



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΑΓΩΓΗ ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ ANNA

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΙΩΑΝΝΑ ΜΟΣΧΑΝΔΡΕΑ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2008

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΕΠΕΑΕΚ



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΣΥΓΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΑΓΩΓΗ ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ ANNA

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΙΩΑΝΝΑ ΜΟΣΧΑΝΔΡΕΑ

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση» και παρουσιάστηκε στην Τριμελή Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

1. ΜΟΣΧΑΝΔΡΕΑ ΙΩΑΝΝΑ
2. ΠΛΑΪΝΗΣ ΣΩΤΗΡΗΣ
3. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2008

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΕΠΕΑΕΚ



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΣΥΓΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ



Αφιερώνεται
στους γονείς μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
ABSTRACT	12
Κατάλογος Πινάκων	15
Κατάλογος Γραφημάτων	18
Ευχαριστίες	20

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 :

1. Εισαγωγή	22
1.1. Βιοστατιστική και οφθαλμολογία	22
1.2. Το πρόβλημα της ενδοατομικής συσχέτισης	23
1.3. Σκοπός και στόχοι της έρευνας	27
1.3.1. Σκοπός της έρευνας	27
1.3.2. Στόχοι της έρευνας	27

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 :

2. Μέθοδοι ανάλυσης ποσοτικών οφθαλμολογικών δεδομένων (Συνεχείς εκβάσεις)	29
2.1. Ανάλυση με χρήση ενός οφθαλμού από κάθε άτομο	29
2.2. Ανάλυση δεδομένων με παρατηρήσεις κατά ζεύγη	32
2.3. Ανάλυση με χρήση και των δύο οφθαλμών από κάθε άτομο	32
2.3.1. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης	33
2.3.1.1. Συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r)	33
2.3.1.2. Intraclass Correlation Coefficient (ICC)	33
2.3.2. Multilevel mixed effects models	36
2.3.2.1. Multilevel models : εισαγωγή	36
2.3.2.2. Unconditional means model	36

2.3.2.3. Conditional means model	38
2.3.3. Generalized estimating equations (G.E.E's)	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 :

3. Μέθοδοι ανάλυσης ποιοτικών οφθαλμολογικών δεδομένων (Διαδικές εκβάσεις)	46
3.1. Ανάλυση με χρήση ενός οφθαλμού από κάθε άτομο	46
3.2. Ανάλυση δεδομένων με παρατηρήσεις κατά ζεύγη	48
3.3. Ανάλυση με χρήση και των δύο οφθαλμών από κάθε άτομο	48
3.3.1. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης	48
3.3.1.1. Effective number of eyes per person	49
3.3.1.2. Intraclass Correlation Coefficient (ICC)	49
3.3.2. Ρυθμισμένος X^2 έλεγχος με εκτίμηση του πραγματικού αριθμού ματιών από κάθε άτομο (Μέθοδος Rosner B.)	50
3.3.3. Ρυθμισμένος X^2 έλεγχος (Μέθοδοι από Thompson JR και από Rosner και Milton)	53
3.3.4. Ρυθμισμένο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Μέθοδος Rosner B.)	54

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 :

4. Ανασκόπηση κλινικών μελετών του περιοδικού IOVS	59
4.1. Μεθοδολογία	59
4.1.1. Επιλογή ενός ματιού ανά άτομο	60
4.1.2. Επιλογή δύο ματιών ανά άτομο	60
4.1.3. Παρατηρήσεις κατά ζεύγη	62
4.2. Αποτελέσματα	63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 :

5. Σύγκριση των μεθόδων ανάλυσης ποσοτικών δεδομένων : Μελέτη των Οπτικών Προκλητών δυναμικών (Pattern VEP) και των μετρήσεων Ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφίας (ERG)70

5.1. Μεθοδολογία70

5.1.1. Ασθενείς70

5.1.2. Μετρήσεις71

5.1.3. Στατιστική ανάλυση72

5.2. Αποτελέσματα74

5.2.1. Περιγραφικά στοιχεία74

5.2.2. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης85

5.2.2.1. Συσχέτιση για τις μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIO})$ 80

5.2.2.2. Συσχέτιση για τις μετρήσεις ERGRATIO87

5.2.3. Σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών89

5.2.3.1. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIOOD})$ 89

5.2.3.2. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIOOS})$ 90

5.2.3.3. Μέση τιμή των δύο ματιών, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIOAVERAGE})$ 91

5.2.3.4. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIO})$ 92

5.2.3.5. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIOC})$ 93

5.2.3.6. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις ERGRATIOOD94

5.2.3.7. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις ERGRATIOOS95

5.2.3.8. Μέση τιμή των δύο ματιών, μετρήσεις ERGRATIOAVERAGE96

5.2.3.9. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις ERGRATIO.....97

5.2.3.10. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις ERGRATIOC98

5.2.4. Σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μεθόδων προσέγγισης100

5.2.4.1. Σύγκριση των μεθόδων για τις μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIO})$	100
5.2.4.2. Σύγκριση των μεθόδων για τις μετρήσεις ERGRATIO	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 :

6. Σύγκριση των μεθόδων ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων : Ύπαρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας σε παιδιά στην Κρήτη και στην Βουλγαρία	106
6.1. Μεθοδολογία	106
6.1.1. Μαθητές	106
6.1.2. Μετρήσεις	106
6.1.3. Στατιστική ανάλυση	107
6.2. Αποτελέσματα	109
6.2.1. Περιγραφικά στοιχεία	109
6.2.2. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης	110
6.2.3. Σύγκριση των ποσοστών μειωμένης οπτικής οξύτητας σε Κρήτη και Βουλγαρία	111
6.2.3.1. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις M.O.O.O.D	111
6.2.3.2. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις M.O.O.O.S	112
6.2.3.3. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις M.O.O.	113
6.2.3.4. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις M.O.O.C	114
6.2.4. Σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μεθόδων προσέγγισης	116

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 :

7. Συζήτηση	117
-------------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 :

8. Συμπεράσματα	124
-----------------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 :

9. Βιβλιογραφία126

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 :

10. Παράρτημα : Το syntax στο SPSS 15.0 για τη σύγκριση των αποκρίσεων των τριών ομάδων εξεταζομένων με «Mixed model» ανάλυση134

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΑΓΩΓΗ ΜΕ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ :

Το κάθε άτομο που λαμβάνει μέρος σε μία οφθαλμολογική μελέτη συνήθως συνεισφέρει πληροφορίες από το κάθε του μάτι, και οι μετρήσεις από τους δύο οφθαλμούς συνήθως σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό. Σκοπός της μελέτης ήταν να γίνει σύνοψη των αναλυτικών προσεγγίσεων των οφθαλμολογικών δεδομένων και των κατάλληλων στατιστικών τεχνικών για μελέτες με συνεχείς και δυαδικές οφθαλμικές μετρήσεις. Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι διάφορες προσεγγίσεις με ανάλυση πραγματικών συνεχών και δυαδικών εκβάσεων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ :

Αρχικά έγινε ανασκόπηση των 78 κλινικών μελετών που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS) το πρώτο τρίμηνο του 2007 ώστε να καταγραφούν οι αναλυτικές προσεγγίσεις ανάλογα με το σχεδιασμό της μελέτης και την έκβαση. Από αυτές τις δημοσιεύσεις, έγινε εκτίμηση κατά πόσον σε κάθε περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η πιο κατάλληλη στατιστική προσέγγιση. Έπειτα έγινε σύνοψη των κατάλληλων μεθόδων ανάλογα με το σχεδιασμό της μελέτης, τη μονάδα μέτρησης και το είδος της μεταβλητής.

Τέλος, για τη πρακτική εφαρμογή, χρησιμοποιήθηκαν πραγματικά στοιχεία από δύο μελέτες με συνεχή και δυαδικά δεδομένα αντίστοιχα, με σχετιζόμενες και ανεξάρτητες παρατηρήσεις μεταξύ των οφθαλμολογικών μετρήσεων ώστε να ερευνηθούν οι διάφοροι τρόποι προσέγγισης και να συγκριθούν τα αποτελέσματα. Η ανάλυση των συνεχών εκβάσεων περιλάμβανε δεδομένα από Οπτικά Προκλητά δυναμικά (Pattern VEP) με πληροφορίες από 28 δεξιούς και 35 αριστερούς οφθαλμούς (63 οφθαλμοί) και μετρήσεις Ηλεκτρο-αμφιβληστροειδογραφίας (Pattern ERG), με πληροφορίες από 30 δεξιούς και 37 αριστερούς οφθαλμούς (67 οφθαλμοί). Η ανάλυση των δυαδικών

δεδομένων περιλάμβανε δεδομένα μειωμένης οπτικής οξύτητας από μαθητές της Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, με 301 Έλληνες μαθητές (602 οφθαλμοί) και 161 μαθητές (322 οφθαλμοί) με καταγωγή από τη Βουλγαρία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ :

Η χρήση και των δύο ματιών για την ανάλυση είναι συνέπεια του σχεδιασμού της μελέτης (διόφθαλμη διάγνωση, μελέτη έκβασης στο άτομο, παρατηρήσεις κατά ζεύγη), σε ποσοστό 12,8% των μελετών. Στις μελέτες όπου δεν απαιτείται η χρήση και των δύο ματιών (77,6%), οι πλείστοι ερευνητές επιλέγουν τη χρήση ενός μόνο ματιού (79,5%) και μόνο το 20,5% επιλέγουν και τα δύο μάτια για την ανάλυση. Η ανάλυση με τη χρήση και των δύο ματιών σπάνια λαμβάνει υπόψη την ενδοατομική συσχέτιση (13,3%). Ένα ποσοστό 9,6% των αναλύσεων εφαρμόζει ποιοτικές αναλύσεις ή οι ερευνητές δεν αναφέρουν ποιά προσέγγιση έχουν επιλέξει.

Η ανάλυση των ποσοτικών δεδομένων περιλάμβανε μικρό δείγμα παρατηρήσεων και σημαντικές απώλειες δεδομένων. Εκτιμήθηκε ότι υπάρχει ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση ανάμεσα στις μετρήσεις VEPRATIO του δεξιού και αριστερού οφθαλμού (ICC=67%) και μικρή ενδοατομική συσχέτιση στις μετρήσεις ERGRATIO (ICC=29%). Βρέθηκε ότι η χρήση των μετρήσεων από τον κάθε οφθαλμό χωριστά, οδήγησε σε διαφορετικές τιμές του Pvalue και τελικά σε αντίθετα συμπεράσματα, όσον αφορά την ύπαρξη ή όχι διαφοράς τιμών μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών. Τα δεδομένα μειωμένης οπτικής οξύτητας παρουσίασαν ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση (ICC=0,7062 και Effective number of eyes = \hat{e} =1,17). Η ανάλυση τόσο των ποσοτικών όσο και των ποιοτικών δεδομένων με χρήση και των δύο οφθαλμών μαζί, οδήγησε σε πολύ μικρότερες τιμές του Pvalue από ότι με τη μέθοδο που λαμβάνει υπόψη τη αλληλοσυσχέτιση μεταξύ οφθαλμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ :

Φαίνεται ότι στις περισσότερες οφθαλμολογικές μελέτες οι ερευνητές επιλέγουν τη χρήση ενός μόνο οφθαλμού. Όταν επιλέγεται αυτή η προσέγγιση, χρειάζεται να

υπάρχει δείγμα με ικανοποιητικό μέγεθος και να γίνεται ξεχωριστή ανάλυση δεξιού και αριστερού οφθαλμού, ανεξαρτήτως της δομής συσχέτισης, ώστε να αποδεικνύεται η ομοιότητα των αποτελεσμάτων. Η ανάλυση με τη χρήση του μέσου όρου, αποτελεί αποτελεσματική προσέγγιση, αρκεί να μην υπάρχουν ελλιπή δεδομένα και ο αριθμός των παρατηρήσεων να είναι ικανοποιητικός. Σε περιπτώσεις όπου το δείγμα είναι μικρό, η ανάλυση με χρήση και των δύο ματιών είναι περισσότερο αποδοτική. Είναι απαραίτητο όμως, να εκτιμηθεί η ενδοατομική συσχέτιση πριν από την επιλογή της μεθόδου ανάλυσης. Στην περίπτωση όπου παρατηρηθεί να υπάρχει συσχέτιση, χρειάζονται μέθοδοι που να συνυπολογίζουν αυτό το ενδεχόμενο ώστε να αποφευχθούν οι μικρότερες εκτιμήσεις του πραγματικού Pvalue και η αύξηση στην πιθανότητα του σφάλματος τύπου I (απόρριψη της H_0 όταν αυτή είναι αληθής).

STATISTICAL INFERENCE IN OPHTHALMOLOGICAL DATA

ABSTRACT

INTRODUCTION :

Every participant in ophthalmological studies usually contributes two eyes in analysis and the measurements from both eyes are usually highly correlated. The aim of the study was to provide a summary of appropriate statistical techniques, for a variety of continuous and binary ophthalmic measurements. Also to compare different approaches using analysis of continuous and discrete outcomes.

METHODOLOGY :

A review of 78 articles, published in Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS) has been set out during the first trimester of 2007, in order to indicate the analytical approaches. The main objective was to examine if the authors of these publications have used the most appropriate statistical approach. A sum up of the appropriate methods has been made, based on the case study, the measurement and the type of the variable.

Finally, in order to achieve the practical implementation, real data were deduced out of two studies, continuous and binary data respectively, based on dependent and independent observations among ophthalmological measurements, investigating the different types of approaches and to compare the results. Specifically, the analysis of continuous outcomes concluded measurements of Pattern VEP with data from 28 right and 35 left eyes (63 eyes) and measurements of Pattern ERG with data of 30 right and 37 left eyes (67 eyes). The analysis of binary data included visual acuity data from high school students (301 Greek students (602 eyes) and 161 students (322 eyes) from Bulgaria.

RESULTS :

The use of two eyes in analysis is due to the design of the study (binocular diagnosis, outcome variable on individual, paired data) in 12,8% of the cases. In studies where it is not necessary to use both eyes for the analysis (77,6%), most researchers prefer to examine only one eye per person (79,5%) for the statistical analysis, while the studies using data from both eyes (20,5%) rarely take account of inter-eye correlation (13,3%). In 9,6% of the cases the analysis is qualitative - not statistical analysis - or the researchers do not explain the analytical approach.

The analysis of quantitative data included small sample of observations and missing data. The correlation between the two eyes was found to be strong for VEPRATIO measurements (ICC=67%) and small for ERGRATIO measurements (ICC=29%). The use of right and left eyes separately, showed that the estimation of the Pvalue was different and thus, led to opposite results about the differences among the groups. Visual acuity data had strong inter-eye correlation (ICC=0,7062 and Effective number of eyes = \hat{e} =1,17). The analysis of both quantitative and qualitative data which concluded data from both eyes without regard on correlation, led to underestimation of the Pvalue in comparison to the method which takes into account the intraclass correlation.

CONCLUSIONS :

It seems, that in most ophthalmological studies the researchers prefer to use only one eye for the analysis. When a selection of only one eye per person is made, the sample must be large and it is more appropriate to analyze right and left eyes separately. In cases where the analysis uses the averaging results, the analysis is valid as long as there is an appropriate number of observations and there is no missing information. When the sample is small, the use of two eyes is more effective. Furthermore, it is important to estimate the intraclass correlation before the choice of the analysis is made, in order to avoid the incorrect analysis. When the analysis includes data from two eyes per person and there is a correlation between eyes, specialized techniques must be used which will take into account the inter-eye

correlation and avoid the underestimation of the real Pvalue or the probability of the Type I error (rejection of H_0 when it is real).

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από ένα μάτι από κάθε άτομο	31
Πίνακας 2 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από παρατηρήσεις κατά ζεύγη των δύο ματιών του ίδιου ατόμου	32
Πίνακας 3 : Ανάλυση διακύμανσης υπό το μοντέλο ενδοατομικής εξαρτησίας (One way random effects ANOVA)	34
Πίνακας 4 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από δύο μάτια από κάθε άτομο	45
Πίνακας 5 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από ένα μάτι από κάθε άτομο	47
Πίνακας 6 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από παρατηρήσεις κατά ζεύγη των δύο ματιών του ίδιου ατόμου	48
Πίνακας 7 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από δύο μάτια από κάθε άτομο	57
Πίνακας 8 : Οι επικρατέστερες στατιστικές προσεγγίσεις που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό IOVS (Investigative Ophthalmology and Visual Science) το διάστημα 1/1/2007-31/3/2007	67
Πίνακας 9 : Μετρήσεις VEPRATIOOD και VEPRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός και αριστερός οφθαλμός)	75
Πίνακας 10 : Μετρήσεις VEPRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων δεξιού και αριστερού οφθαλμού)	76
Πίνακας 11 : Μετρήσεις VEPRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί)	76
Πίνακας 12 : Μετρήσεις ERGRATIOOD και ERGARATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός και Αριστερός οφθαλμός)	77
Πίνακας 13 : Μετρήσεις ERGRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων δεξιού και αριστερού οφθαλμού)	77

Πίνακας 14 : Μετρήσεις ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί)	78
Πίνακας 15 : Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIOC})$ με «Variance Components» και με το «Unconditional means model» χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ομάδες	86
Πίνακας 16 : Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης των μετρήσεων ERGRATIOC με «Variance Components» και με το «Unconditional means model» χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ομάδες	88
Πίνακας 17 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOOD (Δεξιός οφθαλμός) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova	89
Πίνακας 18 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOOS (Αριστερός οφθαλμός) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD	90
Πίνακας 19 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOAVERAGE (Μέσος όρος VEPRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD	91
Πίνακας 20 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIO (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD	92
Πίνακας 21 : Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIOC})$ που εξηγείται από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων, με εφαρμογή του «Conditional means model»	93
Πίνακας 22 : Σύγκριση των αποκρίσεων των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIOC})$ των τριών ομάδων εξεταζομένων με το « Mixed Model» (Conditional means model)	94
Πίνακας 23 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOOD (Δεξιός οφθαλμός) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Walis	95
Πίνακας 24 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOOS (Αριστερός οφθαλμός) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Walis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test	95

Πίνακας 25 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOAVERAGE (Μέσος όρος ERGRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test**96**

Πίνακας 26 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIO (Μέσος όρος ERGRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test**97**

Πίνακας 27 : Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων ERGRATIOC που εξηγείται από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων, με εφαρμογή του «Conditional means model»**98**

Πίνακας 28 : Σύγκριση των αποκρίσεων των μετρήσεων ERGRATIOC των τριών ομάδων εξεταζομένων με το « Mixed Model» (Conditional means model)**99**

