μέτρου αποτελέσματος σε μια μελέτη δεν αποτελεί τη μοναδική επιστημονική εμπειρία σχετικά με την έρευνα** πάνω σ' ένα συγκεκριμένο θέμα. Αποτελεί, απλά, μια συνεισφορά στην εμπειρία μιας έρευνας, που απαιτείται να συγχωνευ-

τεί με την εμπειρία προηγούμενων αλλά και μετέπειτα μελετών.

Στην εργασία αυτή θα αναλυθούν τα στατιστικά μοντέλα ή υποδείγματα που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση αδρών επιδημιολογικών δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, θα αναλυθούν τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας (p-value), έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος της μηδενικής υπόθεσης, καθώς και τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος μιας επιδημιολογικής μελέτης. Αρχικά, όμως, είναι αναγκαίο να αναφερθούν οι δύο τύποι δημογραφικών πληθυσμών, καθώς και τα μέτρα που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της νοσηρότητας.

2. ΚΛΕΙΣΤΟΙ ΚΑΙ ΑΝΟΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Πληθυσμός καλείται ένα σύνολο (set, collection, aggregate) ατόμων (προσώπων ή μελών). Στη Δημογραφία,*** οι πληθυσμοί διακρίνονται σε δύο τύπους πληθυσμών και η διάκριση βασίζεται στον τρόπο ορισμού της ιδιότητας του μέλους.

Κλειστός (closed) ή *σταθερός* (fixed) ή *στατικός* (static) πληθυσμός ή *κοόρτη* (cohort) είναι ένα «κλειστό» σύνολο ατόμων, όπου η ιδιότητα του μέλους καθορίζεται από ένα *συμβάν* (event) σε μια συγκεκριμένη τοποχρονική περιοχή.^{8,11} Ο χαρακτηρισμός «κλειστός» σημαίνει ότι «απαγορεύεται» η έξοδος των μελών από τον πληθυσμό αυτόν. Η ιδιότητα του μέλους ενός κλειστού πληθυσμού δεν χάνεται με το θάνατο του μέλους. Δεν επιτρέπεται η έξοδος από την ιδιότητα του μέλους, αλλά επιτρέπεται η είσοδος. Η κοόρτη των στρατευσιμων του 1900 στην Αθήνα εξακολουθεί να κινείται στο χρόνο. Το ίδιο ισχύει και για τον κλειστό πληθυσμό των διδασκόντων, π.χ. του Πανεπιστημίου της Αθήνας, το 1930. Τα κριτήρια του μέλους του κλειστού πληθυσμού εκπληρώνονται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο (χρόνος μηδέν, T_0), που μπορεί να είναι ημερολογιακά διαφορετικός στα μέλη του πληθυσμού.^{8,12} Τυπικότερο παράδειγμα κλειστών πληθυσμών είναι οι δύο σειρές αρρώστων που προκύπτουν μετά την τυχαιοποίηση (T_0) και που υποβάλλονται στις δύο συγκρινόμενες θεραπευτικές αγωγές (κλινικές δοκιμές). Η πορεία του κλειστού πληθυσμού στο χρόνο είναι προοπτική (prospective) μετά από το χρόνο T_0 (χρόνος πλήρωσης των κριτηρίων του μέλους) και

* Όλες οι παρατηρήσεις είναι θεωρητικά επενδυμένες, αφού τίποτα δεν μπορεί να παρατηρηθεί εάν δεν προηγηθεί κάποια θεωρία.

** Έρευνα είναι το σύνολο των μελετών επί ενός θέματος.

*** *Δημογραφία* καλείται ο επιστημονικός κλάδος που ασχολείται με ανθρώπινους πληθυσμούς.

αναδρομική (retrospective) στον «αρνητικό χρόνο», δηλαδή πριν από τη συμπλήρωση των κριτηρίων.^{8,12}

Ανοικτός (open) ή *δυναμικός* (dynamic) πληθυσμός είναι ο πληθυσμός μιας πόλης ή χώρας, οι νοσηλευόμενοι σ' ένα νοσοκομείο, τα μέλη μιας ασφαλιστικής εταιρείας κ.ά.^{8,11,12} Τα μέλη του ανοικτού πληθυσμού εναλλάσσονται στο χρόνο. Η ιδιότητα αυτή δικαιολογεί και το χαρακτηρισμό του ως ανοικτού. Ο ανοικτός πληθυσμός, σε αντίθεση με τον κλειστό, δεν γηράσκει. Η μέση ηλικία, π.χ., των νοσηλευόμενων στον «Ευαγγελισμό» ή των κατοίκων της Αθήνας παραμένει διαχρονικά σταθερή, παρά τη συχνή ανανέωση των μελών τους. Το ίδιο ισχύει και για άλλα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, όπως η κατανομή κατά φύλο. Εκείνο όμως που βαθύτερα χαρακτηρίζει τον ανοικτό πληθυσμό και αποτελεί το κύριο στοιχείο του ορισμού του, είναι ότι η ιδιότητα του μέλους προσδιορίζεται από μια *κατάσταση* (state)* και διαρκεί όσο διαρκεί η κατάσταση αυτή.^{8,12} Ένα άτομο είναι μέλος του ανοικτού πληθυσμού της Αθήνας όσο ζει στην Αθήνα και για το χρονικό διάστημα που ζει σε αυτή. Χάνει όμως την ιδιότητα του μέλους εφόσον απομακρυνθεί από αυτή, κάτι που δεν ισχύει για τον κλειστό πληθυσμό. Επειδή ακριβώς ο ορισμός του ανοικτού πληθυσμού δεν περιέχει οποιοδήποτε συμβάν, δεν υπάρχει εγγενώς σημείο αναφοράς για τη διάκριση μεταξύ προοπτικής και αναδρομικής εμπειρίας του πληθυσμού. Ένας ιδιαίτερος τύπος ανοικτού πληθυσμού είναι ο ανοικτός πληθυσμός σε δυναμική ισορροπία (steady state). Πρόκειται για τον πληθυσμό, όπου τα εισερχόμενα άτομα (με τις γεννήσεις ή την παλιννόστηση) ισούνται με τα εξερχόμενα (με το θάνατο ή τη μετανάστευση).

Στον ανοικτό πληθυσμό, όπως άλλωστε και στον κλειστό, επιτρέπεται η είσοδος νέων μελών κατά τη διάρκεια της κίνησης των πληθυσμών στο χρόνο. Σε αντίθεση με τον κλειστό, όπου απαγορεύεται η έξοδος, στον ανοικτό πληθυσμό τα μέλη εναλλάσσονται, αφού εξ ορισμού επιτρέπεται η έξοδος από αυτόν (δυναμικός πληθυσμός).

Οι πληθυσμοί στην κοινοτική Ιατρική (ή Νοσηλευτική ή Οδοντιατρική), όπως ο καλυπτόμενος πληθυσμός (catchment population) στην κλινική Ιατρική, είναι κατά κανόνα ανοικτοί (π.χ. έξοδος με το θάνατο).

Τονίζεται ότι όλοι οι πληθυσμοί (κλειστοί ή ανοικτοί) «κινούνται» στο χρόνο. Εναλλακτική έννοια του πληθυσμού είναι οι *προσωπο-στιγμές* (person-moments ή in-

* Η διάκριση της κατάστασης από το συμβάν είναι ιδιαίτερα σημαντική. Με τον όρο κατάσταση νοείται μια ιδιότητα που έχει διάρκεια, ενώ με τον όρο συμβάν νοείται μια μεταβολή στο χρόνο, π.χ. η έναρξη ή το πέρας ενός νοσήματος ή ο θάνατος. Οι νέες περιπτώσεις νοσήματος είναι συμβάντα και όχι άτομα.^{8,11}

stances), δηλαδή άτομα (πρόσωπα) σε μια ορισμένη χρονική στιγμή και ορισμένο τόπο.

3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΠΗΓΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Ο *πληθυσμός-πηγή* (source population) ή *υποκείμενος πληθυσμός* ή *γεννήτωρας* πληθυσμός αποτελεί την πηγή των ατόμων (μελών) μιας συγκεκριμένης μελέτης.^{3,13} Για παράδειγμα, μια επισκόπηση (survey) με τυχαία επιλογή κατοίκων της Αττικής για τη μέτρηση του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη, θα είχε ως υποκείμενο πληθυσμό όλους τους κατοίκους της Αττικής. Ο καθορισμός του υποκείμενου πληθυσμού έχει μεγάλη σημασία, γιατί ισοδυναμεί με τη χάραξη των ορίων των επιτρεπόμενων γενικεύσεων. Έτσι, το γεγονός ότι η αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης των νοσηλευόμενων ατόμων έχει ως αποτέλεσμα την πρόληψη ενός σημαντικού ποσοστού των προβλεπόμενων εγκεφαλικών επεισοδίων, δεν προεξοφλεί την ανάλογη επιτυχία ενός προγράμματος ελέγχου της ήπιας υπέρτασης στο γενικό (μη νοσηλευόμενο) πληθυσμό. Για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου προγράμματος, χρειάζεται μια μελέτη που να βασίζεται στο γενικό πληθυσμό και να περιλαμβάνει, κυρίως, άτομα με ήπια (και πολύ συχνά αδιάγνωστη) υπέρταση. Με άλλη διατύπωση, ο πληθυσμός-πηγή είναι ο πληθυσμός από τον οποίο προέρχεται, είτε με επιλογή είτε με ορισμό, ο μελετώμενος πληθυσμός. Ο πληθυσμός-πηγή είναι ο πληθυσμός (ανοικτός ή κλειστός), κατά την πορεία του οποίου στο χρόνο σχηματίζεται ή, καλύτερα, ορίζεται ο μελετώμενος πληθυσμός ή οι μελετώμενες σειρές. Η παρακολούθηση του πληθυσμού-πηγή είναι το κυριότερο χαρακτηριστικό όλων των επιδημιολογικών μελετών.

Η μελέτη πραγματοποιείται στο *μελετώμενο πληθυσμό* (study population), στο σύνολο δηλαδή των ατόμων (εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων) που παρατηρούνται από τον ερευνητή. Ο μελετώμενος πληθυσμός μπορεί να οριστεί, σωστότερα, ως ο πληθυσμός, η εμπειρία του οποίου διαμορφώνει τη «βάση μελέτης» (study base). Με το δυσκολομετάφραστο αυτόν όρο νοείται η εμπειρία του μελετώμενου πληθυσμού, όπως αυτός κινείται στο χρόνο.^{3,13} Ουσιαστικά, η «βάση μελέτης» αποτελεί (α) τη συγκεκριμένη εμπειρία του πληθυσμού που συλλαμβάνεται σε μια μελέτη, (β) την άμεση τάξη αναφοράς (πληθυσμο-χρόνο ή σειρά προσωπο-στιγμών) του εμπειρικού αποτελέσματος των μελετών και (γ) την εμπειρία του πληθυσμού, στην οποία εκδηλώνεται η σχέση συχνότητας που μελετάται. Η πραγματοποίηση των προσ-

διοριστών προηγείται του τμήματος χρόνου που η βάση αντιπροσωπεύει.

Στις αιτιογνωστικές μελέτες, ο μελετώμενος πληθυσμός (πάντοτε ανοικτός) δεν μπορεί να σχηματιστεί, σε κάποια περίοδο της πορείας του πληθυσμού-πηγή στο χρόνο, από τον υποκείμενο πληθυσμό (ανοικτό ή κλειστό), αλλά μόνο να οριστεί μέσα σε αυτόν. Έτσι, στις αιτιογνωστικές μελέτες ο μελετώμενος πληθυσμός δεν διαχωρίζεται από τον υποκείμενο, αφού η παρακολούθηση του μελετώμενου επιτυγχάνεται μέσω της παρακολούθησης του υποκείμενου πληθυσμού.³

Κατά την παρακολούθηση του πληθυσμού-πηγή, σ' ένα συγκεκριμένο τμήμα της πορείας του στο χρόνο (πηγή βάσης, source base), διαπιστώνονται οι περιπτώσεις του νοσήματος (που συνιστούν τους «αριθμητές» των επιπτώσεων-πυκνότητας) και επιτελείται δειγματοληψία του πληθυσμο-χρόνου (οι προσωπο-στιγμές που προκύπτουν, συνιστούν τους οιονεί «παρονομαστές»* των επιπτώσεων-πυκνότητας). Στη συνέχεια, οι «αριθμητές» και οι «παρονομαστές» που προέρχονται από την εμπειρία του υποκείμενου πληθυσμού περιορίζονται στις περιπτώσεις (instances) που αντιστοιχούν στη «βάση μελέτης». Ο περιορισμός γίνεται ορίζοντας τα κριτήρια του μέλους (τομέας) και το ιστορικό της κάθε περίπτωσης. Οι επιπτώσεις-πυκνότητες, σε εκτεθειμένους και μη, είναι οιονεί μέτρα συχνότητας, αλλά ο λόγος τους (αιτιακός λόγος) είναι πραγματικός.³

Στην αιτιογνωστική έρευνα υπάρχουν δύο τρόποι ορισμού του υποκείμενου πληθυσμού.³ Η πρώτη επιλογή είναι ο *πρωτογενής ή άμεσος ορισμός* του, όπως π.χ. ο πληθυσμός (ανοικτός) μιας συγκεκριμένης πόλης ή γεωγραφικής περιοχής (π.χ. του Framingham) κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Η έννοια πρωτογενής ορισμός του υποκείμενου πληθυσμού σημαίνει ότι ο ορισμός γίνεται ανεξάρτητα από τη φύση του νοσήματος που θα μελετηθεί. Με τον πρωτογενή ορισμό του πληθυσμού-πηγή, το σχήμα εξακρίβωσης των περιπτώσεων του νοσήματος ορίζεται δευτερογενώς ως το σύνολο των περιπτώσεων που προκύπτουν από την παρακολούθηση του υποκείμενου πληθυσμού. Το πρόβλημα στην περίπτωση αυτή είναι η απογραφή όλων των περιπτώσεων του νοσήματος και η κατάλληλη επιλογή του «δείγματος» από τον πληθυσμο-χρόνο.

* Οι παρονομαστές των επιπτώσεων-πυκνότητας είναι οιονεί, γιατί προέρχονται από δειγματοληψία του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης του υποκείμενου πληθυσμού, δηλαδή αποτελούν εκτίμηση των πραγματικών παρονομαστών που θα προέκυπταν με πλήρη απογραφή του πληθυσμο-χρόνου. Ο πληθυσμο-χρόνος αποτελείται από άπειρες προσωπο-στιγμές.

Η δεύτερη επιλογή είναι ο *δευτερογενής ορισμός του πληθυσμού-πηγή*, το σχήμα, δηλαδή, εξακρίβωσης των περιπτώσεων του νοσήματος ορίζεται *a priori*, όπως π.χ. οι περιπτώσεις νοσήματος που εμφανίζονται σε συγκεκριμένο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Πρώτα, δηλαδή, αναζητούνται οι περιπτώσεις του μελετώμενου νοσήματος και έπειτα (δευτερογενώς) ορίζεται ο πληθυσμός από τον οποίο θα μπορούσαν να προέλθουν. Ο υποκείμενος αυτός πληθυσμός (που ορίζεται δευτερογενώς) φέρεται με τον όρο «*καλυπτόμενος πληθυσμός*» (catchment population) των περιπτώσεων του νοσήματος (που έχουν οριστεί πρωτογενώς). Ο «καλυπτόμενος πληθυσμός» ορίζεται από μια κατάσταση που φέρεται με τον ξενικό όρο “were-would”. Δηλαδή, ο «καλυπτόμενος πληθυσμός» είναι το σύνολο των ατόμων στα οποία, εάν ήθελε συμβεί, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, μια περίπτωση νοσήματος, τότε η περίπτωση αυτή θα πρέπει να διαπιστωθεί και να περιληφθεί στο σύνολο των περιπτώσεων νοσήματος της μελέτης.³ Η κατάσταση were-would είναι παροδική. Γι' αυτό, ο δευτερογενής οριζόμενος υποκείμενος πληθυσμός είναι εγγενώς ανοικτός, ενώ ο πρωτογενής οριζόμενος πληθυσμός μπορεί να είναι είτε ανοικτός είτε κλειστός. Οι αιτιολογικές μελέτες που είναι γνωστές με τον εσφαλμένο όρο μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι αιτιολογικές μελέτες, των οποίων ο πληθυσμός-πηγή ορίζεται δευτερογενώς και δεν αντιδιαστέλλονται, όπως λανθασμένα αναφέρεται συχνά, προς τις «προοπτικές» (prospective), ή μελέτες παρακολούθησης, αιτιολογικές μελέτες, αφού σε όλες τις μελέτες οι μελετώμενοι πληθυσμοί παρακολουθούνται στο χρόνο.

4. ΜΕΤΡΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Τα μέτρα συχνότητας (measures of occurrence ή rate measures of occurrence ή measures of disease frequency) για την ποσοτικοποίηση της νοσηρότητας διακρίνονται σε εμπειρικά (παρατηρήσιμα) και θεωρητικά (μη παρατηρήσιμα, αφηρημένα). Η διαίρεση βασίζεται στο είδος του τομέα (domain) ή της τάξης αναφοράς (referent), που στα εμπειρικά μέτρα συχνότητας είναι πληθυσμο-χρόνος ή συνάθροιση προσωπο-στιγμών, ενώ στα θεωρητικά μέτρα συχνότητας είναι μια αφηρημένη κατηγορία.^{8,12} Τα θεωρητικά μέτρα συντάσσονται πάντοτε στον ενεστώτα, ενώ τα εμπειρικά συντάσσονται πάντοτε στον αόριστο.⁸

Οι εμπειρικές συχνότητες τύπου ποσοστού (η επίτωση-ποσοστό και ο επιπολασμός) δεν έχουν τάξη αναφοράς έναν πληθυσμό, αλλά μια σειρά προσωπο-στιγμών

(που δεν είναι άτομα *per se*). Η σειρά των προσωποστιγμών συμβαίνει σ' έναν ορισμένο πληθυσμό ή ορίζει έναν πληθυσμό (συνήθως κλειστό) για τη διαπίστωση του αριθμητή. Αντίθετα, η εμπειρική συχνότητα επίπτωση-πυκνότητα αναφέρεται σ' έναν πληθυσμό (κλειστό ή ανοικτό). Ειδικότερα, αναφέρεται σ' ένα τμήμα της πορείας στο χρόνο του πληθυσμού αυτού (η έννοια του πληθυσμο-χρόνου). Τέλος, οι θεωρητικές συχνότητες δεν αναφέρονται σε σειρές προσωπο-στιγμών ή σε πληθυσμούς, αλλά σε αφηρημένες κατηγορίες.