Πίνακας 29 : Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων ln(VEPRATIO) στις τρεις ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις**100**

Πίνακας 30: Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις**103**

Πίνακας 31 : Συνοπτικός πίνακας των μετρήσεων M.O.O. με τρεις προσεγγίσεις ανάλυσης (Δεδομένα δεξιού οφθαλμού, Δεδομένα αριστερού οφθαλμού και συνδυασμός των δεδομένων των δύο ματιών)**109**

Πίνακας 32 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης M.O.O. με χρήση των δεδομένων M.O.O.OD (Δεξιός οφθαλμός) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου**111**

Πίνακας 33 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης M.O.O. με χρήση των δεδομένων M.O.O.OS (Αριστερός οφθαλμός) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου**112**

Πίνακας 34 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης M.O.O. με χρήση των δεδομένων M.O.O. (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου**113**

Πίνακας 35 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης Μ.Ο.Ο. με χρήση των δεδομένων Μ.Ο.Ο.С (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου**114**

Πίνακας 36 : Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων Μ.Ο.Ο. στις δύο ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις**116**

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1: Αμφίπλευρη συμμετρία στις μετρήσεις του διαθλαστικού σφάλματος**23**

Γράφημα 2: Αμφίπλευρη συμμετρία στις εκτροπές ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό**24**

Γράφημα 3 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEPRATIOOD στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός)**78**

Γράφημα 4 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEPRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός)**79**

Γράφημα 5 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEPRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων VEPRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού)**79**

Γράφημα 6 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEPPATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα VEPRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί)**80**

Γράφημα 7 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων ERGRATIOOD στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός)**80**

Γράφημα 8 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων ERGRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός)**81**

Γράφημα 9 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων ERGRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων ERGRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού)	81
Γράφημα 10 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα ERGRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί)	82
Γράφημα 11 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOOD στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός)	82
Γράφημα 12 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός)	83
Γράφημα 13 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων VEPRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού)	83
Γράφημα 14 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα VEPRATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί)	84
Γράφημα 15 : Απεικόνιση της σχέσης των μετρήσεων VEPRATIO ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό των τριών ομάδων εξεταζομένων	85
Γράφημα 16 : Απεικόνιση της σχέσης των μετρήσεων ERGRATIO ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό των τριών ομάδων εξεταζομένων	87

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας Ιωάννας Μοσχανδρέα. Η μελέτη αυτή αφορά τις κατάλληλες στατιστικές προσεγγίσεις και τεχνικές ανάλυσης που πρέπει να εφαρμόζονται στα οφθαλμολογικά δεδομένα ώστε να αποφεύγονται οι άκυρες στατιστικές αναλύσεις.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα. Ιωάννα Μοσχανδρέα για τη πολύτιμη βοήθεια και συνεχή υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας. Θέλω να εκφράσω το θαυμασμό και την εκτίμηση που τρέφω προς το πρόσωπό της. Είναι ένας αξιόλογος άνθρωπος και εξαιρετικός επιστήμονας.

Επίσης ευχαριστώ τον κ. Σωτήρη Πλαϊνή ο οποίος προσέφερε τα δεδομένα για την επίτευξη της στατιστικής ανάλυσης των Κεφαλαίων 5 και 6.

Η εργασία αυτή είναι εξαιρετικά αφιερωμένη σε όλους όσους ασχολούνται με αυτό το αξιόλογο και ευρύ επιστημονικό πεδίο.

Άννα Καρακώστα

Ηράκλειο 2008

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

1.1. Βιοστατιστική και οφθαλμολογία

Όλες σχεδόν οι επιστήμες, έχουν ανάγκη τη χρήση στατιστικών μεθόδων για την διεκπεραίωση της έρευνας. Ιδιαίτερα στις επιστήμες υγείας, η εφαρμογή της στατιστικής στον σχεδιασμό και την ανάλυση των κλινικών δοκιμών αποτελεί ουσιώδες συστατικό.

Ο όρος «Βιοστατιστική» χρησιμοποιείται από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα και αναφέρεται στην εστίαση και εφαρμογή της στατιστικής σε προβλήματα ανάλυσης δεδομένων στις επιστήμες υγείας και τις βιολογικές επιστήμες.

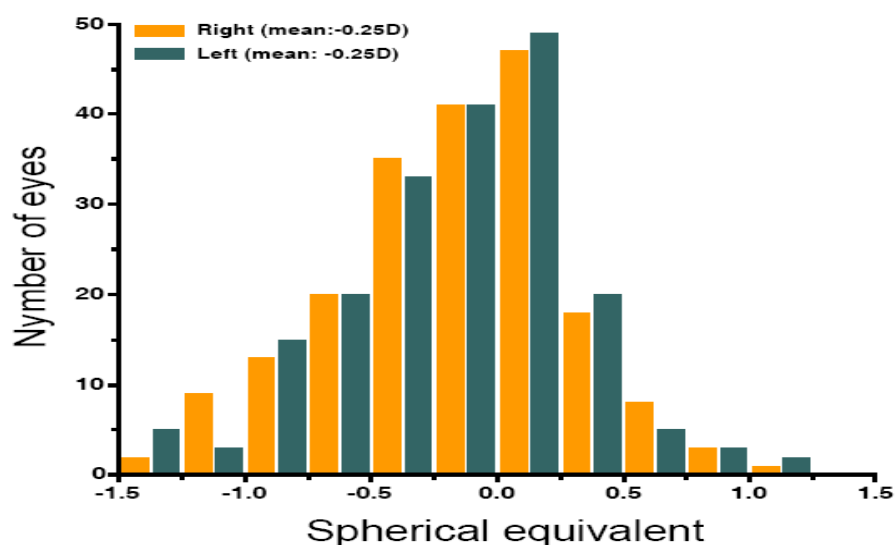
Ραγδαία είναι και η ανάπτυξη του πεδίου αυτού στην οφθαλμολογία. Στο κέντρο του ενδιαφέροντος είναι η χρήση της Βιοστατιστικής για την ανάλυση των οφθαλμολογικών δεδομένων σε κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα ανταγωνιστικών θεραπειών για μία συγκεκριμένη οφθαλμική πάθηση.

Οι κλινικές ή επιδημιολογικές οφθαλμολογικές μελέτες στηρίζονται στη συλλογή των δεδομένων από την εξέταση και παρατήρηση των οφθαλμών. Σε αντίθεση με τις άλλες μελέτες, οι οφθαλμολογικές έρευνες συνήθως εξετάζουν και τα δύο μάτια των ασθενών. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα χαρακτηριστικά του οφθαλμού παρόλο που διαφέρουν ανάμεσα στα άτομα, εντούτοις είναι πολύ συχνά όμοια στα μάτια του ίδιου ατόμου.^{1,2,3} Όταν συμβαίνει αυτό το ενδεχόμενο, παραβιάζεται η υπόθεση των συνηθισμένων στατιστικών τεχνικών (έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα, X^2 έλεγχος του Pearson, ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης και πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση του Cox) της ανεξαρτησίας των δειγμάτων των ατόμων. Είναι εύλογο το ερώτημα που τίθεται κατά την ανάλυση, αν πρέπει να χρησιμοποιείται το ένα μάτι από κάθε άτομο ή και τα δύο και ποιες στατιστικές μέθοδοι θα εφαρμοστούν.^{2,4-6}

1.2. Το πρόβλημα της ενδοατομικής συσχέτισης

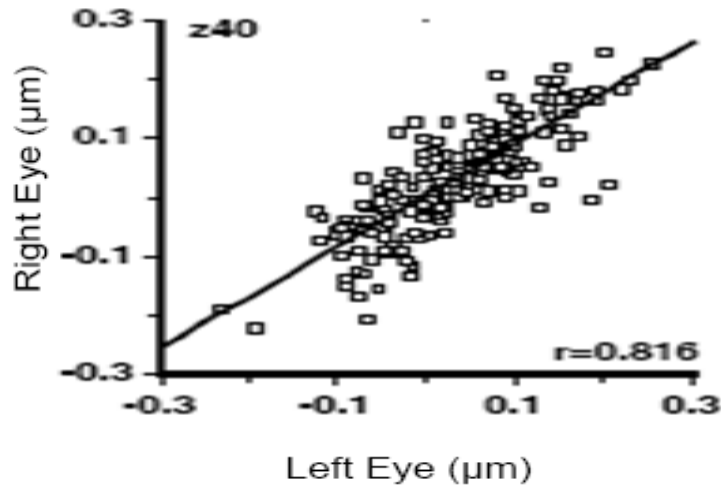
Η έρευνα των οφθαλμολογικών δεδομένων, περιλαμβάνει συλλογή και ανάλυση των πληροφοριών που προέρχονται από τους οφθαλμούς. Σε κάποιες περιπτώσεις η έρευνα είναι ατελής, είτε γιατί οι ασθενείς αρνούνται να ολοκληρώσουν την έρευνα, είτε γιατί τα δεδομένα από το ένα μάτι δεν είναι διαθέσιμα για κάποιους λόγους. Σε ορισμένες περιπτώσεις συλλέγεται πληροφορία και από τα δύο μάτια ενός ατόμου, ενώ σε κάποιες άλλες λαμβάνονται δεδομένα μόνο από τον ένα οφθαλμό.

Όταν υπάρχουν παρατηρήσεις και από τους δύο οφθαλμούς του ίδιου ατόμου, εμφανίζεται συχνά να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα ζευγάρια ματιών. Λόγω περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, οι μετρήσεις που λαμβάνονται από τα δύο μάτια, μοιάζουν πολύ μεταξύ τους και σχετίζονται θετικά, με αποτέλεσμα, οι πληροφορίες της έρευνας για τον αριστερό οφθαλμό να δίνουν όμοια αποτελέσματα με τον δεξιό οφθαλμό του ίδιου ατόμου (αλλά διαφορετικό αποτέλεσμα από τον δεξιό οφθαλμό ενός άλλου ατόμου). Τέτοια παραδείγματα είναι οι μετρήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης, η οπτική οξύτητα, το διαθλαστικό σφάλμα, οι εκτροπές. Ένας δεξιός μυωπικός/υπερμετρωπικός οφθαλμός συνεπάγεται ένα αριστερό επίσης μυωπικό/υπερμετρωπικό μάτι (γράφημα 1).



Γράφημα 1: Αμφίπλευρη συμμετρία στις μετρήσεις του διαθλαστικού σφάλματος.
(Plainis et al⁷)

Οι εκτροπές, εμφανίζουν επίσης αμφίπλευρη συμμετρία ανάμεσα στους δύο οφθαλμούς. Η κύρια σφαιρική εκτροπή, Z_4^0 , έχει το μεγαλύτερο συντελεστή συσχέτισης ($r=0,816$) (γράφημα 2).



Γράφημα 2: Αμφίπλευρη συμμετρία στις εκτροπές ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό. (Plainis et al⁷)

Στη περίπτωση όπου υπάρχει τέλεια συσχέτιση μεταξύ των οφθαλμών (perfect correlation), αν εμφανιστεί μία οφθαλμική πάθηση στον ένα οφθαλμό, αυξάνεται και ο κίνδυνος να παρατηρηθεί το περιστατικό αυτό και στους δύο οφθαλμούς.^{8,9} Ο βαθμός με τον οποίο οι πληροφορίες του ενός οφθαλμού θα προβλέψουν τη πιθανότητα να συμβαίνει το ίδιο και στον άλλο οφθαλμό, ποικίλλει ανάλογα με τις παθήσεις. Κάποιες παθήσεις λαμβάνουν χώρα μόνο στον ένα οφθαλμό (συνήθως όταν η πάθηση είναι σπάνια). Για παράδειγμα ο τραυματισμός του οφθαλμού, το μελάνωμα του χοριοειδή, ο έρπης του κερατοειδή, η οπτική νευρίτιδα και η αμβλυωπία, συνήθως προσβάλλουν μόνο τον ένα οφθαλμό. Κάποιες άλλες εμφανίζονται κυρίως και στους δύο οφθαλμούς, όπως η οπτική βλάβη, η βλεφαρίτιδα και χρόνιες παθήσεις όπως το γλαύκωμα, η διαβητική αμφιβληστροπάθεια, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και ο καταρράκτης. Πολύ συχνά, στις αμφίπλευρες παθήσεις, οι πληροφορίες για τον δεξιό οφθαλμό προβλέπουν σχεδόν τέλεια τον αριστερό οφθαλμό (fellow eye). Η παρουσία της πάθησης στο ένα μάτι σχετίζεται ισχυρά με την πάθηση στο άλλο μάτι. Σε αυτή την περίπτωση έχει μεγάλη σημασία να είναι γνωστή η συσχέτιση μεταξύ των δύο οφθαλμών του ίδιου ατόμου ώστε να προληφθεί η απώλεια της όρασης.

Εκτός αυτού, όταν γίνονται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εντός ατόμων, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα οι συνηθισμένες στατιστικές τεχνικές που υποθέτουν ανεξαρτησία των παρατηρήσεων να μην ευσταθούν, αφού οι παρατηρήσεις εντός των ατόμων τείνουν να σχετίζονται η μία με την άλλη. Έτσι, δύο τυχαίες παρατηρήσεις από ένα άτομο θα μοιάζουν πολύ περισσότερο από ότι δύο τυχαίες παρατηρήσεις από ένα άλλο άτομο. Αυτό συνεπάγεται ότι, στη περίπτωση όπου η έρευνα δεν εστιάζεται στην πρόοδο της πάθησης, η ύπαρξη θετικής συσχέτισης ανάμεσα στα ζευγάρια ματιών, θα σημαίνει αυτόματα ότι τα δύο μάτια ενός μόνο ατόμου (επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις στο ίδιο άτομο) δεν περιέχουν τόση πληροφορία όσο δύο μάτια, το κάθε ένα από διαφορετικό άτομο. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από δύο μάτια N ατόμων, είναι ισοδύναμα σε ισχύ με δεδομένα από ένα μάτι από λιγότερο από $2N$ άτομα. Στην ακραία περίπτωση όπου η συσχέτιση είναι ίση με ένα (perfect correlation), είναι απόδειξη ότι το δεύτερο μάτι του ατόμου δεν συνεισφέρει καθόλου πληροφορία, οπότε είναι προφανές ότι το δεύτερο μάτι δεν χρειάζεται να συμπεριληφθεί στην ανάλυση.^{1,6,10}

Εάν οι στατιστικές αναλύσεις, παραβλέψουν ή δεν λάβουν υπόψη τη συσχέτιση, τότε πιθανολογείται να υπάρχουν σφάλματα στα αποτελέσματα, με λανθασμένα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals) και θα εκτιμηθούν μικρότερες οι τυπικές αποκλίσεις (standard deviations) και τα τυπικά σφάλματα (standard errors). Η κύρια συνέπεια θα είναι η υπερεκτίμηση της ακρίβειας των στατιστικών υπολογισμών και της στατιστικής σημαντικότητας από ότι είναι στην πραγματικότητα, οδηγώντας εν τέλει σε άκυρες στατιστικές αναλύσεις.^{1,9,11-13}

Η συσχέτιση οδηγεί σε απώλεια πληροφορίας όταν γίνονται επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις στο ίδιο άτομο αντί σε ένα μάτι από διαφορετικά άτομα. Παρόλα αυτά, όταν το ενδιαφέρον βρίσκεται στην αλλαγή της απόκρισης κάτω από διαφορετικές συνθήκες (ή στην αλλαγή στο χρόνο), τότε η συσχέτιση θα οδηγήσει σε επιπρόσθετη πληροφορία. Οι αλλαγές εντός ατόμων θα δίνουν τεράστια πληροφορία αφού θα ελαχιστοποιούν τα παραπλανητικά συμπεράσματα λόγω μεταβλητότητας ανάμεσα στα άτομα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, εάν αγνοηθεί η συσχετιζόμενη δομή, θα χαθεί σημαντική πληροφορία και θα μειωθεί η ισχύς και εγκυρότητα της ανάλυσης,

οδηγώντας σε μεγαλύτερα τυπικά σφάλματα. Επομένως, είναι ξεκάθαρο ότι ανεξάρτητα από το είδος της μελέτης, αν αγνοηθεί η συσχέτιση το αποτέλεσμα της ανάλυσης μπορεί να είναι παραπλανητικό.⁶

Το πρόβλημα που καλείται να αντιμετωπίσει η οφθαλμολογική έρευνα, εμφανίζεται στην ανάλυση, όπου οι ερευνητές καλούνται να επιλέξουν εάν θα αναλύσουν τις παρατηρήσεις που προέρχονται από τον ένα ή και τους δύο οφθαλμούς.^{1-5,14} Οι Murdoch κá,¹⁵ επισήμαναν ότι η μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης θα έπρεπε να εξαρτάται από την ερώτηση που θα απαντηθεί (εάν οι παρατηρήσεις σχετίζονται με τον οφθαλμό ή το άτομο), τις πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί (εάν έχουν συλλεχθεί δεδομένα από ένα μάτι ανά άτομο, ή και τα δύο, ή αν από κάποιους έχουν συλλεχθεί πληροφορίες από τον ένα οφθαλμό και από κάποιους άλλους όχι) και την κατάσταση η οποία μελετείται (μονόπλευρη ή αμφίπλευρη πάθηση). Είναι κανόνας, η επιλογή της στατιστικής ανάλυσης να βασίζεται πάνω στη παρατήρηση της συσχέτισης των δύο οφθαλμών ώστε να αποφευχθεί η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης, H_0 , όταν αυτή είναι αληθής (σφάλμα «Τύπου I»). Αυτή η προσέγγιση απαιτεί τον υπολογισμό της συσχέτισης και τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης ότι η συσχέτιση είναι μηδέν. Επιτρέπεται να υποτεθεί έλλειψη συσχέτισης ματιών μόνο όταν υπάρχει στατιστική απόδειξη ότι η συσχέτιση είναι μηδέν.^{1,9}

Η συσχέτιση ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό του ίδιου ατόμου, ονομάζεται «intraclass correlation» ή «intraperson correlation» και μπορεί να εκτιμηθεί από το συντελεστή συσχέτισης ρ (intraclass correlation coefficient) ή αλλιώς ICC. Οι συσχετιζόμενες παρατηρήσεις (correlated observations), συχνά ονομάζονται «clustered data» (δεδομένα σε συστάδες). Περισσότερες λεπτομέρειες για την εκτίμηση του ICC δίνονται σε επόμενους παραγράφους.