4.1. Εμπειρικά μέτρα συχνότητας

Τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας (empirical measures of occurrence) διακρίνονται σε μέτρα επίπτωσης και επιπολασμού.⁸ Τα εμπειρικά μέτρα επίπτωσης διαιρούνται σε μέτρα επίπτωσης-ποσοστού (incidence-proportion) και σε μέτρα επίπτωσης-πυκνότητας (incidence-density). Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο μέτρων είναι ότι οι περιπτώσεις νοσήματος, του οποίου μετράται η συχνότητα, είναι συμβάντα (επεισόδια ή μεταβολές στο χρόνο). Η εμφάνιση περιπτώσεων επίπτωσης σ' έναν πληθυσμό προϋποθέτει την παρακολούθησή του στο χρόνο. Ο πληθυσμός, δηλαδή, είναι ένας πληθυσμός υποψηφίων για το συμβάν. Αποτελείται από άτομα, τα οποία είναι λογικά δυνατόν να βιώσουν το συμβάν.

Επίπτωση-ποσοστό:⁸ Είναι το ποσοστό των προσωποστιγμών στην αρχή της παρακολούθησης (T_0 =επιστημονικός χρόνος)* που εμφάνισε τις περιπτώσεις της νόσου κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Οι περιπτώσεις της νόσου, της οποίας μελετάται η συχνότητα, είναι συμβάντα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης και ονομάζονται συμβάντα περιόδου (period events). Η επίπτωση-ποσοστό εφαρμόζεται μόνο σε κλειστούς πληθυσμούς και εφόσον ο αριθμός των συμβάντων περιόδου δεν είναι σχετικά μεγάλος. Αυτό το μέτρο συχνότητας έχει νόημα, εφόσον η διάρκεια παρακολούθησης εμπεριέχεται στην έννοια της επίπτωσης-ποσοστό, όπως η βρεφική ή η νεογνική νοσηρότητα, αλλιώς θα πρέπει να εκφράζεται με σαφήνεια.

* Στην επιδημιολογική έρευνα, ο χρόνος εμφάνισης ενός νοσήματος μετράται σε σχέση με διάφορα συμβάντα.⁸ Για παράδειγμα, εάν πρόκειται για ηλικιακό χρόνο, τότε το συμβάν αναφοράς (reference event) (T_0) είναι η γέννηση και ο χρόνος επίπτωσης είναι διαφορετικός για κάθε άτομο. Αντίθετα, εάν πρόκειται για ημερολογιακό χρόνο, το συμβάν αναφοράς (T_0) είναι η γέννηση του Χριστού και ο χρόνος επίπτωσης είναι ο ίδιος για όλα τα άτομα. Π.χ., ένα άτομο που εμφανίζει το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου το 1990 σε ηλικία 50 ετών, έχει χρόνο επίπτωσης 1990 έτη στον ημερολογιακό χρόνο και 50 έτη στον ηλικιακό.

Επίπτωση-πυκνότητα:⁸ Ποσοτικοποιεί την εμφάνιση ενός συμβάντος με τάξη αναφοράς μια πεπερασμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου. Ο ιδιόμορφος αυτός χρόνος (που δεν είναι ημερολογιακός ή ηλικιακός) προκύπτει κατά την κίνηση ενός πληθυσμού (ανοικτού ή κλειστού) στον ημερολογιακό χρόνο και συνίσταται από άπειρο αριθμό προσωπο-στιγμών. Αποτελεί το άθροισμα των χρονικών περιόδων παρακολούθησης των μελών του πληθυσμού. Με δεδομένο ότι τάξη αναφοράς στο εμπειρικό αυτό μέτρο συχνότητας είναι ο πληθυσμο-χρόνος, η συχνότητα αφορά μόνο στην εμφάνιση συμβάντων και όχι καταστάσεων.

Η επίπτωση-πυκνότητα δεν είναι καθαρός αριθμός, αλλά έχει αφενός μεν αριθμητική τιμή και αφετέρου μονάδα μέτρησης που είναι το αντίστροφο του χρόνου (π.χ. έτος⁻¹). Εάν, π.χ., στη διάρκεια 50 ετών πληθυσμο-χρόνου συμβούν 100 περιπτώσεις ενός νοσήματος, τότε η επίπτωση-πυκνότητα εκφράζεται από το συνδυασμό της αριθμητικής τιμής (αριθμός μονάδων) $100/50=2$ και της μονάδας μέτρησης (1 έτος)⁻¹ και άρα, όταν η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα εκφράζονται σε επίπτωση-πυκνότητα, θα πρέπει να αναφέρεται όχι μόνο η αριθμητική τιμή, αλλά και η μονάδα μέτρησης.

Σημειακός επιπολασμός:⁸ Όταν η συχνότητα του νοσήματος που μελετάται δεν αφορά σε ενάρξεις του νοσήματος (νέες περιπτώσεις), που αποτελούν σημεία στο χρόνο (συμβάντα), αλλά καταστάσεις που έχουν διάρκεια, τότε το μέτρο συχνότητας ονομάζεται επιπολασμός και είναι ποσοστό που προκύπτει από ένα κοινό κλάσμα, το οποίο αριθμητή έχει τις υπάρχουσες (νέες και παλαιές) περιπτώσεις νοσήματος και παρονομαστή (τάξη αναφοράς) μια σειρά προσωπο-στιγμών. Η βάση μελέτης στην περίπτωση αυτή είναι η τομή ενός πληθυσμού και ο υπολογισμός γίνεται σε μια ορισμένη στιγμή του ημερολογιακού χρόνου.

Στον *επιπολασμό περιόδου*, οι περιπτώσεις επιπολασμού αφορούν σε μια χρονική περίοδο, συνήθως μελλοντική.

4.2. Θεωρητικά μέτρα συχνότητας

Τα θεωρητικά μέτρα συχνότητας είναι η επίπτωση-ποσοστό, ο επιπολασμός-ποσοστό, ο κίνδυνος (risk) και τα οττ (odds).⁸ Το μέγεθος ενός θεωρητικού μέτρου συχνότητας δεν υπολογίζεται, αλλά έχει *a priori* μια συγκεκριμένη, αλλά άγνωστη τιμή. Η τιμή αυτή εκτιμάται με βάση τα εμπειρικά μέτρα συχνότητας που διαπιστώνονται σε έναν ορισμένο τομέα. Η έννοια του κινδύνου συνδέεται άμεσα με την έννοια της επίπτωσης-πο-

σοστού. Με τον όρο κίνδυνος νοείται η επίπτωση-ποσοστό σε επίπεδο ατόμου.^{8,12} Ο κίνδυνος ορίζεται ως η πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει ένα ανεπιθύμητο συμβάν (έναρξη νοσήματος ή θάνατος) σ' ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Το σtz μιας πιθανότητας είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων, οπότε εάν η πιθανότητα εμφάνισης ενός ενδεχομένου συμβολιστεί με p και η πιθανότητα μη εμφάνισης με $(1-p)$,

τότε το σtz υπέρ του ενδεχομένου είναι $\frac{p}{1-p}$ ως προς

1.^{8,14-18} Με ανάλογο τρόπο εφαρμόζεται η έννοια του σtz μιας πιθανότητας και στην περίπτωση των επιστημονικών υγείας. Αν η πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος συμβολιστεί με p και η πιθανότητα μη εμφάνισης του νοσήματος συμβολιστεί με $(1-p)$, τότε το σtz υπέρ

της εμφάνισης του νοσήματος θα είναι $\frac{p}{1-p}$ ως προς 1.

Λέγοντας ότι ο επιπολασμός ενός νοσήματος σ' έναν πληθυσμό ισούται με 0,20, νοείται ότι 1 στα 5 άτομα πάσχει και 4 στα 5 δεν πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα.

5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ

Η επιστημονική υπόθεση αποτελεί μια απόφαση (statement), δηλαδή μια πρόταση με τα εξής χαρακτηριστικά: (α) εκφράζει γνώμη (ισχυρισμό, δοξασία, πεποίθηση) για την ύπαρξη μιας ιδιότητας ή σχέσης στα φαινόμενα της πραγματικότητας, (β) διατυπώνεται με την αξίωση ότι είναι αληθής και (γ) δέχεται τον έλεγχο από την εμπειρία και διατρέχει τον κίνδυνο να αποδειχθεί ψευδής (αρχές ελεγχσιμότητας, διαψευσιμότητας και σφαλερότητας). Είναι προφανές ότι οι ερωτηματικές ή οι προστακτικές προτάσεις ή οι ορισμοί δεν είναι επιστημονικές προτάσεις (αποφάνσεις), γιατί με τις προτάσεις αυτές δεν αποφαινόμαστε για κάτι που υφίσταται στην πραγματικότητα. Η επιστημονική υπόθεση αποτελεί την (προτεινόμενη) λύση ενός προβλήματος (πρακτικού ή θεωρητικού).