1.3. Σκοπός και στόχοι της έρευνας

1.3.1. Σκοπός της έρευνας :

Η παρούσα εργασία συνοψίζει τις κατάλληλες στατιστικές τεχνικές για μελέτες των οφθαλμολογικών δεδομένων, με συνεχείς και δυαδικές μετρήσεις στους οφθαλμούς. Γίνεται σύγκριση των διαφόρων προσεγγίσεων με την ανάλυση πραγματικών συνεχών και δυαδικών εκβάσεων, όταν χρησιμοποιείται ως μονάδα ανάλυσης το μάτι.

1.3.2. Στόχοι της έρευνας :

- I. Να περιγραφούν οι κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι ανάλογα με το σχεδιασμό, τη προσέγγιση της μελέτης και το είδος των μεταβλητών της έκβασης. Να προταθούν κατάλληλες μέθοδοι για την ανάλυση των αλληλοσυσχετιζόμενων οφθαλμολογικών δεδομένων.
- II. Να γίνει καταγραφή των αναλυτικών προσεγγίσεων που επικρατούν στην οφθαλμολογική έρευνα και σύνοψη των ποσοστών των οφθαλμολογικών μελετών, όπου η ανάλυση χρησιμοποιεί τις αποκρίσεις από το ένα ή και τα δύο μάτια των εξεταζομένων (ως ανεξάρτητες ή ως εξαρτημένες παρατηρήσεις).
- III. Να γίνει σύγκριση των διαφόρων τρόπων προσέγγισης, με την ανάλυση πραγματικών σχετιζόμενων και ανεξάρτητων παρατηρήσεων των οφθαλμολογικών μετρήσεων.

Η διάρθρωση της μεταπτυχιακής έρευνας είναι η ακόλουθη :

Στα **Κεφάλαια 2 και 3**, γίνεται μία σύνοψη των κατάλληλων στατιστικών τεχνικών που πρέπει να χρησιμοποιούνται για συνεχή και δυαδικά δεδομένα αντίστοιχα. Για την επιλογή της κατάλληλης στατιστικής δοκιμασίας πρέπει να ληφθούν υπόψη ο

αριθμός των ομάδων που θα συγκριθούν, ο τύπος της κατανομής των δεδομένων (συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή, δυαδικές μεταβλητές με διωνυμική κατανομή), εάν τα δεδομένα έχουν ληφθεί από ένα μάτι ή δύο μάτια από κάθε άτομο και εάν είναι ταιριασμένα.¹⁶ Ανάμεσα στις τεχνικές που περιγράφονται, προτείνονται δύο τεχνικές ανάλυσης^{17,19} που συνυπολογίζουν την ενδοατομική συσχέτιση στη περίπτωση όπου λαμβάνονται πληροφορίες από τα δύο μάτια του ίδιου ατόμου.

Στο **Κεφάλαιο 4** γίνεται κατηγοριοποίηση των διαφόρων προσεγγίσεων ανάλυσης των οφθαλμολογικών δεδομένων μέσω ανασκόπησης του περιοδικού IOVS (Investigative Ophthalmology and Visual Science). Ταυτόχρονα, επισημαίνονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου και τονίζονται οι τεχνικές που πρέπει να αποφευχθούν ώστε να γίνονται έγκυρες αναλύσεις.

Οι προτεινόμενες μέθοδοι εφαρμόζονται στα **Κεφάλαια 5 και 6**, σε συνεχή και δυαδικά πραγματικά δεδομένα και συγκρίνονται τα αποτελέσματά τους με την εφαρμογή των συνηθισμένων μεθόδων ανάλυσης.

Τέλος, γίνεται μία συζήτηση για τα αποτελέσματα της ανάλυσης και ανακεφαλαιώνονται τα συμπεράσματα της παρούσας έρευνας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 :**Μέθοδοι ανάλυσης ποσοτικών οφθαλμολογικών δεδομένων
(Συνεχείς εκβάσεις)****2.1. Ανάλυση με χρήση ενός οφθαλμού από κάθε άτομο**

Σε μελέτες με συνεχείς εκβάσεις (π.χ. ενδοφθάλμια πίεση) όπου λαμβάνονται δεδομένα μόνο από τον ένα οφθαλμό από κάθε άτομο, δεν υπάρχει πρόβλημα συσχέτισης μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού, οπότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνηθισμένες στατιστικές αναλύσεις.

Όταν γίνεται σύγκριση μέσων τιμών των συνεχών εκβάσεων από **δύο ανεξάρτητες ομάδες** ασθενών, όπως για παράδειγμα οι μέσες τιμές των μετρήσεων του πάχους του κερατοειδή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το «*Independent samples t-test*» (έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα). Η μηδενική υπόθεση, H_0 , που εξετάζεται είναι ότι οι μέσες τιμές στους πληθυσμούς των δύο ομάδων είναι ίσες ($\mu_1 - \mu_2 = 0$) και εξετάζεται η διαφορά των μέσων τιμών των δειγμάτων ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0$). Όταν αληθεύει η H_0 , η στατιστική συνάρτηση ελέγχου ακολουθεί τη κατανομή t με $(n_1 + n_2 - 2)$ βαθμούς ελευθερίας. Η εναλλακτική υπόθεση, H_1 , είναι ότι οι μέσες τιμές στους πληθυσμούς διαφέρουν ($\mu_1 - \mu_2 \neq 0$). Η προϋπόθεση για να εφαρμοστεί είναι η μεταβλητή να έχει κανονική κατανομή στο πληθυσμό της κάθε ομάδας και οι διακυμάνσεις στους πληθυσμούς να είναι ίσες. Εάν όμως δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις για το παραμετρικό έλεγχο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μετασχηματισμός ώστε να κανονικοποιηθούν τα δεδομένα, ή να εφαρμοστεί ο μη παραμετρικός έλεγχος «*Mann-Whitney test*» ή ο έλεγχος «*Wilcoxon rank sum test*» όπου δεν υπάρχουν προϋποθέσεις για τη μορφή της κατανομής. Η μηδενική υπόθεση, H_0 , είναι ότι οι δύο ομάδες έχουν την ίδια κατανομή στον πληθυσμό. Σε αυτή τη περίπτωση ο υπολογισμός του στατιστικού κριτηρίου ελέγχου δεν βασίζεται στις μέσες τιμές των παρατηρήσεων αλλά στη θέση της κάθε παρατήρησης σε σχέση με τις άλλες (rank).

Στη περίπτωση όπου σε μία μελέτη το ένα άτομο ταιριαστεί με ένα άλλο (π.χ για ηλικία ή φύλο), τότε συγκρίνονται **δύο συσχετιζόμενες ομάδες** ατόμων. Εάν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων έχουν κανονική κατανομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο παραμετρικός έλεγχος «*Paired samples t-test*» (έλεγχος t για συσχετιζόμενα δείγματα). Η μηδενική υπόθεση, H_0 , είναι ότι η μέση διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων είναι μηδέν. Στην αντίθετη περίπτωση είτε μετασχηματίζονται τα δεδομένα, είτε εφαρμόζεται ο προσημικός έλεγχος «*Sign test*» ή ο έλεγχος «*Wilcoxon signed ranks test*» με έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, H_0 , ότι η διάμεσος των διαφορών του πληθυσμού είναι μηδέν.

Τέλος, εάν γίνονται συγκρίσεις μεταξύ **τριών ή και περισσότερων ανεξαρτήτων ομάδων**, εφαρμόζεται η μέθοδος ανάλυσης διακύμανσης «*one-way ANOVA*» (one-way analysis of variance) εφόσον η μεταβλητή έχει κανονική κατανομή στον πληθυσμό της κάθε ομάδας και οι διακυμάνσεις στους πληθυσμούς να είναι ίδιες. Η μηδενική υπόθεση, H_0 , είναι ότι οι μέσες τιμές στους πληθυσμούς είναι ίσες, ενάντια στην εναλλακτική υπόθεση, H_1 , τουλάχιστον μία μέση τιμή να διαφέρει από τις άλλες. Η στατιστική συνάρτηση ελέγχου είναι ο λόγος της διακύμανσης μεταξύ των ομάδων προς την διακύμανση εντός των ομάδων και υπό την H_0 ακολουθεί την F κατανομή με $(k-1, n-1)$ βαθμούς ελευθερίας στον ονομαστή και παρονομαστή αντίστοιχα. Όπου k είναι ο αριθμός των ομάδων και n το συνολικό μέγεθος του δείγματος. Οι post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων μπορούν να γίνουν με τον έλεγχο «*LSD*» ή τον έλεγχο «*Bonferroni*». Εάν όμως δεν τηρούνται οι προϋποθέσεις για παραμετρικό έλεγχο, μπορεί ή να γίνει μετασχηματισμός ή να εφαρμοστεί ο μη παραμετρικός έλεγχος «*Kruskal Wallis test*» με μηδενική υπόθεση, H_0 , ότι όλες οι ομάδες έχουν την ίδια κατανομή στο πληθυσμό. Οι συγκρίσεις ανά δύο ομάδες μπορούν να γίνουν με «*Mann-Whitney test*».

Εάν μάλιστα ενδιαφερόμαστε να ελέγξουμε την **επίδραση των μεταβλητών πρόβλεψης (ανεξάρτητες μεταβλητές) στην μεταβλητή της έκβασης (εξαρτημένη μεταβλητή)** μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παλινδρόμηση. Ένα σχετικό παράδειγμα μπορεί να είναι η μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης συναρτήσει του χρόνου. Η βασική προϋπόθεση είναι να μην υπάρχουν δύο μετρήσεις από κάθε άτομο, έτσι ώστε οι παρατηρήσεις του

δείγματος να είναι ανεξάρτητες. Η μηδενική υπόθεση, H_0 , είναι ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών (η κλίση, β , της εξίσωσης παλινδρόμησης είναι ίση με μηδέν). Το κριτήριο ελέγχου συγκρίνεται με τη κατανομή t με $n-2$ βαθμούς ελευθερίας. Η «Απλή γραμμική παλινδρόμηση» μπορεί να εφαρμοστεί όταν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της μεταβλητής έκβασης και της μεταβλητής πρόβλεψης. Εάν υπάρχουν περισσότερες από δύο ανεξάρτητες μεταβλητές μπορεί να χρησιμοποιηθεί η «Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση» ή η «Πολυωνυμική πολλαπλή παλινδρόμηση», ανάλογα με το αν υπάρχει γραμμική ή πολυωνυμική σχέση μεταξύ της εξαρτημένης και των ανεξάρτητων μεταβλητών.

Πίνακας 1 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από ένα μάτι από κάθε άτομο.

Παρατηρήσεις από ένα μάτι από κάθε άτομο (Συνεχείς εκβάσεις)			
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ 2 ΟΜΑΔΩΝ		ΣΥΓΚΡΙΣΗ ≥3 ΟΜΑΔΩΝ
	Ανεξάρτητες Παρατηρήσεις	Παρατηρήσεις κατά ζεύγη	Ανεξάρτητες ομάδες
Παραμετρικός έλεγχος	Independent samples t-test	Paired samples t-test	One-way Anova
Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων			LSD ή Bonferroni
Μη παραμετρικός έλεγχος	Mann-Whitney test ή Wilcoxon rank sum test	Sign test ή Wilcoxon signed ranks test	Kruskal Wallis test
Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων			Mann-Whitney test
ΣΚΟΠΟΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕΚΒΑΣΗΣ		
Έλεγχος με Παλινδρόμηση	Απλή ή Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ή Πολυωνυμική πολλαπλή παλινδρόμηση		

2.2. Ανάλυση δεδομένων με παρατηρήσεις κατά ζεύγη

Στις μελέτες όπου ο ένας οφθαλμός τυγχάνει θεραπείας ενώ ο άλλος χρησιμοποιείται για «έλεγχο», δεν υπάρχει πρόβλημα ενδοατομικής συσχέτισης. Επομένως στις παρατηρήσεις κατά ζεύγη μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνηθισμένες στατιστικές αναλύσεις.

Ο κατάλληλος παραμετρικός έλεγχος για τις παρατηρήσεις κατά ζεύγη είναι το «*Paired samples t-test*» και εάν οι διαφορές μεταξύ των παρατηρήσεων δεν έχουν κανονική κατανομή εφαρμόζεται ένας από τους μη παραμετρικούς ελέγχους, όπως το «*Sign test*» ή ο έλεγχος «*Wilcoxon signed ranks test*» που έχουν προαναφερθεί.

Πίνακας 2 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από παρατηρήσεις κατά ζεύγη των δύο ματιών του ίδιου ατόμου.

Παρατηρήσεις κατά ζεύγη (Συνεχείς εκβάσεις)	
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ ΟΦΘΑΛΜΩΝ
Παραμετρικός έλεγχος	Paired samples t-test
Μη παραμετρικός έλεγχος	Sign test ή Wilcoxon signed ranks test

2.3. Ανάλυση με χρήση και των δύο οφθαλμών από κάθε άτομο

Στη περίπτωση όπου λαμβάνονται δεδομένα και από τους δύο οφθαλμούς των ατόμων, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να υπάρχει ενδοατομική συσχέτιση. Εάν όμως οι στατιστικές αναλύσεις αγνοήσουν αυτό το ενδεχόμενο της συσχέτισης, ίσως καταλήξουν σε λανθασμένα πορίσματα.^{2,5,6}

2.3.1. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης

Κάθε ανάλυση που περιλαμβάνει δεδομένα και από τα δύο μάτια των εξεταζομένων, είναι απαραίτητο να ελέγχει την πιθανή ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό. Η εκτίμηση μεγάλης εξάρτησης ανάμεσα στις παρατηρήσεις, καθιστά αβάσιμες τις συνηθισμένες στατιστικές τεχνικές.

Εάν είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει ενδοατομική συσχέτιση, τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα δεδομένα των δύο οφθαλμών μαζί και να γίνει ανάλυση με τις συνηθισμένες μεθόδους (Πίνακας 2).

2.3.1.1. Συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r)

Ο πιο διαδεδομένος τρόπος για εκτίμηση της συσχέτισης είναι η εφαρμογή του «*συντελεστή συσχέτισης του Pearson*», r . Ο r είναι κατάλληλος όταν σκοπός είναι να αξιολογηθεί η κατεύθυνση και το μέγεθος της γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών.

Εάν $r < 0$ υποδηλώνει την **αρνητική γραμμική σχέση** που υπάρχει μεταξύ των ματιών, εάν $r > 0$ εκφράζει την **θετική γραμμική σχέση** μεταξύ των ματιών και εάν $r = 0$ υπάρχει **έλλειψη συσχέτισης** μεταξύ των ματιών.

2.3.1.2. Intraclass Correlation Coefficient (ICC)

Ένας πιο κατάλληλος τρόπος για τον υπολογισμό της συσχέτισης δύο (ή περισσότερων) μετρήσεων του ίδιου χαρακτηριστικού, είναι η χρήση του «*συντελεστή συσχέτισης ICC*» (Intraclass Correlation Coefficient).¹⁷ Χρησιμοποιείται στη Βιομετρία από το 1925.¹⁸

Στην εκτίμησή του ICC χρησιμοποιούνται οι συνιστώσες της συνολικής διακύμανσης υπό το «Random effects» ή «Variance components model».

Ο συντελεστής συσχέτισης ICC εκτιμάται από :

$$ICC = \frac{\sigma_{(b)}^2}{\sigma_{(w)}^2 + \sigma_{(b)}^2}$$

Όπου $\sigma_{(b)}^2$ δηλώνει τη διακύμανση ανάμεσα στα άτομα και όπου $\sigma_{(w)}^2$ είναι η διακύμανση εντός ατόμων (δηλαδή, η διακύμανση ανάμεσα στα μάτια).

Το ICC δίνει πληροφορία για τις πηγές μεταβλητότητας και μάλιστα την αναλογία της συνολικής διακύμανσης που οφείλεται σε μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Έτσι, η διακύμανση της μεταβλητής έκβασης για οποιοδήποτε άτομο υποθέτεται ότι είναι ίση με $\sigma_{(w)}^2 + \sigma_{(b)}^2$.

Υποθέτοντας ότι κάθε άτομο δίνει προσεγγιστικά \bar{N} μάτια στην ανάλυση:

$\bar{N} = \left[\frac{\sum \sum \left(\frac{1}{N_{ij}} \right)}{P} \right]^{-1}$, παίρνουμε τον ακόλουθο Πίνακα 3 για το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης υπό το μοντέλο εξαρτησίας.^{19,20}

Πίνακας 3 : Ανάλυση διακύμανσης υπό το μοντέλο ενδοατομικής εξαρτησίας (One way random effects ANOVA).

Source of variation	Sum of squares	Degrees of freedom (df)	Mean square	Expected mean square
Between groups	$\sum P_i (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 = SSG$	$g - 1$	$SSG / (g - 1) = MSG$	$\sum_{i=1}^g P_i (\alpha_i - \bar{\alpha})^2 / (g - 1) + \sigma_{\beta}^2 + (\sigma^2 / \bar{N})$
Between persons within groups	$\sum \sum (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..})^2 = SSP$	$P - g$	$SSP / (P - g) = MSP$	$\sigma_{\beta}^2 + (\sigma^2 / \bar{N})$
Between eyes within persons	$\sum \sum \sum (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2 = SSE$	$N - P$	$SSE / (N - P) = MSE$	σ^2

Οι συνιστώσες της διακύμανσης εκτιμώνται από :

$$\hat{\sigma}_{(b)}^2 = \hat{\sigma}_{\beta}^2 = \max\{0, MSP - (\frac{MSE}{N})\} \text{ και } \hat{\sigma}_{(w)}^2 = \hat{\sigma}^2 = MSE.$$

$$\text{Όπου : } \bar{y}_{ij.} = \sum_k \frac{y_{ijk}}{N_{ij}}, \bar{y}_{i..} = \sum_j \frac{y_{ij.}}{P_i}, \bar{y}_{...} = \sum \frac{P_i \bar{y}_{i..}}{P}.$$

Ο συμβολισμός y αντιπροσωπεύει το οφθαλμικό χαρακτηριστικό που έχουν οι g συγκρινόμενες ομάδες, $i=1, \dots, g$ ομάδα, $j=1, \dots, P_i$ άτομα σε κάθε ομάδα, $k=1, \dots, N_{ij}$ μάτια που συνεισφέρει το κάθε άτομο στην ανάλυση ($N_{ij}=1$ ή 2 μάτια).

Η εύρεση ενός **μεγάλου ICC** δηλώνει ότι η περισσότερη μεταβλητότητα είναι ανάμεσα στα άτομα, άρα υπάρχει μικρή μεταβλητότητα εντός ατόμων, δηλαδή **μεγάλη συσχέτιση** ανάμεσα στα μάτια. Εάν οι μετρήσεις από το κάθε μάτι είναι ακριβώς ίδιες, ο ICC παίρνει την τιμή 1, ενώ αν δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ των δυο μετρήσεων ο ICC παίρνει τιμή 0.