Η επιστημονική έρευνα αρχίζει με τη διατύπωση (διαμόρφωση) μιας υπόθεσης (στάδιο της ανακάλυψης ή ευρετικής), αλλά στην ουσία συνίσταται στον κριτικό (απορριπτικό) έλεγχο της υπόθεσης από την εμπειρία (παρατήρηση και πείραμα). Ο έλεγχος της υπόθεσης αποτελεί προσπάθεια απομάκρυνσης των σφαλερών υποθέσεων. Ο λογικός (προσπάθεια διαπίστωσης αντιφάσεων) και ο εμπειρικός έλεγχος (αναντιστοιχία υπόθεσης και εμπειρίας) συναποτελούν τον επιστημονικό έλεγχο. Ο κριτικός έλεγχος της υπόθεσης αντικατέστησε την έννοια της «δικαιολόγησης» (justification) της υπόθεσης.

Όταν ο έλεγχος αφορά στη μηδενική ή άκυρη υπόθεση (null hypothesis), σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της μελετώμενης έκθεσης ή, με άλλη διατύπωση, του προσδιοριστή, και της συχνότητας εμφάνισης του νοσήματος, τότε το στατιστικό υπόδειγμα ή μοντέλο (statistical model)* που χρησιμοποιείται, εξαρτάται από το αν τα δεδομένα της μελέτης αφορούν σε άτομα ή πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης.

Στις μελέτες με κλειστούς πληθυσμούς, όταν όλα τα άτομα (εκτεθειμένοι και μη εκτεθειμένοι) του μελετώμενου πληθυσμού παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα, γεγονός εξαιρετικά σπάνιο στις αιτιολογικές μελέτες, τότε οι εκβάσεις που διαπιστώνονται δεν αναφέρονται σε μια συγκεκριμένη ποσότητα πληθυσμο-χρόνου, αλλά στο συνολικό αριθμό ατόμων που ήταν υποψήφια (σύνολο προσωπο-στιγμών), στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης, να εμφανίσουν τη μελετώμενη έκβαση. Οι κλινικές δοκιμές** ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία μελετών. Βέβαια, υπάρχουν και μελέτες κλειστών πληθυσμών, στις οποίες οι παρονομαστές των υπολογιζόμενων μέτρων συχνότητας δεν αφορούν σε αριθμό προσωπο-στιγμών, αλλά σε πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης.

Στις αιτιολογικές μελέτες με κλειστούς μελετώμενους πληθυσμούς μπορούν να περιληφθούν και άτομα των οποίων η πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος είναι μηδέν, π.χ. να συμπεριληφθούν και άνδρες στη μελέτη της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι άνδρες είναι υποψήφιοι να εμφανίσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά η πιθανότητα εμφάνισης είναι μηδέν. Σύμφωνα, εξάλλου, με τον πρώτο κανόνα (αξίωμα) του Kolmogorov, η πιθανότητα είναι ένας αριθμός που περιλαμβάνεται μεταξύ 0 και 1, περιλαμβάνοντας και το μηδέν. Απλά, μια τέτοια μελέτη θα είχε μικρή αποδοτικότητα, που αποτελεί και το ουσιώδες κριτήριο μιας καλής μελέτης.

* Με δεδομένη τη μη ακρίβεια της μελέτης, η χρησιμοποίηση των εμπειρικών μέτρων συχνότητας (r) ή των εμπειρικών μέτρων αποτελέσματος (q) για την εκτίμηση των αντίστοιχων θεωρητικών μέτρων [των παραμέτρων (R) ή (Q)] απαιτεί ένα στατιστικό μοντέλο (υπόδειγμα):

- Που συνδέει το εμπειρικό με το θεωρητικό μέτρο συχνότητας ή αποτελέσματος και που συνιστά μια γέφυρα μεταξύ αυτών.

Το υπόδειγμα ορίζει τη «δειγματοληπτική» κατανομή των εμπειρικών μέτρων

- Κατά το μέτρο που εξαρτάται από το R ή το Q

- Για κάθε δυνατή τιμή του R ή του Q .

Στην πραγματικότητα, δεν ορίζεται ένα υπόδειγμα αλλά μια ολόκληρη σειρά από υποδείγματα, καθένα από τα οποία είναι ειδικό για μια συγκεκριμένη τιμή του R .

** Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν προγνωστικές μελέτες παρέμβασης και, σε αντίθεση προς τις περιγραφικές (descriptive), είναι αιτιακές (causal).

Πρέπει να σημειωθεί ότι, όταν οι παρονομαστές των μέτρων συχνότητας αφορούν σε προσωπο-στιγμές (όπως συμβαίνει στις κλινικές δοκιμές) και όχι σε πληθυσμο-χρόνο, τότε το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης είναι ίδιο μ' εκείνο που χρησιμοποιείται στις αιτιολογικές μελέτες με δευτερογενή ορισμό του πληθυσμού-πηγή.

5.1. Συγκρινόμενες συχνότητες: ποσοστά

Οι μελέτες όπου οι συγκρινόμενες συχνότητες είναι ποσοστά είτε επίπτωση-ποσοστό είτε επιπολασμός, ανήκουν, κυρίως, στις προγνωστικές μελέτες παρέμβασης και ιδιαίτερα στις κλινικές δοκιμές και σπανιότατα στις αιτιολογικές μελέτες.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι δεν υπάρχουν δύο τύποι αιτιολογικών μελετών, δηλαδή οι προοπτικές ή κοορτιανές ή παρακολούθησης και οι αναδρομικές ή μελέτες «ασθενών-μαρτύρων». Υπάρχει η *αιτιολογική μελέτη* και η δυαδικότητα υφίσταται μόνον ως προς τον τρόπο ορισμού του πληθυσμού-πηγής.

Ο πίνακας 1 απεικονίζει τα αδρά δεδομένα μιας μελέτης με συχνότητες-ποσοστά.¹ Στη μελέτη αυτή οι παρατηρήσεις αφορούν στην εμφάνιση ή όχι της μελετώμενης έκβασης και οι δύο ανεξάρτητες σειρές είναι οι εκτεθειμένοι και οι μη εκτεθειμένοι. Ο πίνακας 1 είναι τετράπτυχος ή, αλλιώς, πίνακας 2x2, καθώς μπορούν να αθροιστούν τόσο οι γραμμές (οριζοντίως) όσο και οι στήλες (καθέτως). Σε μια τέτοια μελέτη, όλα τα άτομα είναι ελεύθερα νόσου, ή της έκβασης γενικότερα, στην αρχή της παρακολούθησης, ενώ ορισμένα είναι εκτεθειμένα στον προσδιοριστή και τα υπόλοιπα όχι. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης καταγράφονται τα άτομα που εμφάνισαν το μελετώμενο νόσημα ή τη μελετώμενη έκβαση. Όλα τα άτομα της μελέτης παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα, εκτός, βέβαια, από τα άτομα που εμφανίζουν τη μελετώμενη έκβαση, καθώς γι' αυτά ο χρόνος παρακολούθησης διαρκεί έως τη στιγμή της εμφάνισης της έκβασης.

Πίνακας 1. Απεικόνιση των αδρών δεδομένων μιας μελέτης, στην οποία υπολογίζονται επιπτώσεις-ποσοστά.¹

	Μη		Σύνολο
	Εκτεθειμένοι	εκτεθειμένοι	
Περιπτώσεις νοσήματος (cases)	a	b	M ₁
Μη περιπτώσεις νοσήματος (non cases)	c	d	M ₀
Άτομα σε κίνδυνο	N ₁	N ₀	T

Οι περιπτώσεις νοσήματος που συμβαίνουν σε καθεμιά από τις δύο ανεξάρτητες σειρές (εκτεθειμένων και μη) θεωρούνται ως εφαρμογές του μοντέλου της διωνυμικής κατανομής. Η μηδενική υπόθεση είναι ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ έκθεσης και νοσήματος. Ένα τυχαίο συμβάν που έχει μόνο δύο πιθανά αποτελέσματα, Γ και Κ, καθένα από τα οποία συμβαίνει με συγκεκριμένη πιθανότητα, είναι γνωστό ως δοκιμή Bernoulli (Bernoulli trial).¹ Το απλούστερο παράδειγμα αποτελεί η ρίψη ενός «αμερόληπτου»* (fair) νομίσματος. Ο δειγματικός χώρος στη ρίψη ενός νομίσματος είναι Ω={Γ, Κ}. Εάν η πιθανότητα εμφάνισης ενός από τα δύο αποτελέσματα, π.χ. του Γ, που αντιστοιχεί στην εμφάνιση γραμμάτων, είναι p, τότε η κατανομή πιθανότητας του συνολικού αριθμού εμφάνισης γραμμάτων ή, αλλιώς, του συνολικού αριθμού εμφάνισης των Γ που συμβαίνουν σε Ν ανεξάρτητες δοκιμές Bernoulli, εφόσον η πιθανότητα p είναι σταθερή σε κάθε δοκιμή, ακολουθεί τη διωνυμική κατανομή. Μαθηματικά, η πιθανότητα αυτή εκφράζεται ως εξής:¹

$$Pr(\text{συνολικός αριθμός εμφάνισης των } X) =$$

$$\binom{N}{x} p^x (1-p)^{(N-x)}$$

όπου $\binom{N}{x}$ ισούται με $\frac{N!}{x!(N-x)!}$

Το $\binom{N}{x}$ συμβολίζει το πλήθος των συνδυασμών Ν

στοιχείων ανά x. Αντιπροσωπεύει, δηλαδή, τον αριθμό των τρόπων με τους οποίους x στοιχεία μπορούν να επιλεγούν από ένα σύνολο Ν στοιχείων όταν δεν ενδιαφέρει η σειρά τους. Εάν το πλήθος των συνδυασμών

των Ν ανά x συμβολιστεί με $\binom{N}{x}$, τότε οι διατάξεις (Δ_x^N)

είναι ίσες με $\binom{N}{x} \cdot x!$,** οπότε $\binom{N}{x} = \frac{\Delta_x^N}{x!} = \frac{(N-x)!}{x!} =$

$= \frac{N!}{x!(N-x)!}$. Ο μέσος της διωνυμικής κατανομής ισούται

με Np, ενώ η διασπορά ισούται με Np(1-p).