Ο Rosner B,¹⁹ απέδειξε ότι οι μέθοδοι που θεωρούν τις αποκρίσεις που προέρχονται από τα ζευγάρια των οφθαλμών ως ανεξάρτητες, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν η ενδοατομική συσχέτιση, είναι $\rho \geq 0,4$ γιατί η ανάλυση θα οδηγηθεί σε εσφαλμένα P-values.

Επομένως σε περίπτωση ενδοατομικής συσχέτισης, χρειάζονται εξειδικευμένες μέθοδοι ανάλυσης που να συνυπολογίζουν αυτό το ενδεχόμενο και να προφυλάσσουν από το ενδεχόμενο των άκυρων αναλύσεων. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι για την ανάλυση των συσχετιζόμενων παρατηρήσεων.

2.3.2. Multilevel mixed effects models

2.3.2.1. Multilevel models : εισαγωγή

Τα μοντέλα πολλαπλών επιπέδων (multilevel models) ή ανάμεικτων επιδράσεων (mixed effects models)^{17,21} μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι επέκταση των μοντέλων παλινδρόμησης ή των one-way ANOVA μοντέλων, στα οποία γίνεται τροποποίηση για αλληλοσχετιζόμενες αποκρίσεις.

Γενικά, το «Mixed effects» μοντέλο υποθέτει ότι η επίδραση κάποιας ανεξάρτητης μεταβλητής μπορεί να θεωρηθεί τυχαία (random effects) ενώ κάποιας άλλης ανεξάρτητης μεταβλητής να είναι σταθερή (fixed effects)^{22,23}. Τα «Mixed effects» μοντέλα δίνουν πληροφορία για τις πηγές μεταβλητότητας και διαιρούν τη διακύμανση (variance) των μετρήσεων των εκβάσεων, σε διακύμανση που προκύπτει από τις διαφορές ανάμεσα στα άτομα και σε διακύμανση που προκύπτει από τις διαφορές ανάμεσα στα μάτια (εντός των ατόμων).

Τέτοια μοντέλα είναι ιδανικά όταν τα δεδομένα μπορεί να θεωρηθούν ότι είναι σε ουσιάδες (clusters) όπως είναι οι μαθητές εντός των σχολείων, οι μαθητές εντός των τάξεων, οι τάξεις εντός σχολείων, οι καθηγητές εντός των σχολείων, τα παιδιά μέσα στις οικογένειες και ούτω καθεξής. Στις επιστήμες υγείας, οι κατατάξεις αυτές εμφανίζονται πολύ συχνά, όπως στα δεδομένα από τα δόντια, τους πνεύμονες, τα αυτιά, τα χέρια, πόδια ή μάτια. Όλα είναι δεδομένα εντός ατόμων. Ειδικότερα, στη περίπτωση των οφθαλμολογικών δεδομένων, το άτομο και το μάτι μπορούν να θεωρηθούν ως «random effect».

2.3.2.2. Unconditional means model

Στην απλούστερη του μορφή, ένα «Mixed effects» μοντέλο δεν συμπεριλαμβάνει μεταβλητές πρόβλεψης για το μάτι ή το άτομο και αναφέρεται ως «Unconditional means model». Αυτό το μοντέλο μπορεί να θεωρηθεί ισοτίμο με το «One-way random

effects ANOVA» μοντέλο. Δεν εξηγεί τη διακύμανση στην εξαρτημένη μεταβλητή (χρησιμοποιώντας μεταβλητές πρόβλεψης), απλά τη χωρίζει σε δύο ανεξάρτητες συνιστώσες.

Στη γενική του μορφή το «One-way random effects» μοντέλο για την παρατηρούμενη απόκριση Y_{ij} εκφράζεται ως εξής :

$$Y_{ij} = \mu + u_j + e_{ij}$$

όπου μ = σταθερά , $u_j \sim N(0, \sigma_{(b)}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2)$.

Ο συμβολισμός i αναφέρεται στα μάτια, ενώ ο συμβολισμός j αναφέρεται στα άτομα.

Η επίδραση u_j είναι τυχαία (random effect) και συνεπώς δεν είναι σταθερή, δηλαδή υποθέτουμε ότι το κάθε άτομο έχει διαφορετική μέση τιμή και έχει διακύμανση $\sigma_{(b)}^2$, η οποία αναπαριστάνει τη μεταβλητότητα μεταξύ των μέσων τιμών (των ατόμων). Το e_{ij} είναι το τυχαίο σφάλμα (residual effect) το οποίο προκύπτει από τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων στο μοντέλο της παλινδρόμησης και έχει διακύμανση $\sigma_{(w)}^2$ και δηλώνει τη μεταβλητότητα μεταξύ των ματιών (εντός ατόμων).

Το μοντέλο αυτό μπορεί να χωριστεί σε δύο επίπεδα, που αντιστοιχούν το πρώτο στο επίπεδο του ματιού και το δεύτερο στο επίπεδο του ατόμου.

Το «**Unconditional means model**» περιγράφεται από το ακόλουθο μοντέλο δύο επιπέδων :

1^ο επίπεδο (within-person model ή επίπεδο ματιού) :

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} , e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2) \quad (1)$$

2^ο επίπεδο (between-person model ή επίπεδο ατόμου) :

$$\beta_{0j} = Z_{00} + u_{0j} , u_{0j} \sim N(0, \sigma_{00(b)}^2) \quad (2)$$

Το πρώτο επίπεδο (*επίπεδο ματιού*) δηλώνει ότι η μεταβλητή της έκβασης, Y_{ij} , είναι γραμμική συνάρτηση ενός συντελεστή β_{0j} , ο οποίος αλλάζει ανάμεσα στα άτομα, και του τυχαίου σφάλματος, e_{ij} , για το i μάτι που ανήκει στο j άτομο και έχει διακύμανση $\sigma_{(w)}^2$ (διακύμανση εντός ατόμων). Το δεύτερο επίπεδο (*επίπεδο ατόμου*) δηλώνει ότι ο μη σταθερός συντελεστής είναι ίσος με ένα συνολικό σταθερό συντελεστή, Z_{00} (είναι ίσος με τη συνολική μέση τιμή της έκβασης) και του τυχαίου σφάλματος, u_{0j} , για το j άτομο που έχει διακύμανση $\sigma_{00(b)}^2$ (διακύμανση ανάμεσα στα άτομα).

Με αντικατάσταση της εξίσωσης (2) στην εξίσωση (1) η έκβαση του ματιού εκφράζεται τελικά ως :

$$Y_{ij} = [Z_{00}] + [e_{ij} + u_{0j}], \quad e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2), \quad u_{0j} \sim N(0, \sigma_{00(b)}^2)$$

Όπου $[Z_{00}]$ είναι το **σταθερό μέρος** (fixed part) και το $[e_{ij} + u_{0j}]$ είναι το **τυχαίο μέρος** (random part) της εξίσωσης για την έκβαση που μας ενδιαφέρει. Το τυχαίο μέρος αποτελείται από δύο συνιστώσες διακύμανσης, $\sigma_{(w)}^2$ και $\sigma_{00(b)}^2$, που αντιπροσωπεύουν τη μεταβλητότητα εντός ατόμων (ανάμεσα στα μάτια) και τη μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα αντιστοίχως. Η αναλογία αυτών των συνιστωσών διακύμανσης (variance components) του μοντέλου εκτιμάται μέσω της εκτίμησης των «Covariance parameter estimates» (στο SPSS).

2.3.2.3. Conditional means model

Όταν η ανάλυση αποσκοπεί στο να βγάλει συμπεράσματα για τη μεταβλητή της έκβασης σε σχέση με μεταβλητές πρόβλεψης (είτε στο άτομο είτε στο μάτι), τότε το «Mixed effects» μοντέλο τροποποιείται καταλλήλως ώστε να συμπεριλαμβάνει αυτές

τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Σε αυτή τη περίπτωση καλείται ως «**Conditional means model**».

Με τη προσθήκη μίας ανεξάρτητης μεταβλητής στο *άτομο* το μοντέλο παίρνει τη μορφή :

1^ο επίπεδο (within-person model ή επίπεδο ματιού) :

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} , e_{ij} \sim N\left(0, \sigma_{(w)}^2\right)$$

2^ο επίπεδο (between-person model ή επίπεδο ατόμου) :

$$\beta_{0j} = Z_{00} + Z_{01}(\text{predictor of individual})_j + u_{0j} , u_{0j} \sim N\left(0, \sigma_{00(b)}^2\right)$$

Έτσι, η έκβαση του ματιού εκφράζεται τελικά ως :

$$Y_{ij} = [Z_{00} + Z_{01}(\text{predictor of individual})_j] + [e_{ij} + u_{0j}] ,$$

$$e_{ij} \sim N\left(0, \sigma_{(w)}^2\right) , u_{0j} \sim N\left(0, \sigma_{00(b)}^2\right)$$

Το **σταθερό μέρος** (fixed part) του μοντέλου αποτελεί ο όρος $[Z_{00} + Z_{01}(\text{predictor of individual})_j]$, ενώ ο όρος $[e_{ij} + u_{0j}]$ αποτελεί το **τυχαίο μέρος** (random part). Το e_{ij} αναπαριστάνει τη μεταβλητότητα εντός ατόμων, ενώ το u_{0j} αναπαριστάνει τη μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα, οι οποίοι εκτιμώνται από τους αντίστοιχους συντελεστές διακύμανσης $\sigma_{(w)}^2$ και $\sigma_{00(b)}^2$.Το Z_{00} είναι ένας συντελεστής που εκτιμά την έκβαση λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβλητή πρόβλεψης στο άτομο, ενώ το Z_{01} δίνει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή έκβασης και στη μεταβλητή πρόβλεψης.

Σε αυτό το μοντέλο, ο συντελεστής διακύμανσης που θα αλλάξει περισσότερο ($\sigma_{(w)}^2$ ή $\sigma_{00(b)}^2$) είναι η μεταβλητότητα που εξηγείται περισσότερο από τη μεταβλητή της πρόβλεψης.

Ομοίως το μοντέλο αυτό μπορεί να τροποποιηθεί καταλλήλως ώστε να περιλαμβάνει μεταβλητές πρόβλεψης στο μάτι ή και στα δύο.^{17,21}

Με την προσθήκη της μεταβλητής πρόβλεψης για το **μάτι**, το μοντέλο παίρνει τη μορφή :

1^ο επίπεδο (within-person model ή επίπεδο ματιού) :

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} (\text{predictor of eye})_{ij} + e_{ij}, e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2)$$

2^ο επίπεδο (between-person model ή επίπεδο ατόμου) :

$$\beta_{0j} = Z_{00} + u_{0j}, \beta_{1j} = Z_{10} + u_{1j}, \begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} \sigma_{00(b)}^2 & \sigma_{01(b)}^2 \\ \sigma_{10(b)}^2 & \sigma_{11(b)}^2 \end{pmatrix}$$

Η μεταβλητή έκβασης Y_{ij} σχετίζεται με την εξαρτημένη μεταβλητή στο μάτι και η σχέση αυτή ποικίλλει ανάμεσα στα άτομα. Το Z_{00} είναι ένας συντελεστής που εκτιμά την έκβαση λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβλητή πρόβλεψης στο μάτι, ενώ το Z_{10} δίνει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή έκβασης και στη μεταβλητή πρόβλεψης στο μάτι. Όπου u_{0j} είναι η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα με διακύμανση $\sigma_{00(b)}^2$, u_{1j} η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα σε σχέση με τη μεταβλητή πρόβλεψης στο μάτι με διακύμανση $\sigma_{11(b)}^2$. Οι $\sigma_{01(b)}^2$ και $\sigma_{10(b)}^2$ εκφράζουν τις συνδιακυμάνσεις (covariance) που δηλώνουν πώς μεταβάλλονται μαζί οι δύο μεταβλητότητες.

Έτσι η έκβαση του ματιού εκφράζεται τελικά ως :

$$Y_{ij} = [Z_{00} + Z_{10} (\text{predictor of eye})_{ij}] + [u_{0j} + u_{1j} (\text{predictor of eye})_{ij} + e_{ij}],$$

$$e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2), \begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} \sigma_{00(b)}^2 & \sigma_{01(b)}^2 \\ \sigma_{10(b)}^2 & \sigma_{11(b)}^2 \end{pmatrix}$$

Όπου ο όρος $[Z_{00} + Z_{10}(\text{predictor of eye})_{ij}]$ αποτελεί το **σταθερό μέρος** (fixed part), ενώ ο όρος $[u_{0j} + u_{1j}(\text{predictor of eye})_{ij} + e_{ij}]$ αποτελεί το **τυχαίο μέρος** (random part) της εξίσωσης.

Ομοίως, αν το μοντέλο περιλαμβάνει **μία μεταβλητή πρόβλεψης στο άτομο και μία στο μάτι** το μοντέλο αποκτά τη μορφή :

1^ο επίπεδο (within-person model ή επίπεδο ματιού) :

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}(\text{predictor of eye})_{ij} + e_{ij} \quad e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2)$$

2^ο επίπεδο (between-person model ή επίπεδο ατόμου) :

$$\beta_{0j} = Z_{00} + Z_{01}(\text{predictor of individual})_j + u_{0j} \quad ,$$

$$\beta_{1j} = Z_{10} + Z_{11}(\text{predictor of individual})_j + u_{1j} \quad ,$$

$$\begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} \sigma_{00(b)}^2 & \sigma_{01(b)}^2 \\ \sigma_{10(b)}^2 & \sigma_{11(b)}^2 \end{pmatrix}$$

Το Z_{00} είναι ένας συντελεστής που εκτιμά την έκβαση λαμβάνοντας υπόψη τις μεταβλητές πρόβλεψης, ενώ το Z_{01} δίνει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή έκβασης και στη μεταβλητή πρόβλεψης στο άτομο. Το Z_{10} δίνει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή έκβασης και στη μεταβλητή πρόβλεψης στο μάτι, ενώ το Z_{11} δίνει τη σχέση ανάμεσα στη μεταβλητή έκβασης και στη μεταβλητή πρόβλεψης ατόμου και ματιού. Όπου u_{0j} και u_{1j} είναι η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα με διακύμανση $\sigma_{00(b)}^2$ και η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα σε σχέση με τη μεταβλητή πρόβλεψης στο μάτι με διακύμανση $\sigma_{11(b)}^2$ αντιστοίχως. Οι $\sigma_{01(b)}^2$ και $\sigma_{10(b)}^2$ εκφράζουν τις συνδιακυμάνσεις (covariance) που δηλώνουν πώς μεταβάλλονται μαζί οι δύο μεταβλητότητες.

Έτσι η έκβαση του ματιού εκφράζεται τελικά ως :

$$y_{ij} = [Z_{00} + Z_{01}(\text{predictor of individual})_j + \Sigma_{10}(\text{predictor of eye})_{ij} + Z_{11}(\text{predictor of individual})_j(\text{predictor of eye})_{ij}] + [e_{ij} + u_{0j} + u_{1j}]$$

$$\text{όπου } e_{ij} \sim N(0, \sigma_{(w)}^2), \begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim \begin{pmatrix} \sigma_{00(b)}^2 & \sigma_{01(b)}^2 \\ \sigma_{10(b)}^2 & \sigma_{11(b)}^2 \end{pmatrix}$$

Οι εκτιμώμενες τιμές των συντελεστών (και των τυπικών σφαλμάτων) βρίσκονται με την μέθοδο της Μέγιστης Πιθανοφάνειας (**Maximum Likelihood** ή ML). Οι εκτιμητές ML βρίσκουν τις τιμές των παραμέτρων οι οποίες μεγιστοποιούν την τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας (likelihood function), η οποία περιγράφει την πιθανότητα ότι θα βρίσκαμε τα συγκεκριμένα δεδομένα με συγκεκριμένες τιμές των παραμέτρων. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται και η μέθοδος REML (**Restricted Maximum Likelihood**), η οποία διαφέρει από την ML. στο ότι η συνάρτηση πιθανοφάνειας που μεγιστοποιείται *δεν* αλλάζει με διαφορετικές τιμές των σταθερών επιδράσεων (fixed effects). Ουσιαστικά χωρίζεται η συνάρτηση πιθανοφάνειας σε δύο μέρη και μεγιστοποιείται το μέρος το οποίο δεν περιλαμβάνει τις σταθερές επιδράσεις.

2.3.3. Generalized Estimating Equations (G.E.E's)

Μία εναλλακτική μέθοδος για την ανάλυση αλληλοσχετιζόμενων δεδομένων είναι η μέθοδος των «Γενικευμένων εξισώσεων υπολογισμού» (Generalized Estimating Equations ή G.E.E's) που προτάθηκε από Zeger SL και Liang KY.²³

Έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να εκτιμηθεί ξεχωριστή εξίσωση για το κάθε μάτι (π.χ. παλινδρόμηση με πολλούς προγνωστικούς παράγοντες) και η συμμεταβλητότητα (covariance) εκτιμάται χωριστά (πως μεταβάλλονται οι μετρήσεις του δεξιού οφθαλμού όταν μεταβάλλονται οι μετρήσεις του αριστερού οφθαλμού και αντίστροφα).

Η εφαρμογή της μεθόδου στηρίζεται στη «quasi-likelihood» μέθοδο, η οποία προτάθηκε από τους Wedderburn, R.W.M²³ και McCullagh, P. και Nelder, J.A.²⁶ Υπερτερεί σε σχέση με τη συνηθισμένη «maximum likelihood» ανάλυση εξαιτίας του ότι δεν χρειάζεται να είναι γνωστή η δεσμευμένη κατανομή της εξαρτημένης μεταβλητής, με δεδομένες τις τυχαίες επιδράσεις (Conditional distribution).

Έστω ότι το μοντέλο αποτελείται από την έκβαση Y και ότι X είναι ο πίνακας με τις k μεταβλητές πρόβλεψης. Η **πρόβλεψη της έκβασης Y** (marginal expectation), ορίζεται ως μία γνωστή συνάρτηση των μεταβλητών πρόβλεψης : $\mu = E(Y) = f(x\beta)$, όπου β , είναι ένα $k \times 1$ διάνυσμα από παραμέτρους.

Η **διακύμανση της έκβασης** είναι μία γνωστή συνάρτηση της πρόβλεψης (δηλαδή της μέσης τιμής της έκβασης) : $u = \frac{g(\mu)}{\phi} = \frac{g(E(Y))}{\phi}$

Όπου ϕ είναι μία παράμετρος (scale parameter) η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται ως μία ενοχλητική παράμετρος.

Καθορίζονται δηλαδή μόνο οι σχέσεις ανάμεσα στη μέση τιμή της έκβασης και των μεταβλητών πρόβλεψης και ανάμεσα στη μέση τιμή και τη διακύμανση.

Ο **εκτιμητής του β** είναι η επίλυση των εξισώσεων :

$$\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \mu}{\partial \beta_k} \right) u^{-1} (Y - \mu) = 0$$

Όπου u_i είναι ο «working» πίνακας διακύμανσης για το Y ο οποίος είναι συνάρτηση του «working» πίνακα συσχέτιση («working» correlation matrix), $R(a)$ και της παραμέτρου ϕ : $u = f(R(a), \phi)$

Ο «working» πίνακας συσχέτισης («working» correlation matrix) δεν αναμένεται να είναι σωστά καθορισμένος. Καθορίζεται πλήρως από ένα διάνυσμα με άγνωστες παραμέτρους a και είναι σταθερός ανάμεσα στα μάτια (clusters) ενώ ποικίλλει

ανάμεσα στα άτομα. Όταν η επιλογή του «working» πίνακα συσχέτισης είναι κοντά στην πραγματική, τότε θα αυξηθεί η αποδοτικότητα της ανάλυσης. Ο πίνακας συσχέτισης μπορεί να επιλεγεί με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα μπορεί να θεωρηθεί ότι οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες ($R(a) = Independent$) όπου δεν χρειάζεται υπολογισμός του a αφού η συσχέτιση υποθέεται να είναι μηδενική, μπορούν να θεωρηθούν εξαρτημένες οι παρατηρήσεις ($R(a) = Dependent$), ή να θεωρηθεί ότι η συσχέτιση αλλάζει ($R(a) = Exchangeable$) όπως συμβαίνει σε ένα «Random effects» μοντέλο²⁷ με συνεχή δεδομένα με κανονική κατανομή ή μπορεί να παραμείνει πλήρως ακαθόριστο ($R(a) = R$).

Οι χρόνοι παρατήρησης και ο πίνακας συσχέτισης μπορούν να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Οι επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις ενός ατόμου (πληροφορίες από τα δύο μάτια) προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι δεδομένα από ξεχωριστά άτομα είναι ανεξάρτητα. Η ανεξαρτησία ανάμεσα στα άτομα οδηγεί σε ορθούς εκτιμητές των συντελεστών της παλινδρόμησης και των διακυμάνσεών τους ακόμη και εάν η συσχέτιση ανάμεσα στις παρατηρήσεις ενός ατόμου εκτιμηθεί λανθασμένα.²⁸ Αυτή η διαδικασία οδηγεί στις γενικευμένες εξισώσεις υπολογισμού (Generalized Estimating Equations) και μπορούν να εφαρμοστούν τόσο σε συνεχή όσο και σε δυαδικά δεδομένα.

Ο Christopher J. W. Zorn²⁹ παρουσίασε μία σύνοψη των μοντέλων με γενικευμένες εξισώσεις υπολογισμού (G.E.E) για συσχετιζόμενα δεδομένα, ενώ η υλοποίηση της μεθόδου των G.E.E. μέσω υπολογιστή έχει συζητηθεί από τους Lipsitz και Harrington,³⁰ οι οποίοι περιέγραψαν πως θα αποκτηθούν οι υπολογισμοί της παλινδρόμησης περιλαμβάνοντας ένα SAS πρόγραμμα. Αυτή η μέθοδος εφαρμόστηκε στη μελέτη των Sanjay V. Patel et al³¹.

Πίνακας 4 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης συνεχών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από δύο μάτια από κάθε άτομο.

Παρατηρήσεις από δύο μάτια από κάθε άτομο (Συνεχείς εκβάσεις)			
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ $g \geq 2$ ΟΜΑΔΩΝ		
Εκτίμηση ενδοατομικής συσχέτισης	Συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r) ή Intraclass Correlation Coefficient (ICC)		
Ενδοατομική συσχέτιση	Μηδενική (Ανεξάρτητες παρατηρήσεις) ($r \approx 0$, $ICC \approx 0$)	Μεγάλη (Εξαρτημένες παρατηρήσεις) ($r > 0$, $r < 0$, $ICC > 40\%$)	
Μεταβλητές Πρόβλεψης		ΝΑΙ	ΟΧΙ
Έλεγχος	Συνηθισμένες μέθοδοι ανάλυσης (βλ. ανάλυση με ένα μάτι / άτομο)	Mixed effects models ή G.E.E's	Mixed effects models ή G.E.E's

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 :

Μέθοδοι ανάλυσης ποιοτικών οφθαλμολογικών δεδομένων (Δυαδικές εκβάσεις)

3.1. Ανάλυση με χρήση ενός οφθαλμού από κάθε άτομο

Όταν η ανάλυση αποσκοπεί στο να συγκρίνει δύο ομάδες ασθενών με ποιοτικές δυαδικές εκβάσεις (ναι/όχι) και χρησιμοποιείται μόνο ο ένας από τους δύο οφθαλμούς, δεν υπάρχει πρόβλημα ενδοατομικής συσχέτισης οπότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνηθισμένες στατιστικές τεχνικές.

Εάν υπάρχει μεγάλο δείγμα, η σύγκριση μεταξύ **δύο ανεξάρτητων ομάδων** μπορεί να επιτευχθεί με χρήση του συνηθισμένου « X^2 έλεγχου του Pearson» (Pearson's chi-squared test of independence ή chi-squared test of association), με τη προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει κάποιο κελί με αναμενόμενη συχνότητα μικρότερη του 5 (κανόνας του Cochran). Εάν το δείγμα είναι μικρό (λιγότερες από είκοσι παρατηρήσεις), εφαρμόζεται ο « X^2 έλεγχος με διόρθωση συνέχειας του Yates». Εάν υπάρχουν κελιά με αναμενόμενες συχνότητες μικρότερες του 5, ανεξαρτήτως του μεγέθους του δείγματος, εφαρμόζεται ο «έλεγχος του Fisher» (Fisher's exact test).

Όταν μάλιστα τα **δεδομένα συσχετίζονται**, δηλαδή αν το κάθε άτομο «ταιριαστεί» με ένα άλλο, η κατάλληλη στατιστική δοκιμασία είναι ο «έλεγχος του McNemar για παρατηρήσεις κατά ζεύγη» (McNemar's test for matched-pairs designs). Εάν το δείγμα είναι μικρό, οι συγκρίσεις των δυαδικών ζευγαρωμένων δεδομένων γίνονται με τον «έλεγχος του McNemar με διόρθωση Yates».

Εάν ενδιαφερόμαστε να ελέγξουμε την **επίδραση των μεταβλητών πρόβλεψης στην μεταβλητή της έκβασης** όπως για παράδειγμα την ύπαρξη γλαυκώματος σε σχέση με την υψηλή ενδοφθάλμια πίεση (eye-specific covariate), μπορεί να χρησιμοποιηθεί η «Λογιστική παλινδρόμηση». Όλες οι παραπάνω τεχνικές ελέγχουν την μηδενική

υπόθεση, H_0 , ότι οι αναλογίες / ποσοστά των ατόμων με το οφθαλμικό χαρακτηριστικό είναι ίσες στις δύο ομάδες (χρήση συχνοτήτων ή ποσοστών αντίστοιχα), ή ότι δεν σχετίζονται οι δύο μεταβλητές.

Πίνακας 5 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από ένα μάτι από κάθε άτομο.

Παρατηρήσεις από ένα μάτι από κάθε άτομο (Δυαδικές εκβάσεις)		
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ 2 ΟΜΑΔΩΝ	
	Ανεξάρτητες Παρατηρήσεις	Συσχετιζόμενες παρατηρήσεις
Έλεγχος (Μεγάλο δείγμα)	Έλεγχος χ^2 του Pearson	Έλεγχος του McNemar
Έλεγχος (Μικρό δείγμα)	Έλεγχος χ^2 με διόρθωση Yates	Έλεγχος του McNemar με διόρθωση Yates
Έλεγχος (Οποιοδήποτε δείγμα και Κελί με αναμενόμενη συχνότητα < 5)	Έλεγχος του Fisher	
ΣΚΟΠΟΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕΚΒΑΣΗΣ	
Έλεγχος με Παλινδρόμηση	Λογιστική παλινδρόμηση	

3.2. Ανάλυση δεδομένων με παρατηρήσεις κατά ζεύγη

Όταν λαμβάνονται παρατηρήσεις κατά ζεύγη στους οφθαλμούς του ίδιου ατόμου, μπορεί να εφαρμοστεί ο συνηθισμένος «έλεγχος του McNemar» για να συγκριθούν δύο ομάδες με δυαδικά δεδομένα. Εάν το δείγμα είναι μικρό χρησιμοποιείται ο «έλεγχος του McNemar με διόρθωση Yates».

Πίνακας 6 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από παρατηρήσεις κατά ζεύγη των δύο ματιών του ίδιου ατόμου.

Παρατηρήσεις κατά ζεύγη (Δυαδικές Εκβάσεις)	
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΖΕΥΓΑΡΙΩΝ ΜΑΤΙΩΝ
	Συσχετιζόμενες παρατηρήσεις
Έλεγχος (Μεγάλο δείγμα)	Έλεγχος του McNemar
Έλεγχος (Μικρό δείγμα)	Έλεγχος του McNemar με διόρθωση Yates

3.3. Ανάλυση με χρήση και των δύο οφθαλμών από κάθε άτομο

Όταν γίνεται ανάλυση δυαδικών εκβάσεων που προέρχονται από τα ζευγάρια οφθαλμών, υπάρχει το ενδεχόμενο να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων των δύο ματιών.

3.3.1. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης

Πριν από κάθε ανάλυση, χρειάζεται να ελεγχθεί εάν οι παρατηρήσεις ανάμεσα σε δεξιό και αριστερό οφθαλμό παρουσιάζουν μία εσωτερική εξάρτηση.

3.3.1.1. Effective number of eyes per person (e)

Ο Rosner B¹⁹ πρότεινε ένα μοντέλο το οποίο εκτιμά τον **πραγματικό αριθμό ματιών ανά άτομο** (effective number of eyes per person), e, από :

$$\hat{e} = \frac{2\hat{d}(1-\hat{d})}{\{\hat{d}(1-\hat{d})+(\hat{R}-1)\hat{d}^2\}}$$

Όπου τα \hat{d} και \hat{R} είναι οι εκτιμητές της μέγιστης πιθανοφάνειας (Maximum likelihood) και εκφράζουν τη πιθανότητα να παρουσιαστεί το χαρακτηριστικό στο k μάτι, του j ατόμου που ανήκει στην ομάδα i, δεδομένου ότι τα δύο μάτια είναι εντελώς ανεξάρτητα (R=1).

Μια εκτίμηση **e=1** δηλώνει ότι τα δύο μάτια είναι **εντελώς εξαρτημένα** (Rd=1), ενώ εάν **e=2** (R=1) δηλώνει ότι τα μάτια είναι **εντελώς ανεξάρτητα**.

Ο Rosner¹⁹ επισήμανε ότι οι μέθοδοι που θεωρούν τα μάτια ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν ο πραγματικός αριθμός των ματιών ανά άτομο είναι μικρότερος από 1.6 στην περίπτωση των δυαδικών μεταβλητών.

Λεπτομέρειες για τον υπολογισμό της ενδοατομικής συσχέτισης περιλαμβάνονται στην εφαρμογή του μοντέλου. (Βλ. §3.3.2.1)

3.3.1.2. Intraclass Correlation Coefficient (ICC)

Στη περίπτωση των δυαδικών δεδομένων ο συντελεστής συσχέτισης (ICC) μπορεί να εκτιμηθεί με την μέθοδο που πρότειναν οι Man-Lai Tang κ.α.³²

Είναι η εκτίμηση της **συσχέτισης** για το μοντέλο του Rosner¹⁹ (Βλ. §3.3.2.1).

$$ICC_i = corr(Z_{ij1}, Z_{ij2}) = d_i(R-1)(1-d_i)$$

Όπου τα d_i και R είναι οι εκτιμητές της μέγιστης πιθανοφάνειας. (Βλ. §3.3.1.1)

Μία όμοια εκτίμηση της **ενδοατομικής συσχέτισης** προτάθηκε από τον Thompson JR¹⁰:

$$P_T = \frac{P_{2eyes} - P_{eye}^2}{P_{eye}(1 - P_{eye})}$$

Όπου ο συμβολισμός P_{2eyes} αντιπροσωπεύει τη πιθανότητα να έχουν επηρεαστεί και τα δύο μάτια ενός ατόμου, ενώ ο συμβολισμός P_{eye} , δηλώνει τη πιθανότητα να έχει επηρεαστεί οποιοδήποτε μάτι.

Η εκτίμηση ενός συντελεστή συσχέτισης $\rho \approx 0$ δηλώνει **ανεξαρτησία** των δύο ματιών, ενώ μία εκτίμηση $\rho > 0,3$ αποδεικνύει ότι οι δύο οφθαλμοί **σχετίζονται** ισχυρά.

3.3.2. Ρυθμισμένος χ^2 έλεγχος με εκτίμηση του πραγματικού αριθμού ματιών από κάθε άτομο (Μέθοδος Rosner B.)

Μία απλή μέθοδος για την ανάλυση των συσχετιζόμενων δυαδικών δεδομένων, έχει προταθεί από το Rosner B¹⁹ και ελέγχει πότε η αναλογία των επηρεασμένων ματιών είναι ίδια ανάμεσα στις g ομάδες ασθενών όταν συνυπολογίζεται η ενδοατομική εξαρτησία.

Έστω ότι $Z_{ijk} = 1$ εάν το χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος εμφανίστηκε στην i ομάδα, στο j άτομο, με το k μάτι και $Z_{ijk} = 0$ εάν δεν εμφανίστηκε το χαρακτηριστικό στην i ομάδα, το j άτομο, με το k μάτι. Όπου: $i=1, \dots, g$ ομάδα, $j=1, \dots, P_i$ άτομα, $k=1, 2$ μάτια.

Ο Rosner υποθέτει ένα μοντέλο με σταθερά R όπου :

$$d_i = pr(Z_{ijk}=1) \quad \text{και}$$

$$Rd_i = pr(Z_{ijk}=1 | Z_{ij,3-k}=1)$$

Το d_i είναι η πιθανότητα να εμφανιστεί το χαρακτηριστικό στο k μάτι του j ατόμου που ανήκει στην ομάδα i, δεδομένου ότι τα δύο μάτια είναι εντελώς ανεξάρτητα ($R=1$), ενώ το Rd_i δηλώνει τη πιθανότητα, να εμφανιστεί το χαρακτηριστικό στο k μάτι του j ατόμου που ανήκει στην ομάδα i ($Z_{ijk}=1$) ή να το πάθουν και τα δύο μάτια ($Z_{ij,3-k}=1$).

Η θετική σταθερά R, είναι ένα μέτρο της εξάρτησης ανάμεσα στα μάτια του ίδιου ατόμου. Εάν $R=1$, τότε τα δύο μάτια είναι εντελώς ανεξάρτητα (completely independent) ενώ εάν $Rd_i=1$, τότε τα δύο μάτια είναι εντελώς εξαρτημένα (completely dependent).

Ο κύριος σκοπός είναι να γίνει έλεγχος της μηδενικής υπόθεσης, H_0 , ότι οι δύο ομάδες έχουν την ίδια πιθανότητα, d_i , να εμφανιστεί το χαρακτηριστικό στο k μάτι του j ατόμου που ανήκει στην ομάδα i, δεδομένου ότι τα δύο μάτια είναι εντελώς ανεξάρτητα ($R=1$), δηλαδή $d_1=d_2=...d_i$, ενάντια στην εναλλακτική υπόθεση, H_1 , οι ομάδες έχουν διαφορετική πιθανότητα να εμφανίσουν το χαρακτηριστικό, δηλαδή $d_1 \neq d_2$.

Ο Rosner υπολόγισε τον «πραγματικό αριθμό ματιών ανά άτομο» (effective number of eyes per person) δεδομένου ότι το κάθε άτομο έδωσε e ανεξάρτητα μάτια στην ανάλυση:

$$\hat{e} = \frac{2\hat{d}(1-\hat{d})}{\{\hat{d}(1-\hat{d})+(R-1)\hat{d}^2\}}$$

Όπου \hat{d} και \hat{R} είναι οι εκτιμητές της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood estimators) για τα d και R αντιστοίχως και υπολογίζονται από :

$$\hat{d} = \bar{d} = \frac{1}{2} \sum \frac{(P_{i1} + 2P_{i2})}{P_i} \quad \text{και}$$

$$\hat{R} = \bar{R} = 4P \sum \frac{P_{i2}}{\sum (P_{i1} + 2P_{i2})^2}$$

Ο συμβολισμός P_{i1} δηλώνει ότι το άτομο που ανήκει στην ομάδα i παρουσιάζει στο ένα μάτι το χαρακτηριστικό και το P_{i2} ότι το άτομο έχει το χαρακτηριστικό και στα δύο του μάτια.

Εάν $e=1$ δηλώνει ότι τα δύο μάτια είναι εντελώς εξαρτημένα ($Rd=1$), ενώ $e=2$ ($R=1$) δηλώνει ότι τα μάτια είναι εντελώς ανεξάρτητα.

Ο κατάλληλος στατιστικός έλεγχος για την H_0 υπολογίζεται από :

$$T_R = \left[\frac{\hat{e}}{\{\bar{d}(1-\bar{d})\}} \right] \sum P_i (\hat{d}_i - \bar{d})^2$$

Εάν $T_R < X^2_{g-1, 1-\alpha}$, τότε ισχύει η H_0 και ο στατιστικός δείκτης ελέγχου ακολουθεί X^2 κατανομή με $g-1$ βαθμούς ελευθερίας.

Εκτός από τη μέθοδο του Rosner B¹⁹ έχουν προταθεί και άλλα μοντέλα που υπολογίζουν τον πραγματικό αριθμό ματιών ανά άτομο. Ο Dallal πρότεινε μία εναλλακτική μέθοδο η οποία ελέγχει εάν η αναλογία των επηρεασμένων ματιών είναι ίδια ανάμεσα στις διάφορες ομάδες, όταν λαμβάνεται υπόψη η ενδοατομική συσχέτιση³³, ενώ ο Donner³⁴ πρότεινε μία προσέγγιση που βασίζεται σε μία απλή ρύθμιση του συνηθισμένου X^2 ελέγχου του Pearson λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση μεταξύ των αποκρίσεων των δύο ματιών του ίδιου ατόμου. Η προσέγγιση του Donner έχει το πλεονέκτημα ότι εκμεταλλεύεται τις πληροφορίες των ατόμων που παρέχουν

μόνο ένα μάτι στην ανάλυση σε αντίθεση με τις μεθόδους των Rosner¹⁹ και Dallal³³ οι οποίες απαιτούν ότι τέτοια άτομα εξαιρούνται από την ανάλυση. Παρόλα αυτά τα τρία αυτά στατιστικά κριτήρια ελέγχου έχουν περίπου την ίδια ισχύ όπως απέδειξε ο Donner³⁴.