* Αμερόληπτο καλείται το νόμισμα που είναι συμμετρικό και ομοιογενές.

** Δεδομένου ενός συνόλου x στοιχείων, x! (ή x παραγοντικό, x factorial), είναι δυνατόν να υπολογιστεί ο αριθμός των τρόπων με τους οποίους τα x στοιχεία μπορούν να τοποθετηθούν στη σειρά. Υπάρχουν x επιλογές για την πρώτη θέση, x-1 επιλογές για τη δεύτερη θέση κ.ο.κ. Γενικά, x!=x(x-1)(x-2)... Εξ ορισμού, το 0! ισούται με 1.¹⁴

Εφαρμόζοντας το μοντέλο της διωνυμικής κατανομής για τα αδρά δεδομένα του πίνακα 1, κάθε εκτεθειμένο και μη εκτεθειμένο άτομο θεωρείται ως μια ανεξάρτητη δοκιμή Bernoulli, όπου τα δύο πιθανά αποτελέσματα είναι η εμφάνιση ή μη του νοσήματος που μελετάται. Με την προϋπόθεση ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση, η πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος σε καθεμιά από τις δύο ανεξάρτητες παρατηρήσιμες διωνυμικές σειρές είναι η ίδια. Τα εκτεθειμένα άτομα συμβολίζονται με N_1 , ενώ τα μη εκτεθειμένα συμβολίζονται με N_0 . Επιπλέον, μεταξύ των εκτεθειμένων, a άτομα εμφανίζουν το νόσημα, ενώ μεταξύ των μη εκτεθειμένων, b άτομα εμφανίζουν το νόσημα.

Σύμφωνα με το μοντέλο της διωνυμικής κατανομής, η πιθανότητα ότι ακριβώς a και b άτομα, μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων, αντίστοιχα, θα εμφανίσουν το νόσημα είναι η εξής:

$$\begin{aligned} & \Pr (a \text{ εκτεθειμένες περιπτώσεις} \\ & \text{και } b \text{ μη εκτεθειμένες περιπτώσεις}) = \\ & = \binom{N_1}{a} (p_1)^a (1-p_1)^{N_1-a} \cdot \binom{N_0}{b} (p_0)^b (1-p_0)^{N_0-b} \quad (1) \end{aligned}$$

Η ισότητα 1 είναι το αποτέλεσμα των διωνυμικών πιθανοτήτων για καθεμιά από τις δύο ανεξάρτητες σειρές, εκτεθειμένων και μη. Η πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος μεταξύ των εκτεθειμένων συμβολίζεται με p_1 ($p_1=a/N_1$), ενώ μεταξύ των μη εκτεθειμένων συμβολίζεται με p_0 ($p_0=b/N_0$). Εφόσον ισχύει η μηδενική υπόθεση, οι δύο πιθανότητες p_1 και p_0 είναι ίσες ($p_1=p_0=p$). Επομένως, η ισότητα 1 γίνεται ως εξής:

$$\begin{aligned} & \Pr (a \text{ εκτεθειμένες περιπτώσεις} \\ & \text{και } b \text{ μη εκτεθειμένες περιπτώσεις}) = \\ & = \binom{N_1}{a} \binom{N_0}{b} \cdot (p)^{M_1} (1-p)^{M_0} \quad (2) \end{aligned}$$

Για να υπολογιστεί η πιθανότητα της ισότητας 2, σ' ένα συγκεκριμένο πίνακα 2x2, απαιτείται μια εκτίμηση της πιθανότητας p . Συνήθως, αυτό γίνεται απευθείας μέσω των δεδομένων του πίνακα, οπότε ισχύει $p=M_1/T$. Αντικαθιστώντας στην ισότητα 2 το p με M_1/T προκύπτει το εξής:

$$\begin{aligned} & \Pr (a \text{ εκτεθειμένες περιπτώσεις} \\ & \text{και } b \text{ μη εκτεθειμένες περιπτώσεις}) = \\ & = \binom{N_1}{a} \binom{N_0}{b} \cdot (M_1/T)^{M_1} (M_0/T)^{M_0} \quad (3) \end{aligned}$$

Με βάση την ισότητα 3, είναι δυνατόν να εξαχθεί μια τιμή του p , η οποία ουσιαστικά αντιστοιχεί σ' ένα στατιστικό έλεγχο για δύο ανεξάρτητες διωνυμικές κατανο-

μές. Για τον υπολογισμό αυτής της τιμής του p μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ακριβείς είτε κατά προσέγγιση μέθοδοι. Στην περίπτωση των κατά προσέγγιση μεθόδων υπολογίζονται οι τιμές μιας ποσότητας X :

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^3}}} \quad (4)$$

Οι τιμές του X που υπολογίζονται αντιστοιχούν σε τιμές του p , με βάση τους πίνακες για την τυπική κανονική κατανομή, οπότε εξαγονται και τα αντίστοιχα συμπεράσματα για το αν υπάρχει σχέση μεταξύ έκθεσης και νοσήματος.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω αναφέρεται το παράδειγμα του πίνακα 2. Με βάση την ισότητα 4 προκύπτει ότι:

$$X = \frac{4 - (8 \cdot 390 / 1644)}{\sqrt{\frac{8 \cdot 1636 \cdot 390 \cdot 1254}{1644^3}}} = 1,75$$

Από τους πίνακες της τυπικής κανονικής κατανομής προκύπτει ότι η τιμή του X ίση με 1,75 αντιστοιχεί, σ' έναν έλεγχο σημαντικότητας διπλής κατεύθυνσης, σε τιμή του p ίση με 0,08. Επομένως, σε επίπεδο σημαντικότητας α ίσο με 0,05, δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και επομένως συνάγεται ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της έκθεσης και της συχνότητας εμφάνισης του νοσήματος.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, αντί της διωνυμικής κατανομής, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί το στατιστικό μοντέλο της υπεργεωμετρικής κατανομής (hypergeometric distribution), που είναι απλούστερο στην εφαρμογή του από εκείνο της διωνυμικής. Για να εφαρμοστεί η υπεργεωμετρική κατανομή θα πρέπει ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων νοσήματος που παρατηρούνται να είναι σταθερός. Ουσιαστικά, θα πρέπει οι «περιθωριακές» συχνότητες στα κελιά M_1 , M_0 , N_1 και N_0 του πίνακα 1 να παραμένουν σταθερές. Επομένως, αν αυξηθεί η

Πίνακας 2. Μελέτη της σχέσης κλωροδιαζεπάμης με τη συγγενή καρδιοπάθεια.²⁰

	Χρήση κλωροδιαζεπάμης		Σύνολο
	Ναι	Όχι	
Μπότερες παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια	4	386	390
Μπότερες παιδιών χωρίς συγγενή καρδιοπάθεια	4	1250	1254

τιμή στο κελί a, θα πρέπει να μειωθούν οι τιμές στα κελιά b και c και να αυξηθεί η τιμή στο κελί d, κατ'αντιστοιχία, έτσι ώστε οι τιμές στα «περιθωριακά» (marginal) κελιά (M_1 , M_0 , N_1 , N_0) να παραμείνουν σταθερές. Εφόσον ισχύει η μηδενική υπόθεση, σύμφωνα με την υπεργεωμετρική κατανομή, η πιθανότητα εμφάνισης a περιπτώσεων νοσήματος μεταξύ των εκτεθειμένων είναι η εξής:

$$\Pr(a \text{ εκτεθειμένες περιπτώσεις}) = \frac{\binom{N_1}{a} \binom{N_0}{b}}{\binom{T}{M_1}}$$

Εφαρμόζοντας την υπεργεωμετρική κατανομή, η ποσότητα X υπολογίζεται ως εξής:

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^2 (T-1)}}} \quad (5)$$

Εφαρμόζοντας την ισότητα 5 για τα δεδομένα του πίνακα 2 προκύπτει ότι:

$$X = \frac{4 - (8 \cdot 390 / 1644)}{\sqrt{\frac{8 \cdot 1636 \cdot 390 \cdot 1254}{1644^2 \cdot 1643}}} = 1,75$$

Η χρήση, λοιπόν, είτε της διωνυμικής είτε της υπεργεωμετρικής κατανομής οδηγεί σε παρόμοια αποτελέσματα. Όσο μεγαλύτερες είναι οι απόλυτες συχνότητες των κελιών a, b, c και d του πίνακα 1, τόσο μεγαλύτερη είναι και η συμφωνία των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τη χρήση της διωνυμικής και της υπεργεωμετρικής κατανομής. Πάντως, προτιμάται η χρήση της υπεργεωμετρικής κατανομής, γιατί απαιτεί απλούστερους μαθηματικούς υπολογισμούς από την εφαρμογή της διωνυμικής.