3.3.3. Ρυθμισμένος X^2 έλεγχος (Μέθοδοι από Thompson JR και από Rosner και Milton)

Ο Cohen³⁵ ήταν από τους πρώτους που σκέφτηκαν την ρύθμιση του στατιστικού κριτηρίου ελέγχου X^2 . Ο Thompson JR¹⁰, πρότεινε μία ρύθμιση του συνηθισμένου στατιστικού X^2 κριτηρίου ελέγχου :

$$X_T^2 = \frac{X^2}{(1+\rho)}$$

Οι Rosner και Milton³⁶ χρησιμοποίησαν το βήτα-διωνυμικό μοντέλο και τη μέθοδο του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης του Rosner³⁹ και πρότειναν ένα μοντέλο για την εξέταση της σχέσης δύο δυαδικών μετρήσεων ματιού (μίας δυαδικής έκβασης και μία δυαδικής μεταβλητής πρόβλεψης). Έδειξαν ότι, το κατάλληλο στατιστικό κριτήριο ελέγχου μπορεί να εκφραστεί σαν συνάρτηση του συνηθισμένου « X^2 ελέγχου» και της συσχέτισης ανάμεσα στα μάτια της μεταβλητής έκβασης και της μεταβλητής πρόβλεψης αντιστοίχως. Ο ρυθμισμένος « X^2 έλεγχος» δίνεται από:

$$X_{RM}^2 = \frac{X^2}{(1+\hat{\rho}_y\hat{\rho}_e)}$$

Όπου $\hat{\rho}_y$ είναι ο εκτιμητής του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των ματιών του ίδιου ατόμου για τα δεδομένα της μεταβλητής έκβασης, ενώ $\hat{\rho}_e$, είναι ο εκτιμητής του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των ματιών του ίδιου ατόμου για τα δεδομένα της μεταβλητής πρόβλεψης. Οι συντελεστές συσχέτισης $\hat{\rho}_y$ και $\hat{\rho}_e$ μπορούν να

εκτιμηθούν από την φόρμουλα του Thompson JR¹⁰ ή από τη φόρμουλα του Rosner B¹⁹.

Εάν $\hat{\rho}_y = 0$ ή εάν $\hat{\rho}_e = 0$ δηλώνει ότι **δεν υπάρχει συσχέτιση** ανάμεσα στα δεδομένα της μεταβλητής έκβασης και τη μεταβλητής πρόβλεψης αντιστοίχως.

3.3.4. Ρυθμισμένο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Μέθοδος Rosner B.)

Οι S. Le Cessie και J. C. Van Houwelingen³⁷, Bonney G.W³⁸ και ο Rosner B³⁹, πρότειναν «ρυθμισμένα» μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για συσχετιζόμενες δυαδικές εκβάσεις. Η λογιστική παλινδρόμηση έχει το πλεονέκτημα ότι μπορούν να μπουν πολλές μεταβλητές πρόβλεψης στο μοντέλο.

Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (Conditional Maximum likelihood logistic regression model) που πρότεινε ο Rosner B⁴⁰, μπορεί να περιλαμβάνει μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο και στο μάτι και είναι επέκταση του βήτα-διωνυμικού μοντέλου.

Ο Rosner B³⁹ υπέθεσε ότι η κύρια μονάδα ανάλυσης είναι το άτομο, εντός της οποίας βρίσκονται οι δευτερεύουσες ομάδες, τα μάτια και δεν λείπουν δεδομένα. Θεώρησε ότι υπάρχουν τέσσερα πιθανά στάδια για το χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος σε κάθε άτομο, (++),(+-),(-+) και (--), με μεταβλητές πρόβλεψης X_i και ότι όλα τα ζευγάρια ματιών έχουν την ίδια συσχέτιση. Το πρώτο σύμβολο αναφέρεται στη κατάσταση του πρώτου ματιού (χαρακτηρίζουμε αυθαίρετα το δεξιό μάτι ως το πρώτο μάτι) και το δεύτερο σύμβολο αναφέρεται στη κατάσταση του δεύτερου ματιού (αριστερός οφθαλμός). Η ύπαρξη του χαρακτηριστικού του ενδιαφέροντος συμβολίζεται με (+) και η απουσία του χαρακτηριστικού με (-).

Ο Μετασχηματισμός logit (η πιθανότητα να έχει επηρεαστεί ο δεξιός ή αριστερός οφθαλμός) για το δεξιό και αριστερό οφθαλμό αντιστοιχά είναι :

$$\text{Logit } p_{\Delta O} = \ln\left(\frac{p_R}{1-p_R}\right) = a_1 + (a_2 - 2a_1)z_L + \beta X^{PS} + \gamma X^{ES(\Delta O)}$$

$$\text{Logit } p_{AO} = \ln\left(\frac{p_L}{1-p_L}\right) = a_1 + (a_2 - 2a_1)z_R + \beta X^{PS} + \gamma X^{ES(AO)}$$

Όπου p_R (ή p_L) είναι η πιθανότητα να έχει το οφθαλμικό χαρακτηριστικό ο δεξιός (ή αριστερός) οφθαλμός, z_L (ή z_R) είναι ένας δείκτης ο οποίος ισοδυναμεί με ένα ή μηδέν εάν το χαρακτηριστικό εμφανίστηκε ή όχι στο δεξιό (ή αριστερό) οφθαλμό. Όπου X_i^{PS} , $X_i^{ES(\Delta O)}$ και $X_i^{ES(AO)}$ είναι οι μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο, στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό αντιστοίχως. Όπου $a_1 = \ln \frac{a}{b+1}$, $a_2 = \ln \frac{(a+1)a}{(b+1)b}$, β και γ είναι οι συντελεστές της παλινδρόμησης. Συγκεκριμένα οι συντελεστές β και γ αντιστοιχούν στις μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο και στο μάτι αντίστοιχα, ενώ a και b είναι παράμετροι σε όλα τα άτομα.

Το μοντέλο **λογιστικής παλινδρόμησης** για το i άτομο δίνεται από :

$$P(j|x_i) = \frac{e^{\left(\theta_j \cdot x_i\right)}}{\sum_{k=1}^4 e^{\left(\theta_k \cdot x_i\right)}}$$

Το παραπάνω μοντέλο δίνει την υποθετική πιθανότητα (conditional probability) να έχει επηρεαστεί ο δεξιός ή αριστερός οφθαλμός για το i άτομο. Υποθέτουμε δηλαδή, ότι το άτομο έχει μία πιθανότητα P να έχει οποιοδήποτε μάτι το χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος, όπου P ακολουθεί μία βήτα κατανομή με παραμέτρους a και b σε όλα τα άτομα, με μεταβλητές πρόβλεψης (covariates) X_i και ότι όλα τα ζευγάρια ματιών έχουν την ίδια συσχέτιση. Ο συμβολισμός $j=1, \dots, 4$ αντιστοιχεί στα τέσσερα στάδια της πάθησης ($++$, $+-$, $-+$ και $--$), όπου X_i είναι το διάνυσμα των μεταβλητών πρόβλεψης το οποίο είναι ίσο με $X_i = \left(X_i^{PS}, X_i^{ES(\Delta O)}, X_i^{ES(AO)} \right)$. Όπου X_i^{PS} είναι ένας $(N_p \times 1)$

πίνακας από μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο (person-specific variables), $X_i^{ES(\Delta O)}$ και $X_i^{ES(AO)}$ είναι δύο $(N_E \times 1)$ πίνακες από μεταβλητές πρόβλεψης στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό αντίστοιχα (subunit-specific variables).

Το θ_j αντιπροσωπεύει ένα 4×1 πίνακα γραμμής στο $4 \times (N_P + 2N_E + 1)$ πίνακα θ :

$$\theta = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \theta_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_2 & 2\beta & \gamma & \gamma \\ a_1 & \beta & \gamma & 0'_{N_E} \\ a_1 & \beta & 0'_{N_E} & \gamma \\ 0 & 0'_{N_P} & 0'_{N_E} & 0'_{N_E} \end{bmatrix}$$

Όπου $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$ είναι τα τέσσερα στάδια της πάθησης, όπου το κάθε ένα αποτελείται από τους αντίστοιχους τέσσερις συντελεστές παλινδρόμησης οι οποίοι αποτελούνται από μία σταθερά, ένα διάνυσμα με μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο και δύο διανύσματα με μεταβλητές πρόβλεψης στο άτομο και στο μάτι αντίστοιχως.

Οι εκτιμητές της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood estimates) μπορούν να αποκτηθούν με συνηθισμένες αριθμητικές μεθόδους και έπειτα να εφαρμοστούν έλεγχοι σημαντικότητας για τα a, b, β και γ .

Ο Rosner έδειξε ότι ένα μέτρο της εξαρτησίας ανάμεσα στα μάτια για μεταβλητές δυαδικών εκβάσεων είναι το «**pairwise odds ratio**» (OR) το οποίο εκτιμάται από :

$$OR = \frac{\frac{P(++|x)}{P(-+|x)}}{\frac{P(+ -|x)}{P(--|x)}} = e^{(a_2 - 2a_1)} = \frac{(a+1)(b+1)}{(ab)}$$

Πίνακας 7 : Συνοπτικός πίνακας των τεχνικών ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων από αποκρίσεις που λαμβάνονται από δύο μάτια από κάθε άτομο.

Παρατηρήσεις από δύο μάτια από κάθε άτομο (ΔΥΑΔΙΚΕΣ εκβάσεις)			
ΣΚΟΠΟΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ $g \geq 2$ ΟΜΑΔΩΝ		
Εκτίμηση ενδοατομικής συσχέτισης	ICC (Rosner ή Thompson ή Dallal)		
Ενδοατομική συσχέτιση	Μηδενική (Ανεξάρτητες παρατηρήσεις) ($e=2$)	Μεγάλη (Εξαρτημένες παρατηρήσεις) ($e = 1$ ή $< 1,6$)	
Μεταβλητές Πρόβλεψης		Μία έκθεση	≥ 1 έκθεση ή άλλες μεταβλητές πρόβλεψης.
Έλεγχος	Συνηθισμένες μέθοδοι ανάλυσης (βλ. ανάλυση με ένα μάτι / άτομο)	Ρυθμισμένος X^2 έλεγχος (Rosner, ή Thompson JR)	Ρυθμισμένο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης ή GEEs

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 :

Ανασκόπηση κλινικών μελετών του περιοδικού IOVS

4.1. Μεθοδολογία

Έγινε ανασκόπηση των άρθρων που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό IOVS (Investigative Ophthalmology and Visual Science) το πρώτο τρίμηνο του 2007 ώστε να καταγραφούν οι αναλυτικές προσεγγίσεις που επικρατούν στην οφθαλμική έρευνα. (Η επιλογή του συγκεκριμένου περιοδικού έγινε εξαιτίας της εύκολης πρόσβασης στα άρθρα του).

Τα 183 άρθρα που δημοσιεύτηκαν στο IOVS, ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες. Στη πρώτη κατηγορία ανήκουν τα 42 άρθρα με μελέτες που έγιναν αποκλειστικά στα κύτταρα των διάφορων στιβάδων του οφθαλμού, τη δεύτερη κατηγορία αποτελούν 62 άρθρα όπου η έρευνα διεξάχθηκε σε πειραματόζωα και στη τρίτη κατηγορία ανήκουν 78 άρθρα με μελέτες που διενεργήθηκαν σε ανθρώπους. Ανάμεσα στις δημοσιεύσεις αυτές υπήρχε και μία προτεινόμενη μέθοδος για στατιστική ανάλυση η οποία απορρίφθηκε αφού δεν είχε να προσφέρει κάτι στην ανασκόπηση. Για διευκόλυνση της ανασκόπησης, επιλέχθηκαν μόνο οι **μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους**.

Στις επόμενες παραγράφους (§4.1.1-4.1.3) περιγράφονται οι επιλογές των ερευνητών, όσον αφορά τον αριθμό και είδος των οφθαλμών που συμπεριλαμβάνονται στη στατιστική ανάλυση. Στα αποτελέσματα περιγράφονται διάφορα παραδείγματα από τις δημοσιεύσεις στο περιοδικό IOVS, ώστε να γίνει καλύτερη κατανόηση των προσεγγίσεων.

4.1.1. Επιλογή ενός ματιού ανά άτομο

Μία πολύ συνηθισμένη προσέγγιση είναι η μελέτη που επιλέγει ένα μάτι ανά άτομο για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Στις περιπτώσεις όπου μπορεί να επηρεαστεί είτε το ένα είτε το άλλο μάτι, τότε η ανάλυση μπορεί να βασιστεί μόνο στο δεξιό οφθαλμό, ή μόνο στον αριστερό, ή τυχαία επιλογή οφθαλμού.⁹

Όταν υπάρχει ατελής συλλογή δεδομένων λαμβάνονται δεδομένα από ένα μάτι από κάποια άτομα και από δύο μάτια από κάποιους άλλους. Στη πρώτη περίπτωση η ανάλυση συμπεριλαμβάνει μόνο τον οφθαλμό με τις διαθέσιμες μετρήσεις (χωρίς τυχαία επιλογή), ενώ στη δεύτερη περίπτωση γίνεται τυχαία επιλογή οφθαλμού.

Ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούν *κλινικά κριτήρια* επιλογής, όπως ο «καλύτερος» ή «χειρότερος» οφθαλμός, ο χειρουργημένος οφθαλμός, το κυρίαρχο (dominant) μάτι, το μάτι στο οποίο παρουσιάστηκε η πάθηση.

Η συγκεκριμένη προσέγγιση, παρόλο που είναι στατιστικά έγκυρη, εντούτοις ίσως είναι αναποτελεσματική. Όταν υπάρχουν πληροφορίες και από τους δύο οφθαλμούς του ίδιου ατόμου και δεν παρατηρείται συσχέτιση ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό, παραμένουν αχρησιμοποίητα τα μισά από τα δεδομένα που συλλέχτηκαν. Εκτός αυτού, η ατελής συλλογή δεδομένων ή η επιλογή των οφθαλμών με κλινικά κριτήρια (μη τυχαία επιλογή) μπορεί να οδηγήσουν σε μεροληπτικά αποτελέσματα.⁹

4.1.2. Επιλογή δύο ματιών ανά άτομο

Η δεύτερη υποκατηγορία οφθαλμικής έρευνας που χρησιμοποιεί ως μονάδα ανάλυσης το μάτι, είναι επίσης συνηθισμένη μέθοδος και περιλαμβάνει και τα δύο μάτια. Κάθε άτομο δίνει δύο αποκρίσεις στη μελέτη, που σχετίζονται θετικά στις περισσότερες οφθαλμολογικές μελέτες.

Η ανάλυση των δεδομένων που αποτελούνται από δύο ξεχωριστές παρατηρήσεις από κάθε άτομο γίνεται είτε με διόρθωση, είτε χωρίς διόρθωση, για την πιθανή συσχέτιση των ματιών. Η δεύτερη περίπτωση η οποία εφαρμόζεται συχνότερα έχει δείξει ότι μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της ακρίβειας. Όταν υπάρχει συσχέτιση, οι διαφορές μεταξύ δύο ομάδων θα θεωρούνται στατιστικά σημαντικότερες από ότι είναι στη πραγματικότητα και θα αποτύχει η ανάλυση.^{1,9,14} Οι Glynn και Rosner,^{11,12} έδειξαν ότι, οι μέθοδοι παλινδρόμησης που λαμβάνουν υπόψη τη συσχέτιση των οφθαλμών του ίδιου ατόμου, κατέληγαν σε κατάλληλα τυπικά σφάλματα, σε αντίθεση με τις μεθόδους που αγνοούν αυτή τη συσχέτιση, όπου τα εκτιμώμενα τυπικά σφάλματα είναι μικρότερα και υπάρχει πιο συχνά το σφάλμα τύπου I (απόρριψη της H_0 όταν αυτή είναι αληθής).

Ανάμεσα στις μεθόδους που δεν λαμβάνουν υπόψη τη συσχέτιση είναι οι μελέτες όπου απαιτούνται και τα δύο μάτια για τη διάγνωση (διόφθαλμη διάγνωση). Σε αναλύσεις τέτοιων δεδομένων, γίνεται «*ανάλυση στο άτομο*», αφού λαμβάνεται μία μόνο συνολική παρατήρηση η οποία δεν είναι παρατήρηση από το μάτι αλλά από το ίδιο το άτομο. Η μέθοδος αυτή είναι έγκυρη ακόμη και υπό συνθήκες ισχυρής ενδοατομικής συσχέτισης και εκμεταλλεύεται όλη τη συλλεγόμενη πληροφορία.