5.2. Συγκρινόμενες συχνότητες: επιπτώσεις-πυκνότητες

Ο πίνακας 3 απεικονίζει τα αδρά δεδομένα μιας μελέτης, στην οποία υπολογίζονται οι επιπτώσεις-πυκνότητες. Ο πίνακας 3 δεν είναι τετράπτυχος, καθώς επιτρέπεται το άθροισμα των a και b, δηλαδή αθροίζονται οι γραμμές, αλλά δεν αθροίζονται τα a και N_1 , δηλαδή οι στήλες, αφού τα a παριστάνουν περιπτώσεις νοσήματος και το N_1 παριστάνει χρόνο.

Το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης,* όταν τα δεδομένα αφορούν σε πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης, είναι η

Πίνακας 3. Απεικόνιση των αδρών δεδομένων μιας μελέτης, στην οποία υπολογίζονται επιπτώσεις-πυκνότητες.¹

	Εκτεθειμένοι	Μη εκτεθειμένοι	Σύνολο
Ασθενείς	a	b	M_1
Πληθυσμο-χρόνος	N_1	N_0	T

διωνυμική κατανομή (binomial distribution).^{1,2} Εφαρμόζοντας το μοντέλο της διωνυμικής κατανομής για αδρά δεδομένα που αφορούν σε πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης, κάθε περίπτωση νοσήματος θεωρείται ως ανεξάρτητη δοκιμή Bernoulli, όπου τα δύο αποτελέσματα είναι η έκθεση ή η μη έκθεση στο μελετώμενο προσδιοριστή. Με την προϋπόθεση ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση –ότι δηλαδή δεν υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης του νοσήματος– τότε η πιθανότητα μια συγκεκριμένη περίπτωση νοσήματος να ταξινομηθεί στην εκτεθειμένη ή μη εκτεθειμένη σειρά εξαρτάται αποκλειστικά από το ποσοστό του συνολικού πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης που αφορά στην εκτεθειμένη σειρά. Έτσι, με την προϋπόθεση ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση, η πιθανότητα κάθε περίπτωση να ταξινομηθεί στην εκτεθειμένη σειρά ισούται με N_1/T .

Επομένως, οι M_1 περιπτώσεις θεωρούνται ως M_1 ανεξάρτητες δοκιμές Bernoulli και η κατανομή των εκτεθειμένων περιπτώσεων ακολουθεί τη διωνυμική κατανομή με πιθανότητα $p=N_1/T$. Με την προϋπόθεση, και πάλι, η μηδενική υπόθεση να ισχύει, η πιθανότητα που αφορά στα δεδομένα του πίνακα 3 είναι η εξής:

Pr (συνολικός αριθμός των εκτεθειμένων

$$\text{περιπτώσεων} = a) = \binom{M_1}{a} \binom{N_1}{T}^a \binom{N_0}{T}^b$$

Όταν ο αριθμός των δεδομένων μιας μελέτης είναι μικρός, τότε απαιτείται η χρήση των «ακριβών μεθόδων» (exact methods) για την εξαγωγή του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας (p-value).¹ Στην περίπτωση που ο αριθμός των δεδομένων είναι σχετικά μεγάλος, τότε χρησιμοποιούνται οι κατά προσέγγιση μέθοδοι. Είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα ακριβές όριο για τον αριθμό των δεδομένων, πάνω από το οποίο θα μπορούσε να ληφθεί ότι οι κατά προσέγγιση μέθοδοι είναι ικανοποιητικές και κάτω από το οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακριβείς μέθοδοι.² Πράγματι, ακόμη και όταν ο

* Η μηδενική υπόθεση που ελέγχεται είναι ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του μελετώμενου προσδιοριστή και της συχνότητας εμφάνισης του νοσήματος. Επιστημολογικά, η μηδενική υπόθεση δεν είναι καν επιστημονική υπόθεση.

αριθμός των δεδομένων μιας μελέτης δεν είναι αρκετά μεγάλος, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σπάνια αλλάζει, αν χρησιμοποιηθούν ακριβείς μέθοδοι, αντί των κατά προσέγγιση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση της διωνυμικής κατανομής, η ακριβής μέθοδος για την εξαγωγή της τιμής του p είναι ο στατιστικός έλεγχος του Fisher, που απαιτεί πολύπλοκους μαθηματικούς υπολογισμούς. Γι' αυτό, συνήθως, χρησιμοποιείται μια κατά προσέγγιση μέθοδος που στηρίζεται στον υπολογισμό μιας ποσότητας, η οποία καλείται τιμή του X :

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{M_1 N_1 N_0 / T^2}} \quad (6)$$

Οι τιμές του X που υπολογίζονται αντιστοιχούν σε τιμές του p , με βάση τους πίνακες για την τυπική κανονική κατανομή, οπότε εξαγονται και τα αντίστοιχα συμπεράσματα για το αν υπάρχει σχέση μεταξύ έκθεσης και νοσήματος.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραπάνω αναφέρεται το παράδειγμα του πίνακα 4.¹⁹ Στηριζόμενοι στο ότι ο αριθμός των δεδομένων της μελέτης είναι αρκετά μεγάλος, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ένα κατά προσέγγιση μέγεθος για τον υπολογισμό της τιμής του p , οπότε χρησιμοποιείται η ισότητα 6:

$$X = \frac{41 - 28.010 \cdot \left(\frac{56}{47.027}\right)}{\sqrt{\frac{56 \cdot 28.010 \cdot 19.017}{(47.027)^2}}} = 2,08$$

Από τους πίνακες της τυπικής κανονικής κατανομής προκύπτει ότι η τιμή του X ίση με 2,08 αντιστοιχεί (σ' έναν έλεγχο σημαντικότητας διπλής κατεύθυνσης) σε τιμή του p ίση με 0,038. Επομένως, σε επίπεδο σημαντικότητας α ίσο με 0,05, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, ότι, δηλαδή, δεν υπάρχει σχέση μεταξύ έκθεσης και συχνότητας του νοσήματος. Τονίζεται η ποιοτική φύση της ανάλυσης των δεδομένων με βάση την τιμή του p .

Πίνακας 4. Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και πληθυσμο-χρόνος (ανθρώπο-έτη) παρακολούθησης για γυναίκες που έπασχαν από φυματίωση και είχαν εκτεθεί σε ακτινοβολία και για γυναίκες που έπασχαν από φυματίωση, αλλά είχαν εκτεθεί λιγότερες φορές σε ακτινοβολία.¹⁹

	Έκθεση στην ακτινοβολία		Σύνολο
	Ναι	Όχι	
Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού	41	15	56
Πληθυσμο-χρόνος (ανθρώπο-έτη)	28.010	19.017	47.027

6. ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Τα κυριότερα εμπειρικά μέτρα αποτελέσματος είναι (α) η διαφορά των μέτρων συχνότητας, (β) ο λόγος των μέτρων συχνότητας και (γ) ο συντελεστής της λογιστικής παλινδρόμησης (β).^{2,8,19}

Η διαφορά των μέτρων συχνότητας (rate difference) υπολογίζεται από τη σχέση ID_e-ID_o ,* όταν πρόκειται για διαφορά επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή IP_e-IP_o ,** όταν πρόκειται για διαφορά επιπτώσεων-ποσοστών.^{2,8,19} Εκφράζει το μέρος της συχνότητας του νοσήματος στους εκτεθειμένους που οφείλεται στην έκθεσή τους στον προσδιοριστή που μελετάται. Η διαφορά των μέτρων συχνότητας ονομάζεται και απόλυτο μέτρο αποτελέσματος (absolute effect measure), καθώς μετράει το απόλυτο αποτέλεσμα της έκθεσης.

Ο λόγος των μέτρων συχνότητας (rate ratio) υπολογίζεται από τη σχέση ID_e/ID_o , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-πυκνοτήτων, ή IP_e/IP_o , όταν πρόκειται για λόγο επιπτώσεων-ποσοστών. Ο λόγος αυτός εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η συχνότητα του νοσήματος στους εκτεθειμένους σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους. Είναι καθαρός αριθμός και λαμβάνει τιμές από 0 έως $+\infty$.

7. ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Οι αιτιακές μελέτες (αιτιογνωστικές μελέτες και προγνωστικές μελέτες παρέμβασης), που μετρούν το αποτέλεσμα (effect) μιας «έκθεσης» (exposure), συνίστανται στη σύγκριση δύο (εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων) ή και περισσότερων πληθυσμών. Στις μελέτες με κλειστούς πληθυσμούς (προγνωστικές μελέτες παρέμβασης), όταν όλα τα άτομα παρακολουθούνται για το ίδιο χρονικό διάστημα, λαμβάνονται εκτιμήσεις του αποτελέσματος από τη σύγκριση των επιπτώσεων-ποσοστών. Όταν τα άτομα παρακολουθούνται για διαφορετικό χρονικό διάστημα, λαμβάνονται εκτιμήσεις του αποτελέσματος από τη σύγκριση των επιπτώσεων-πυκνοτήτων. Τα δεδομένα επιπολασμού (prevalence) υπολογίζονται στις με-

* ID_e =Incidence density of exposed=Επίπτωση-πυκνότητα στους εκτεθειμένους, ID_o =Incidence density of non-exposed=Επίπτωση-πυκνότητα στους μη εκτεθειμένους.

** IP_e =Incidence proportion of exposed=Επίπτωση-ποσοστό στους εκτεθειμένους, IP_o =Incidence proportion of non-exposed=Επίπτωση-ποσοστό στους μη εκτεθειμένους.