Ανάλυση στο άτομο μπορεί επίσης να γίνει όταν οι μέθοδοι προσέγγισης ταξινομούν με διάφορους τρόπους τα συνολικά οφθαλμικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα δύο μάτια κάθε ατόμου. Τέτοιες αντιπροσωπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν οι μέθοδοι των «pooling results» ή «averaging results». Η χρήση των «pooling results» συνηθίζεται να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου η έκβαση είναι ποιοτική (π.χ. ο ασθενής Α έχει αμφιβληστροπάθεια, καταρράκτη και ενδοφθάλμια πίεση $> 21\text{mmHg}$), ενώ η μέθοδος των «averaging results» χρησιμοποιείται πάντοτε στις περιπτώσεις όπου οι μεταβλητές έκβασης είναι συνεχείς. Η χρήση του μέσου όρου των μετρήσεων δεξιού και αριστερού οφθαλμού (π.χ. μέση ενδοφθάλμια πίεση), αντικαθιστά την ανάλυση ενός μόνο οφθαλμού (δεξιός ή αριστερός οφθαλμός). Παρόλα αυτά, η μέθοδος της συνολικής πληροφορίας από κάθε άτομο (Pooling ή averaging results), αποτυγχάνει να χρησιμοποιήσει ολόκληρη τη πληροφορία και ακόμη μεγαλύτερη απώλεια συμβαίνει σε περιπτώσεις ισχυρής συσχέτισης μεταξύ δεξιού και αριστερού

οφθαλμού (strong correlation). Η ανάλυση τότε, είναι λιγότερο αποτελεσματική, σε ανάλογο βαθμό με τη μέθοδο όπου χρησιμοποιούνται δεδομένα από ένα μόνο μάτι ανά άτομο. Όταν μελετάται η πρόοδος της πάθησης και το ενδιαφέρον βρίσκεται στη ποσοτικοποίηση της συσχέτισης των δύο ματιών, τότε το μάτι πρέπει να είναι η βασική μονάδα ανάλυσης. Ένα μέρος της ανάπτυξης μίας συγκεκριμένης νόσου στους δύο οφθαλμούς εξηγείται από τους κοινούς παράγοντες κινδύνου στα δύο μάτια.^{9,14} Η μέθοδος των «pooling results» είναι ακατάλληλη σε μελέτες που περιέχουν παράγοντες κινδύνου στο επίπεδο του οφθαλμού, όπως σε μελέτη της επίδρασης τοπικής θεραπείας ή εγχείρισης οφθαλμού. Αντιθέτως, η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη σε μελέτες παραγόντων κινδύνου που διενεργούνται στο ίδιο το άτομο όπως στη περίπτωση της μελέτης διαίτας. Η χρήση «pooling» πληροφοριών είναι μία χρήσιμη προσέγγιση της κλινικής εικόνας μίας πάθησης των ατόμων, με την προϋπόθεση ότι γίνεται προσεκτική ερμηνεία των δεδομένων.⁹

Εκτός από τις περιπτώσεις όπου απαιτούνται να εξεταστούν και τα δύο μάτια ταυτόχρονα για τη διάγνωση (στραβισμός, οπτική ανικανότητα, οπτική βλάβη, αμβλυωπία), ή ακόμη και στα «pooling» ή «averaging results» (όπου μπορεί να γίνει μελέτη στο άτομο αλλά και στο μάτι), οι ερευνητές μπορούν να χρησιμοποιήσουν ως μονάδα ανάλυσης το άτομο, σε έρευνες όπου μελετώνται οι παράγοντες κινδύνου σε μία πάθηση (είτε μονόπλευρη είτε αμφίπλευρη), στις περιπτώσεις όπου τα γεγονότα σχετίζονται με το ίδιο το άτομο, όπως είναι η διαίτα, συστηματικές παθήσεις (διαβήτης, υπέρταση), ή κοινωνικοί παράγοντες.

4.1.3. Παρατηρήσεις κατά ζεύγη

Στις κλινικές δοκιμές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο ένα μάτι από κάποιο άτομο, το οποίο θα τύχει θεραπείας, ενώ το άλλο (fellow eye) θα χρησιμοποιηθεί για έλεγχο (control) για τον οφθαλμό του ενδιαφέροντος. Ακόμη, μπορεί το κάθε μάτι ενός ατόμου να έχει διαφορετική θεραπεία. Αυτές οι μελέτες, είναι ιδανικές για τη μέτρηση της δραστηριότητας μίας συγκεκριμένης θεραπείας. Εάν η επίδραση της θεραπείας

παραμείνει στον ένα οφθαλμό, τότε η στατιστική ανάλυση θα είναι έγκυρη και με μεγάλη ακρίβεια.

Εφόσον οι μετρήσεις γίνονται στο ίδιο άτομο, την ίδια χρονική περίοδο, σε κάθε μάτι, λαμβάνονται παρατηρήσεις από δύο σχετιζόμενες ομάδες οι οποίες μετρούν την ίδια μεταβλητή έκβασης (outcome variable). Τότε, θεωρούνται ότι είναι παρατηρήσεις κατά ζεύγη (paired). Οι δύο μετρήσεις από το ίδιο άτομο, έχουν το πλεονέκτημα ότι εξαλείφουν τη μεταβλητότητα που υπάρχει μεταξύ των διαφορετικών ατόμων της μελέτης (between – subject variability) και παραμένει μόνο η μεταβλητότητα εξαιτίας της θεραπείας που μελετείται. Έτσι, δεν κρύβονται τα συμπεράσματα και εξετάζεται μόνο η διαφορά και η μεταβλητότητα των διαφορών μεταξύ δύο παρατηρήσεων εντός των ατόμων (within – subject differences).^{1,16,40}

4.2. Αποτελέσματα

Η σύνοψη των διαφορών προσεγγίσεων καταγράφηκε στο Πίνακα 8. Γενικά, φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη πληθώρα σχεδιασμών των οφθαλμολογικών δεδομένων, που αποδεικνύει το προβληματισμό του κάθε ερευνητή που ενδιαφέρεται να μελετήσει τις αποκρίσεις των ματιών.

Από τα 78 άρθρα που ασχολήθηκαν με μελέτες σε ανθρώπους, στα 16 από αυτά χρησιμοποιήθηκαν δύο ειδών στατιστικές προσεγγίσεις. Ο συμβολισμός {...} δηλώνει τον αριθμό των άρθρων που χρησιμοποίησαν δύο αναλυτικές προσεγγίσεις.

Ο ένας μόνο από τους δύο οφθαλμούς χρησιμοποιήθηκε σε 58 μελέτες (61,8%). Οι 8 μελέτες (8,5%) από αυτές επέλεξαν τυχαία ένα από τους δύο οφθαλμούς για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Οι Mei-Ling Huang κ.α και οι Nicholas G. Strouthidis κ.α χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο σε δύο μελέτες για το γλαύκωμα.^{41,42} Ανάμεσα στις 8 μελέτες (8,5%) που επέλεξαν το δεξιό οφθαλμό ήταν η έρευνα των Kristine E. Lee κ.α⁴³ στη μελέτη τους για τους παράγοντες που σχετίζονται με το μέγεθος του οπτικού δίσκου και η μελέτη για τον αστιγματισμό σε παιδιά των Son C. Huynh.⁴⁴ Η

μία από τις δύο μελέτες (2,1%) που επέλεξαν τον αριστερό οφθαλμό είναι η μελέτη για τον αμφιβληστροειδή των Peter Jørgesen κ.α⁴⁵ όπου χρησιμοποιήθηκε ο αριστερός οφθαλμός για την ανάλυση. Σε 17 μελέτες (18,1%) έγινε ξεχωριστή ανάλυση δεξιού και αριστερού οφθαλμού, ανάμεσα στις οποίες είναι η μελέτη των Joseph L. Demer κ.α για το σύνδρομο «Duane retraction».⁴⁶ Δύο μελέτες (2,1%), η μελέτη των Ning Cheung κ.α⁴⁷ στα παιδιά για τον αμφιβληστροειδή και η μελέτη των John M. Nolan κ.α⁴⁸ για την οπτική πυκνότητα της χρωστικής της ωχράς (Macular Pigment Optical Density), επέλεξαν τη χρήση του δεξιού οφθαλμού για την μελέτη, αλλά όπου αυτό δεν ήταν εφικτό χρησιμοποιήθηκε ο αριστερός. Η μελέτη για το OCT (Optical Coherence Tomography) των Srinivas R. Sadda κ.α⁴⁹ (1,1%) χρησιμοποίησε ένα μάτι στην ανάλυση χωρίς να διευκρινίζει εάν επιλέχθηκε ο δεξιός ή αριστερός οφθαλμός.

Κάποιες μελέτες χρησιμοποίησαν *κλινικά κριτήρια* επιλογής οφθαλμού. Σε 10 άρθρα (10,6%) επιλέχτηκε ο καλύτερος ή χειρότερος οφθαλμός. Οι Christina Gerth κ.α⁵⁰ συμπεριέλαβαν το καλύτερο οφθαλμό στη μελέτη τους για τη μελαγχρωστική αμφιβληστροπάθεια όπου επιλέχθηκε ο οφθαλμός με την καλύτερη οπτική οξύτητα και το καλύτερο οπτικό πεδίο, ενώ οι Gudlavalleti, Murthy κ.α⁵¹ χρησιμοποίησαν το χειρότερο οφθαλμό στη μελέτη τους για τη θόλωση του φακού. Σε δύο μελέτες (2,1%) χρησιμοποιήθηκε ο χειρουργημένος οφθαλμός. Οι Rachael L. Niederer κ.α⁵² επέλεξαν το χειρουργημένο οφθαλμό για τη μελέτη του κερατοειδή μετά από κερατοπλαστική χειρουργική και οι Juan Taberner κ.α⁵³ οι οποίοι μελέτησαν το κερατοειδή σε μυωπικά μάτια τα οποία διορθώθηκαν με LASIK (laser in situ keratomileusis). Οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμοποίησαν και τυχαία επιλογή του οφθαλμού σε ένα μέρος της μελέτης. Μόνο οι Simon Grant κ.α⁵⁴ (1,1%) χρησιμοποίησαν το κυρίαρχο (dominant eye) και το μη κυρίαρχο οφθαλμό (nondominant eye) για ξεχωριστή ανάλυση στη μελέτη για την αμβλυωπία. Σε ένα άλλο μέρος της συγκεκριμένης μελέτης χρησιμοποιήθηκε η διόφθαλμη διάγνωση. Τέσσερις μελέτες (4,3 %) χρησιμοποίησαν το πρώτο μάτι στο οποίο παρουσιάστηκε η πάθηση, είτε λόγω μονόπλευρης πάθησης είτε σε πάθηση όπου διαγνώστηκε πρόωρα το πρώτο μάτι όπως σε μία μελέτη για τη χοριοειδική νεοαγγείωση των Usha Chakravarthy κ.α,⁵⁵ ή στη μελέτη των Francesco Bandello κ.α⁵⁶ όπου διαγνώστηκε πρόωρα η νεοαγγείωση λόγω ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς στο ένα μάτι, έχοντας σκοπό να διατηρήσουν την όραση. Σε τρεις μελέτες

(3,2%), όπου το χαρακτηριστικό του ενδιαφέροντος εμφανίζεται και στα δύο μάτια από κάποια άτομα, ενώ σε κάποια άλλα άτομα εμφανίζεται μόνο στον ένα οφθαλμό, επιλέχθηκε τυχαία ο ένας οφθαλμός ή συμπεριλήφθηκε αυτόματα ο μοναδικός οφθαλμός που παρουσιάζει το χαρακτηριστικό. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες των Csilla Ajtony κ.α⁵⁷ και των Jaewan Choi κ.α⁵⁸ σε γλαυκωματικά άτομα.

Η δεύτερη υποκατηγορία οφθαλμικής έρευνας που χρησιμοποιεί ως μονάδα ανάλυσης το μάτι περιλαμβάνει και τα **δύο μάτια**. Αυτή η προσέγγιση επιλέχθηκε σε 25 μελέτες (26,7%). Υπήρχαν 8 μελέτες (8,5%) όπου έγινε διόφθαλμη διάγνωση. Ανάμεσα σε αυτές τις μελέτες είναι η μελέτη των Beatriz Antona κ.α⁵⁹ για έλεγχο της αξιοπιστίας ενός μηχανήματος που μετρά την ανισοεικονία σε ανισομέτρωπα άτομα στα οποία γίνονταν διόφθαλμοι έλεγχοι (binocular tests) όρασης και η μελέτη των Grazyna M. Tondel και T. Rowan Candy⁶⁰ οι οποίοι μελέτησαν τις διόφθαλμες αποκρίσεις από νήπια σε διάφορα ερεθίσματα. Η μέθοδος των «pooling results» , χρησιμοποιήθηκε σε τρεις μελέτες (3,2%) από τις οποίες οι μελέτες των Sharmila S κ.α⁶¹ και των Robert J. Ross⁶² μελέτησαν την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, με κύριο ενδιαφέρον το άτομο να έχει τη πάθηση σε τουλάχιστον ένα μάτι. Η μέθοδος των «averaging results» χρησιμοποιήθηκε επίσης σε τρεις μελέτες (3,2%). Στη μελέτη των Daniel Kurtz κ.α ⁶³ για τη μυωπία και στη μελέτη για την ορθοκερατολογία των Takahiro Hiraoka κ.α ⁶⁴ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των «averaging results» όπου μελετήθηκε η οπτική οξύτητα, το διαθλαστικό σφάλμα και οι εκτροπές υψηλής τάξης. Οι δύο μελέτες (2,1%) που ερεύνησαν μελέτη έκβασης στο άτομο και όχι στο μάτι είναι η μελέτη των Gerald Liew κ.α⁶⁵ για τον αμφιβληστροειδή με εκβάσεις την BP (blood pressure) και το WBC (white blood cell count) και η μελέτη για την οπτική βλάβη των Ecosse L. Lamoureux κ.α⁶⁶ με χρήση ερωτηματολογίου. Ανάμεσα στις ίσως λιγότερο αποτελεσματικές αναλύσεις είναι οι 6 μελέτες (6,4%) οι οποίες επέλεξαν ένα μάτι από κάποια άτομα και δύο μάτια από κάποιους άλλους είτε λόγω απώλειας δεδομένων είτε γιατί δεν συνυπολογίστηκε η συσχέτιση, ή χρησιμοποιήθηκαν και τα δύο μάτια χωρίς να ληφθεί υπόψη η συσχέτιση, όπως στη μελέτη για το DRS (Duane's Retraction Syndrome) των Elizabeth C. Engle κ.α⁶⁷ και στη μελέτη για το γλαύκωμα των Christopher Bowd κ.α⁶⁸. Πολύ πιθανόν να υπάρχει μεροληψία με αυτήν την προσέγγιση. Η μελέτη για το χοριοειδή των Monica M. Jablonski κ.α⁶⁹ είναι η

μοναδική μελέτη (1,1%) η οποία χρησιμοποίησε ένα μάτι από κάποια άτομα και χρήση μέσου όρου (averaging results) των δύο ματιών από κάποιους άλλους, μία μέθοδος η οποία παρόλο που δεν είναι απολύτως έγκυρη εντούτοις οδηγεί σε πιο σωστές αναλύσεις από τη προηγούμενη.

Δύο μελέτες (2,2%) χρησιμοποίησαν τις καλύτερες στατιστικές προσεγγίσεις αφού χρησιμοποίησαν και τα δύο μάτια οπότε δεν υπάρχει απώλεια πληροφορίας, ενώ ταυτόχρονα *έλαβαν υπόψη τη πιθανή συσχέτιση* μεταξύ των δύο ματιών του ίδιου ατόμου. Η μελέτη των Sanjay V. Patel κ.α⁸¹ για μία μέθοδο που μετρά το οπισθοσκεδαζόμενο φως στο κερατοειδή χρησιμοποίησε τη μέθοδο των «Generalized Estimating Equations»²⁴ για να συνυπολογίσει την ενδοατομική συσχέτιση. Η μελέτη των M. Hermina Strungaru κ.α⁷⁰ για το γλαύκωμα, χρησιμοποίησε τις παρατηρήσεις και από τα δύο μάτια των ασθενών όταν δεν παρατηρήθηκε να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα μάτια, ενώ σε περίπτωση συσχέτισης χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα του αριστερού οφθαλμού για περαιτέρω ανάλυση.

Η μέθοδος των **παρατηρήσεων κατά ζεύγη**, εφαρμόστηκε σε 2 μελέτες (2,1%). Οι Robert Duncan κ.α⁷¹ χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο σε μία μελέτη για το γλαύκωμα, ενώ οι Frans VanderWerf κ.α⁷² χρησιμοποίησαν τις παρατηρήσεις κατά ζεύγη σε μία μελέτη για άτομα με τη πάθηση «Bell's Palsy». Η μέθοδος των παρατηρήσεων «κατά ζεύγη» είναι μία πολύ ισχυρή μέθοδος, η οποία δεν επηρεάζεται από πιθανή συσχέτιση μεταξύ των οφθαλμών αφού τα δύο μάτια χρησιμοποιούνται ανεξάρτητα στη μελέτη.

Τέλος, από τα 78 άρθρα που διεξήγαγαν μελέτες στα άτομα, οι δύο μελέτες (2,1%) των Saeid Ghavami κ.α⁷³ για το κερατοειδή και η μελέτη για το γλαύκωμα των Kalliori Stasi κ.α,⁷⁴ δεν διευκρίνισαν αν χρησιμοποίησαν ένα ή δύο μάτια για την ανάλυση. Επίσης, 7 μελέτες (7,4%) εφάρμοσαν ποιοτική και όχι στατιστική ανάλυση, όπως η μελέτη για τις αμφιβληστροπάθειες των Diana Valverde κ.α⁷⁵ και η μελέτη για το κερατόκωνο των Naoyuki Morishige κ.α⁷⁶.

Πίνακας 8 : Οι επικρατέστερες στατιστικές προσεγγίσεις που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό IOVS (Investigative Ophthalmology and Visual Science) το διάστημα 1/1/2007-31/3/2007.

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΝΟΣ ΜΑΤΙΟΥ ΑΝΑ ΑΤΟΜΟ		Αριθμός αναλύσεων	(%)
Χωρίς κλινικό κριτήριο :		38	40,4
1	Τυχαία επιλογή οφθαλμού	8 {5}	8,5
2	Επιλογή δεξιού οφθαλμού	8 {1}	8,5
3	Επιλογή αριστερού οφθαλμού	2 {1}	2,1
4	Ξεχωριστή ανάλυση δεξιού και αριστερού οφθαλμού	17 {9}	18,1
5	Επιλογή δεξιού οφθαλμού, όμως σε κάποιες εξαιρέσεις χρησιμοποιείται ο αριστερός οφθαλμός	2	2,1
6	Επιλογή ενός ματιού χωρίς να διευκρινίζεται ποιο επιλέχθηκε	1	1,1
Κλινικά κριτήρια επιλογής :		20	21,4
7	Ο "καλύτερος" ή "χειρότερος" οφθαλμός	10{5}	10,6
8	Ο χειρουργημένος οφθαλμός	2 {2}	2,1
9	Ο κυρίαρχος οφθαλμός (dominant eye)	1 {1}	1,1
10	Το πρώτο μάτι στο οποίο παρουσιάστηκε η πάθηση	4 {1}	4,3
11	Ο οφθαλμός με τη πάθηση ή τυχαία επιλογή οφθαλμού όταν η πάθηση εμφανίζεται και στα δύο μάτια	3	3,2
Σύνολο		58	61,8

2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΥΟ ΜΑΤΙΩΝ ΑΝΑ ΑΤΟΜΟ		Αριθμός αναλύσεων	(%)
Χωρίς να ληφθεί υπόψη η συσχέτιση :		23	24,5
1	Διόφθαλμη διάγνωση (ανάλυση στο άτομο)	8 {5}	8,5
2	Pooling results (ανάλυση στο άτομο)	3	3,2
3	Averaging results (ανάλυση στο άτομο)	3	3,2
4	Μελέτη έκβασης στο άτομο και όχι στο μάτι (ανάλυση στο άτομο)	2	2,1
5	Ένα μάτι από κάποια άτομα και δύο μάτια από κάποιους άλλους (ελλιπή δεδομένα ή χρήση και των δύο ματιών χωρίς να ληφθεί υπόψη η συσχέτιση)	6 {1}	6,4
6	Ένα μάτι από κάποια άτομα και χρήση μέσου όρου (averaging results) των δύο ματιών από κάποιους άλλους	1	1,1
Λαμβάνεται υπόψη η συσχέτιση :		2	2,2
7	Ανάλυση με μέθοδο που συνυπολογίζει τη συσχέτιση	1	1,1
8	Αν παρατηρείται συσχέτιση γίνεται χρήση ενός ματιού (Α.Ο) και στην αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιούνται και τα δύο μάτια	1 {1}	1,1
Σύνολο		25	26,7

3. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΖΕΥΓΗ		Αριθμός αναλύσεων	(%)
1	Το ένα μάτι τυγχάνει αγωγής ενώ το άλλο χρησιμοποιείται ως "control"	2	2,1
Σύνολο		2	2,1

4. ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	Αριθμός αναλύσεων	(%)
Σύνολο	2	2,1

5. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (ΟΧΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ)	Αριθμός αναλύσεων	(%)
Σύνολο	7	7,4

Total	95 αναλύσεις (78 Άρθρα)	100 %
-------	-------------------------------	-------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

Σύγκριση των μεθόδων ανάλυσης ποσοτικών δεδομένων : Μελέτη των Οπτικών Προκλητών δυναμικών (Pattern VEP) και των μετρήσεων Ηλεκτρο-αμφιβληστροειδογραφίας (ERG).