λέτες επιτήρησης (survey studies)* και στις συγχρονικές μελέτες** (cross-sectional studies), που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική έρευνα, και αναλύονται όπως οι επιπτώσεις-ποσοστά, γιατί και ο επιπολασμός είναι ποσοστό. Παρομοίως, οι θνητότητες, που περιγράφονται επίσης ως «κίνδυνος θανάτου» των νοσούντων σε ορισμένο χρονικό διάστημα, αναλύονται όπως οι επιπτώσεις-ποσοστά.

7.1. Ακριβή διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος

Ο υπολογισμός των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ακριβείς είτε με κατά προσέγγιση μεθόδους. Οι κατά προσέγγιση μέθοδοι χρησιμοποιούνται για μελέτες με μεγάλο αριθμό δεδομένων, αλλά είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα ακριβές όριο για τον αριθμό των δεδομένων, πάνω από το οποίο θα μπορούσε να λεχθεί ότι οι κατά προσέγγιση μέθοδοι είναι ικανοποιητικές και κάτω από το οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακριβείς μέθοδοι. Πράγματι, ακόμη και όταν ο αριθμός των δεδομένων μιας μελέτης δεν είναι αρκετά μεγάλος, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σπάνια αλλάζει αν χρησιμοποιηθούν ακριβείς μέθοδοι, αντί των κατά προσέγγιση, για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης.

Οι ακριβείς μέθοδοι απαιτούν τη χρήση ιδιαίτερα πολύπλοκων μαθηματικών υπολογισμών και δεν κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν αναλυτικά. Στην πλειοψηφία, εξάλλου, των επιδημιολογικών μελετών χρησιμοποιούνται οι κατά προσέγγιση μέθοδοι, οπότε και το ενδιαφέρον στην παρούσα εργασία θα εστιαστεί σ' αυτές.

Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης με συχνότητες-ποσοστά (επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός). Στην περίπτωση αυτή, είναι δυνατόν να υπολογιστεί τόσο η διαφορά όσο και ο λόγος των μέτρων συχνότητας. Ο υπολογισμός του διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ)*** μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ακριβείς είτε με κατά προσέγγιση μεθόδους. Όταν το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι η διαφορά ή ο λόγος των μέτρων

συχνότητας, τότε για να εξαχθεί ένα ακριβές ΔΕ χρησιμοποιείται το στατιστικό μοντέλο της διπλής διωνυμικής κατανομής, το οποίο, ωστόσο, απαιτεί ιδιαίτερα πολύπλοκους μαθηματικούς υπολογισμούς.¹

Εάν, όμως, το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι ο λόγος των οττ, τότε το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται είναι εκείνο της υπεργεωμετρικής κατανομής. Το μοντέλο αυτό απαιτεί απλούστερους μαθηματικούς υπολογισμούς από εκείνο της διπλής διωνυμικής κατανομής, αλλά η εφαρμογή του απαιτεί οι τιμές στα «περιθωριακά» κελιά (M_1 , M_0 , N_1 και N_0) του πίνακα 1 να παραμένουν σταθερές.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο λόγος των οττ αποτελεί, απλά, εκτίμηση του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών. Ο υπολογισμός ενός ακριβούς ΔΕ για το λόγο των οττ δεν οδηγεί στη συναγωγή ενός ακριβούς ΔΕ και για το λόγο των επιπτώσεων-ποσοστών. Όσο μικρότερες είναι οι τιμές των επιπτώσεων-ποσοστών τόσο καλύτερη θεωρείται η προσέγγιση, οπότε, στην περίπτωση αυτή, ένα ακριβές ΔΕ για το λόγο των οττ μπορεί να θεωρηθεί ως ακριβές ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-ποσοστών.

Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης με επιπτώσεις-πυκνότητες. Στην περίπτωση αυτή, ο υπολογισμός ενός ακριβούς ΔΕ για τη διαφορά των επιπτώσεων-πυκνοτήτων είναι εξαιρετικά πολύπλοκος. Πάντως, το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται είναι εκείνο της διπλής κατανομής Poisson.¹

Ο υπολογισμός ενός ακριβούς ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων στηρίζεται στην εφαρμογή του μοντέλου της απλής διωνυμικής κατανομής.

7.2. Κατά προσέγγιση διαστήματα εμπιστοσύνης των μέτρων αποτελέσματος

Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης με συχνότητες-ποσοστά (επίπτωση-ποσοστό, επιπολασμός). Όπως προαναφέρθηκε, οι κατά προσέγγιση μέθοδοι χρησιμοποιούνται, κατά κανόνα, για τον υπολογισμό των ΔΕ των μέτρων αποτελέσματος. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, όταν το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι η διαφορά των επιπτώσεων-ποσοστών (incidence proportion difference, IPD), τότε χρησιμοποιείται το στατιστικό μοντέλο της διπλής διωνυμικής κατανομής. Τα δεδομένα μιας μελέτης στην οποία υπολογίζονται επιπτώσεις-ποσοστά απεικονίζονται στον πίνακα 1.¹

Το τυπικό (ή πιθανό) σφάλμα (standard error, SE) της διαφοράς των επιπτώσεων-ποσοστών υπολογίζεται ως εξής:

* Survey study: Μελέτη περιγραφική και συγκεκριμένη σε τόπο και χρόνο. Αποδίδεται με τον όρο «επιτήρηση». Ο πληθυσμός σε μια τέτοια μελέτη ονομάζεται πληθυσμός-στόχος (target population).²

** Cross sectional study: Συγχρονική μελέτη, της οποίας η «βάση μελέτης» (study base) είναι μια τομή του πληθυσμού (population-cross section).²

*** Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals) φέρονται επίσης, και ίσως ορθότερα, ως διαστηματικές εκτιμήσεις (interval estimations).

$$SE(IPD) = \sqrt{\frac{\alpha(N_1 - \alpha)}{N_1^3} + \frac{b(N_0 - b)}{N_0^3}}$$

Το 95% ΔΕ για τη διαφορά των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα.*

$$IPD_L, IPD_U = IPD \pm [1,96 \times SE(IPD)]$$

Όταν το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι ο λόγος των επιπτώσεων-ποσοστών (incidence proportion ratio, IPR), τότε απαιτείται ένας λογαριθμικός μετασχηματισμός, έτσι ώστε να εξαχθεί το απαιτούμενο ΔΕ. Στην περίπτωση αυτή, το τυπικό σφάλμα του νεπέρειου λογάριθμου του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών υπολογίζεται ως εξής:

$$SE[\ln(IPR)] = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{N_1} + \frac{1}{b} - \frac{1}{N_0}}$$

Το 95% ΔΕ για το νεπέρειο λογάριθμο του λόγου των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$\ln(IPR_L), \ln(IPR_U) = \ln(IPR) \pm [1,96 \times SE \ln(IPR)]$$

Το 95% ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-ποσοστών προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IPR_L, IPR_U = e^{\ln(IPR) \pm [1,96 \times SE \ln(IPR)]}$$

Υπολογισμός διαστημάτων εμπιστοσύνης με επιπτώσεις-πυκνότητες. Στην περίπτωση αυτή (πίν. 3), όταν το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι η διαφορά των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (incidence density difference, IDD), τότε χρησιμοποιείται το στατιστικό μοντέλο της διπλής κατανομής Poisson. Το τυπικό σφάλμα της διαφοράς των επιπτώσεων-πυκνοτήτων υπολογίζεται ως εξής:[†]

$$SE(IDD) = \sqrt{\frac{\alpha}{N_1^2} + \frac{b}{N_0^2}}$$

Το 95% ΔΕ προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IDD_L, IDD_U = IDD \pm [1,96 \times SE(IDD)]$$

Όταν το υπολογιζόμενο μέτρο αποτελέσματος είναι ο λόγος των επιπτώσεων-πυκνοτήτων (incidence density ratio, IDR), τότε απαιτείται ένας λογαριθμικός μετασχηματισμός για να υπολογιστεί το ΔΕ. Έτσι, το τυπικό σφάλμα του νεπέρειου λογάριθμου του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων υπολογίζεται ως εξής:

$$SE[\ln(IDR)] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b}}$$

Το 95% ΔΕ για το νεπέρειο λογάριθμο του λόγου των επιπτώσεων-πυκνοτήτων προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$\ln(IDR_L), \ln(IDR_U) = \ln(IDR) \pm [1,96 \times SE \ln(IDR)]$$

Το 95% ΔΕ για το λόγο των επιπτώσεων-πυκνοτήτων προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:

$$IDR_L, IDR_U = e^{\ln(IDR) \pm [1,96 \times SE \ln(IDR)]}$$

8. ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΜΕ ΟΙΟΝΕΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ

Τα αδρά δεδομένα μιας αιτιολογικής μελέτης με δευτερογενή ορισμό του πληθυσμού-πηγή απεικονίζονται στον πίνακα 5. Στις αιτιολογικές μελέτες με δευτερογενή ορισμό του πληθυσμού-πηγή, όπως κατά κανόνα συμβαίνει, ο μελετώμενος πληθυσμός (εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων) δεν μπορεί να διαμορφωθεί μέσα στον πληθυσμό-πηγή, αλλά θα πρέπει και αυτός να οριστεί με κριτήρια, όπως (α) τα χαρακτηριστικά του τομέα και (β) το ιστορικό έκθεσης στον προσδιοριστή που μελετάται. Ο μελετώμενος πληθυσμός στις περιπτώσεις αυτές, όπως ήδη τονίστηκε, είναι εγγενώς ανοικτός και επομένως τα συγκρινόμενα μέτρα συχνότητας (στους εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους) είναι επιπτώσεις-πυκνότητες. Επειδή είναι αδύνατη η διαπίστωση της κατανομής του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης στις δύο συγκρινόμενες κατηγορίες του προσδιοριστή, είναι ανάγκη να γίνει «δειγματοληψία»** του πληθυσμο-χρόνου και να ληφθούν προσωπο-στιγμές εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων. Επομένως, οι λόγοι $\frac{a}{c}$ και $\frac{b}{d}$ (πίν. 5) δεν είναι πραγματικές συχνότητες, αλλά οιοονεί συχνότητες (quasi rates). Ο λόγος όμως των δύο οιοονεί συχνότητων είναι ορθή εκτίμηση του λόγου των θεωρητικών επιπτώσεων-πυκνοτήτων. Οι οιοονεί συχνότητες $\frac{a}{c}$ και $\frac{b}{d}$ δεν είναι odds (δηλαδή, λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων), αφού ο πίνακας δεν είναι τετράπτυχος.

Πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι οι εμπειρικοί λόγοι $\frac{a}{c}$ και $\frac{b}{d}$ δεν είναι odds*** και δεν έχουν νόημα στις

** Ο όρος *δειγματοληψία* (sampling) στην προκειμένη περίπτωση δεν είναι ορθός, γιατί ο πληθυσμο-χρόνος συνίσταται από άπειρες προσωπο-στιγμές. Δειγματοληψία εφαρμόζεται σε πεπερασμένους πληθυσμούς. Πρόσφατα, για τη διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται ο δυσκολομετάφραστος όρος probing.

*** Το odds, ως πηλίκιο συμπληρωματικών πιθανοτήτων, είναι θεωρητικό και όχι εμπειρικό μέτρο συχνότητας και επομένως μπορεί να εκτιμηθεί, αλλά όχι να υπολογιστεί. Το ίδιο ισχύει και για τον κίνδυνο (risk), που είναι θεωρητικό μέτρο συχνότητας, δηλαδή είναι πιθανότητα.

* L: Low limit=Κατώτερο όριο
U: Upper limit=Ανώτερο όριο

Πίνακας 5. Απεικόνιση των αδρών δεδομένων μιας αιτιογνωστικής μελέτης.

	Κατηγορία προσδιοριστή		Σύνολο
	Ενδεικτική	Αναφοράς	
«Σειρά περιπτώσεων»*	a	b	M ₁
«Βασική σειρά»	c	d	M ₀

* Τονίζεται ότι η σειρά περιπτώσεων νοσήματος (case series, numerate series) δεν αποτελείται από άτομα, αλλά πρόκειται για μια σειρά περιπτώσεων και όχι ομάδα περιπτώσεων. Βασική σειρά (base series, denominate series) είναι μια σειρά προσωπο-στιγμών, η οποία προκύπτει από «δειγματοληψία» των άπειρων προσωπο-στιγμών που συνιστούν τον πληθυσμο-χρόνο παρακολούθησης του μελετώμενου πληθυσμού, που είναι εγγενώς ανοικτός.

επιδημιολογικές μελέτες. Δεν ενδιαφέρει το ποσοστό των πασχόντων ή και μη πασχόντων που είναι εκτεθειμένοι. Παρόλα αυτά, επειδή ο λόγος των οιοσύνεων

τύπων $\frac{a/c}{b/d}$ έχει την ίδια αριθμητική τιμή με το λόγο

$\frac{a/b}{c/d}$ ή με το πηλίκο των διαγωνίων γινομένων, δη-

μιουργείται η σύγκριση ως προς τις συγκρινόμενες συ-

χνότητες. Προκαλεί, επίσης, μεγάλη σύγκριση στην αιτιολογική έρευνα ο όρος μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» (case-control studies), επειδή (α) τα a και b δεν είναι ασθενείς (άτομα), αλλά σειρές περιπτώσεων νοσήματος, (β) τα c και d είναι προσωπο-στιγμές εκτεθειμένων και μη εκτε-

θειμένων και (γ) το σημαντικότερο, δεν συγκρίνονται τα a και b, δηλαδή οι ασθενείς, προς τα c και d, δηλαδή προς τους «μάρτυρες». Τα c και d αποτελούν τους παρονομαστές των οιοσύνεων $\frac{a}{c}$ και $\frac{b}{d}$.

Οι λόγοι $\frac{a}{c}$ και $\frac{b}{d}$ είναι οιοσύνεων επιπτώσεις-πυκνότητες (quasi-rate).¹² Οι παρονομαστές (c και d) προέρχονται από δειγματοληψία του πληθυσμο-χρόνου παρακολούθησης του υποκείμενου πληθυσμού, δηλαδή αποτελούν εκτίμηση των πραγματικών παρονομαστών που θα προέκυπταν με πλήρη απογραφή του πληθυσμο-χρόνου.

Ένα ακριβές ΔΕ, για το λόγο αυτόν, προκύπτει από την εφαρμογή του μοντέλου της υπεργεωμετρικής κατανομής. Όταν όμως υπολογίζεται κατά προσέγγιση ΔΕ, τότε απαιτείται ένας λογαριθμικός μετασχηματισμός, οπότε το τυπικό σφάλμα του νεπέριου λογάριθμου του λόγου των οιοσύνεων $\ln(OR)$ προκύπτει από την παρακάτω ισότητα:¹²

$$SE[\ln(OR)] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Το 95% ΔΕ για το νεπέριο λογάριθμο του λόγου των οιοσύνεων υπολογίζεται ως εξής:

$$\ln(OR_L), \ln(OR_U) = \ln(OR) \pm [1,96 \times SE \ln(OR)]$$

Το 95% ΔΕ για το λόγο των οιοσύνεων υπολογίζεται ως εξής:

$$OR_L, OR_U = e^{\ln(OR) \pm [1,96 \times SE \ln(OR)]}$$

ABSTRACT

Statistical models for epidemiological data analysis

P. GALANIS, L. SPAROS

Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(4):404–417

The simplest type of epidemiological analysis, which is based on crude data, applies when it is not necessary to take into account any factors beyond the exposure (or determinant) and the outcome of interest (e.g. disease onset). Although it is not unusual to see data presented solely in crude form, typically the researchers need first to explore more complicated analyses, using stratification or multivariate regression to evaluate the role of other factors. This review describes the statistical models used to analyze crude epidemiological data. Researchers pay more attention to statistical estimation than to statistical significance testing. This review concentrates on formulas for obtaining confidence intervals for measures of effect, although formulas for deriving p values are also included. The formulas presented here give only approximate results and are valid only for data sets with sufficiently large numbers. More accurate estimates can be obtained using what are called exact methods, but in this case calculations are more difficult than in approximate methods. It is difficult to determine a precise threshold of data above which it can be said that the approximate results are good enough and below which

exact calculations are needed. Fortunately, even for studies with modest numbers, the interpretation of results rarely changes when exact rather than approximate results are used to estimate confidence intervals.

Key words: Confidence interval, Measures of effect, Source population, Statistical model, Study population

Βιβλιογραφία

1. ROTHMAN KJ. *Modern epidemiology*. Little, Brown and Co, Boston, 1986:153–176
2. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002:130–134, 185–192
3. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004:14–24, 64–67, 72–81
4. ΑΗΛΒΟΜ Α, ΝΟΡΕΛΛ Σ. *Εισαγωγή στη σύγχρονη Επιδημιολογία* (ελληνική μετάφραση). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992:76–78, 137–143
5. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαστρωματική ανάλυση δεδομένων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:378–384
6. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Στατιστική αλληλεπίδραση και τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:137–147
7. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Βιολογική και στατιστική αλληλεπίδραση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:123–136
8. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μετα-επιδημιολογία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:11–13, 25–43
9. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Advanced data analysis. Course notes. Erasmus University Medical School, Rotterdam, The Netherlands, 1995
10. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998:253–256, 260, 261
11. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Η έννοια της νοσηρότητας. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2001, 18:303–311
12. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985:5–10, 48–68, 245–250
13. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Etiologic research. Needed revisions of concepts and principles. *Scand J Work Environ Health* 1999, 25:484–490
14. PAGANO M, GAUVREAU Κ. *Αρχές Βιοστατιστικής* (ελληνική μετάφραση). Εκδόσεις «ΕΛΛΗΝ», Αθήνα, 2000:148–151
15. ΚΑΗΝ ΗΑ, ΣΕΜΠΟΣ ΣΤ. *Statistical methods in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1989:51–52
16. STRIKE PW. *Statistical methods in laboratory medicine*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, 1991:67–69
17. DAWSON-SAUNDERS B, TRAPP RG. *Basic and clinical biostatistics*. Prentice-Hall International Inc, New Jersey, 1994:69
18. EVERITT BS. *The Cambridge dictionary of statistics in the medical sciences*. Cambridge University Press, Cambridge, 1995:181
19. BOICE JD, MONSON RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1977, 59:823–832
20. ROTHMAN KJ, FYLER DC, GOLDBLATT A, KREIDBERG MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979, 109:433–443

Corresponding author:

P. Galanis, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pgalanis@nurs.uoa.gr