5.1. Μεθοδολογία

5.1.1. Ασθενείς

Για την ανάλυση των ποσοτικών δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις από ασθενείς που τύγγχαναν παρακολούθησης στα εξωτερικά ιατρεία του ΠΕΠΑΓΝΗ (Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου) οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε μία ομάδα 19 υπόπτων για εμφάνιση γλαυκώματος (με προ-περιμετρικό γλαύκωμα) που καλούνται ως Glaucoma suspects (GS) και σε 13 ασθενείς με πρώιμες γλαυκωματικές αλλοιώσεις, που αναφέρονται ως Early Manifest Glaucoma ασθενείς (EMG). Η παραπάνω διάκριση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Ocular Hypertension Treatment Study.

Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη όσοι ασθενείς είχαν χαμηλή οπτική οξύτητα ($<5/10$), θόλωση φακού (καταρράκτης) και άτομα με συστηματικές παθήσεις (ΧΝΑ,ΣΔ). Όσα άτομα πληρούσαν τα πλήρη κριτήρια συμπεριλαμβάνονταν αυτόματα στη μελέτη, ενώ απορρίφθηκαν όσα μάτια (δεξιοί ή αριστεροί οφθαλμοί) δεν πληρούσαν τα πλήρη κριτήρια. Όλοι οι συμμετέχοντες που ανήκαν στις ομάδες GS και EMG εξετάστηκαν με διορθωμένο το διαθλαστικό σφάλμα (εάν υπήρχε).

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης μετρήσεις από μία τρίτη ομάδα, την ομάδα ελέγχου, αποτελούμενη από 12 φυσιολογικούς ενήλικες χωρίς κάποιο σημαντικό διαθλαστικό σφάλμα.

Οι 44 συμμετέχοντες εξετάσθηκαν το χρονικό διάστημα Μάιο έως και το Δεκέμβριο του 2007. Οι εξεταζόμενοι έδωσαν πληροφορίες από 28 δεξιούς και 35 αριστερούς οφθαλμούς (63 οφθαλμοί) για τα δεδομένα VEPRATIO και πληροφορίες από 30 δεξιούς και 37 αριστερούς οφθαλμούς (67 οφθαλμοί) για τα δεδομένα ERGRATIO.

Το αρχείο των δεδομένων ήταν διαθέσιμο από τον κ. Σωτήρη Πλαϊνή.⁷⁷ Περισσότερες λεπτομέρειες δίνονται στους πίνακες 9-14.

5.1.2. Μετρήσεις

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μια σειρά εξετάσεων στο ΒΕΜΜΟ (Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μικροχειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων του οφθαλμού), όπου εξετάστηκαν **μετρήσεις ηλεκτροφυσιολογίας** σε μετρήσεις από Οπτικά Προκλητά Δυναμικά (**Pattern VEP**) και σε μετρήσεις Ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφίας (**Pattern ERG**) στις τρεις ομάδες των εξεταζομένων.

Για την επίτευξη των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν ως ερεθίσματα δύο σκακιέρες (Pattern) με μεγέθη 48 arcmin και 480 arcmin. Η ανάλυση των αποκρίσεων, έγινε

στις μετρήσεις VEPRATIO ($VEPRATIO = \frac{VEP_{(48arc\ min)}}{VEP_{(480arc\ min)}}$) και ERGRATIO

($ERGRATIO = \frac{ERG_{(48arc\ min)}}{ERG_{(480arc\ min)}}$), δηλαδή στις παρατηρήσεις που πηγάζουν από τους

λόγους των μετρήσεων. Όπως έχει αποδειχθεί σε προηγούμενη μελέτη,⁷⁷ η χρήση των λόγων των μετρήσεων VEP και ERG δίνουν τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα και τις μικρότερες διασπορές.

5.1.3. Στατιστική ανάλυση

Σε αυτό το μέρος, εφαρμόστηκε η μέθοδος των «Mixed effects»^{17,21} για την στατιστική ανάλυση ποσοτικών οφθαλμολογικών δεδομένων. Για να διαπιστωθεί κατά πόσο οι συνηθισμένες μέθοδοι προσέγγισης (δεξιός ή αριστερός οφθαλμός, δύο μάτια μαζί ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις, μέση τιμή των μετρήσεων) μπορούν να οδηγήσουν σε εξίσου έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα με αυτή τη μέθοδο, έγινε παράλληλα ανάλυση με τις συνηθισμένες μεθόδους.

Σκοπός της συγκεκριμένης ανάλυσης ήταν να γίνει έλεγχος αν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις VEPRATIO και ERGRATIO μεταξύ των τριών ομάδων εξεταζομένων. Επίσης, έγινε έλεγχος αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού όσον αφορά τις συνεχείς εκβάσεις VEPRATIO και ERGRATIO.

Για τη σύγκριση των μέσων τιμών από τις τρεις ανεξάρτητες ομάδες δειγμάτων, έγινε καταρχήν έλεγχος αν οι κατανομές σε κάθε ομάδα φαίνονταν περίπου κανονικές (εάν $mean \approx median$ στη περίπτωση όπου το δείγμα είναι μικρό) και αν οι τυπικές αποκλίσεις στις τρεις ομάδες δεν διέφεραν πολύ ($\frac{s_1}{s_2} < 2, \frac{s_1}{s_3} < 2, \frac{s_2}{s_3} < 2$). Με οπτική

εξέταση παρατηρήθηκε ότι οι μετρήσεις VEPRATIO και ERGRATIO δεν είχαν κανονική κατανομή στις τρεις ομάδες και υπήρχαν διαφορές στις διακυμάνσεις ($\frac{s_1}{s_2} > 2, \frac{s_1}{s_3} < 2, \frac{s_2}{s_3} < 2$). Επομένως, δεν ήταν δυνατό να υποθεθεί ότι η μεταβλητή των

δειγμάτων της κάθε ομάδας προέρχεται από πληθυσμό που έχει κατανομή με κανονική μορφή $X_1 \sim N(\mu_1, \sigma_1^2), X_2 \sim N(\mu_2, \sigma_2^2), X_3 \sim N(\mu_3, \sigma_3^2)$ και ότι τα δείγματα έχουν ίσες διακυμάνσεις στους πληθυσμούς, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_3^2$. Δεν τηρούνταν οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή του παραμετρικού ελέγχου «one-way ANOVA», οπότε έγινε μετασχηματισμός των δεδομένων με χρήση του φυσικού λογάριθμου $\log_e(\ln)$ ώστε να δεδομένα να αποκτήσουν συμμετρική κατανομή.

Εφαρμόζοντας τον λογαριθμικό μετασχηματισμό, τα δεδομένα $\ln(\text{VEPRATIO})$ απέκτησαν προσεγγιστικά κανονική κατανομή. Αντιθέτως, ο μετασχηματισμός δεν μπόρεσε να κανονικοποιήσει τα δεδομένα ERGRATIO .

Για τη στατιστική σύγκριση των αποκρίσεων των τριών ομάδων με μετρήσεις VEPRATIO , εφαρμόστηκε ο παραμετρικός έλεγχος «One-way Anova» στα λογαριθμημένα δεδομένα. Οι συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων επιτεύχθηκαν με χρήση του post-hoc ελέγχου «LSD». Εξετάστηκε η μηδενική υπόθεση, H_0 , ότι οι μέσες τιμές των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIO})$ στους πληθυσμούς των τριών ομάδων είναι ίσες, ενάντια στην εναλλακτική υπόθεση, H_1 , ότι τουλάχιστον μία μέση τιμή διαφέρει από τις άλλες. Η σύγκριση των αποκρίσεων των τριών ομάδων ατόμων για τα δεδομένα ERGRATIO έγινε με εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου «Kruskal Wallis» με εξέταση της μηδενικής υπόθεσης, H_0 , ότι όλες οι ομάδες έχουν την ίδια κατανομή στο πληθυσμό. Οι post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων επιτεύχθηκαν με χρήση του ελέγχου «Mann-Whitney», εξετάζοντας τη μηδενική υπόθεση, H_0 , ότι οι δύο ομάδες έχουν την ίδια κατανομή στο πληθυσμό.

Παράλληλα, έγινε ανάλυση με χρήση του «Mixed model» με μία μεταβλητή σταθερής επίδρασης (fixed effect) η οποία αντιπροσωπεύει την ομάδα στην οποία ανήκουν οι συμμετέχοντες και η εκτίμηση των συντελεστών έγινε με χρήση της μεθόδου REML (Restricted Maximum Likelihood).

Αρχικά, έγινε ανάλυση με «*Variance Components*» και με το «*Unconditional means model*» ώστε να εκτιμηθεί η ενδοατομική συσχέτιση (ICC), μέσω της αναλογίας της συνολικής μεταβλητότητας που συμβαίνει ανάμεσα στα άτομα. Έπειτα, εφαρμόστηκαν οι συνηθισμένες μέθοδοι ανάλυσης (One-way Anova και Kruskal Wallis στα δεδομένα δεξιού, αριστερού οφθαλμού, μέσου όρου και δύο ματιών μαζί) και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα με τη μέθοδο «Mixed effects» (χρήση δύο ματιών μαζί συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση).

Για τις παραπάνω αναλύσεις επιλέχθηκε ως επίπεδο σημαντικότητας ελέγχου της μηδενικής υπόθεσης το $\alpha=0,05$. Η αξιολόγηση των μετρήσεων επιτεύχθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 15.0.

5.2. Αποτελέσματα

5.2.1. Περιγραφικά στοιχεία

Οι παρακάτω πίνακες (Πίνακες 9-14) δείχνουν τις τιμές των μεταβλητών ανά ομάδα, τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις. Τα διαγράμματα σημείων (dot plots), απεικονίζουν τις συνεχείς μεταβλητές VEPRATIO και ERGRATIO από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων, για τα δεδομένα του δεξιού και αριστερού οφθαλμού, της μέσης τιμής των μετρήσεων των δύο ματιών, καθώς και των συνολικών δεδομένων από τους δύο οφθαλμούς (Γραφήματα 3-10). Επίσης στα διαγράμματα σημείων 11-14 φαίνονται οι τιμές της μετασχηματισμένης μεταβλητής $\ln(\text{VEPRATIO})$.

Πίνακας 9 : Μετρήσεις VEPRATIOOD και VEPRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός και αριστερός οφθαλμός).

Parameter	Control (N=18)	GS (N=30)	EMG (N=15)	TOTAL (N=63)
VEPRATIOOD*1	9 (75,0%)	13 (68,4%)	6 (46,2%)	28 (44,4%)
VEPRATIOOS*2	9 (75,0%)	17 (89,5%)	9 (69,2%)	35 (55,6%)
*1 : Λείπουν δεδομένα από 16 μάτια (3 δεξιοί οφθαλμοί (25,0%) από την ομάδα Control, 6 (31,6%) από την ομάδα GS και 7 (53,8%) από την ομάδα EMG).				
*2 : Λείπουν δεδομένα από 9 μάτια (3 αριστεροί οφθαλμοί (25,0%) από την ομάδα Control, 2 (10,5%) από την ομάδα GS και 4 (30,8%) από την ομάδα EMG).				
VEPRATIOOD				
Mean (± Std. Dev.)	2,0763 (±1,11599)	1,0389 (±0,66548)	1,5772 (±1,12286)	
Median	1,6042	1,1395	1,5064	
Ln(VEPRATIOOD)				
Mean (± Std. Dev.)	0,6049 (±0,52925)	-0,1959 (±0,76345)	0,0983 (±1,08466)	
Median	0,4726	0,1306	0,4097	
VEPRATIOOS				
Mean (± Std. Dev.)	3,0043 (±2,00273)	1,257 (±0,65289)	2,1483 (±1,80016)	
Median	2,4242	1,2154	1,5714	
Ln(VEPRATIOOS)				
Mean (± Std. Dev.)	0,9170 (±0,65253)	0,0790 (±0,59615)	0,4826 (±0,78441)	
Median	0,8855	0,1951	0,4520	

Πίνακας 10 : Μετρήσεις VEPRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων δεξιού και αριστερού οφθαλμού).

Parameter	Control (N=12)	GM (N=19)	EMG (N=13)	TOTAL (N=44)
VEPRATIOAVERAGE*1	12 (100%)	19 (100%)	13 (100%)	44 (100%)
*1 : Δεν λείπουν δεδομένα.				
VEPRATIOAVERAGE				
Mean (± Std. Dev.)	1,91 (±1,348)	0,92 (±0,545)	1,11 (±1,181)	
Median	1,77	0,95	0,59	
Ln(VEPRATIOAVERAGE)				
Mean (± Std. Dev.)	0,6920 (±0,58065)	-0,2136 (±0,68900)	0,1927 (±0,84461)	
Median	0,8189	-0,0005	0,4598	

Πίνακας 11 : Μετρήσεις VEPRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί).

Parameter	Control (N=18)	GM (N=30)	EMG (N=15)	TOTAL (N=63)
VEPRATIO*1	18 (75,0%)	30 (78,9%)	15 (57,7%)	63 (100%)
*1 : Λείπουν δεδομένα από 25 μάτια (6 (25,0%) από την ομάδα Control, 8(21,1%) από την ομάδα GS και 11 (42,3%) από την ομάδα EMG).				
VEPRATIO				
Mean (± Std. Dev.)	2,5403 (±1,64363)	1,1626 (±0,65615)	1,9199 (±1,54464)	
Median	2,0995	1,1751	1,5159	
Ln(VEPRATIO)				
Mean (± Std. Dev.)	0,7610 (±0,59848)	-0,0401 (±0,67553)	0,3289 (±0,89982)	
Median	0,7316	0,1610	0,4160	

Πίνακας 12 : Μετρήσεις ERGRATIOOD και ERGRATIOOS στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός και Αριστερός οφθαλμός).

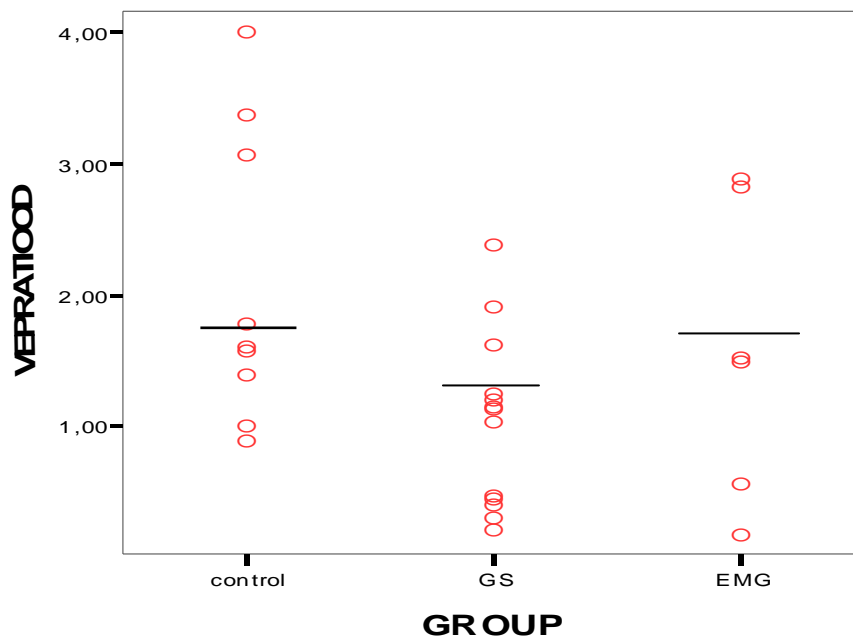
Parameter	Control (N=22)	GM (N=28)	EMG (N=17)	TOTAL (N=67)
ERGRATIOOD*1	10 (83,3%)	13 (68,4%)	7 (53,8%)	30 (44,8%)
ERGRATIOOS*2	12 (100%)	15 (78,9%)	10 (76,9%)	37 (55,2%)
*1 : Λείπουν δεδομένα από 14 μάτια (2 δεξιοί οφθαλμοί (16,7%) από την ομάδα Control, 6 (31,6%) από την ομάδα GS και 6 (46,2%) από την ομάδα EMG).				
*2 : Λείπουν δεδομένα από 7 μάτια (4 αριστεροί οφθαλμοί (21,1%) από την ομάδα GS και 3 (23,1%) από την ομάδα EMG).				
ERGRATIOOD				
Mean (± Std. Dev.)	1,4802 (±0,65197)	1,1283 (±0,55045)	1,0640 (±1,11692)	
Median	1,2663	1,0526	0,5405	
ERGRATIOOS				
Mean (± Std. Dev.)	1,3712 (±0,40985)	1,1878 (±0,50683)	0,7488 (±0,24551)	
Median	1,4373	1,0476	0,7647	

Πίνακας 13 : Μετρήσεις ERGRATIOAVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων δεξιού και αριστερού οφθαλμού).

Parameter	Control (N=12)	GM (N=19)	EMG (N=13)	TOTAL (N=44)
ERGRATIOAVERAGE*1	12 (100%)	19 (100%)	13 (100%)	44 (100%)
*1 : Δεν λείπουν δεδομένα.				
Mean (± Std. Dev.)	1,3024 (±0,54505)	0,8549 (±0,52583)	0,5745 (±0,54274)	
Median	1,3391	0,8170	0,4735	

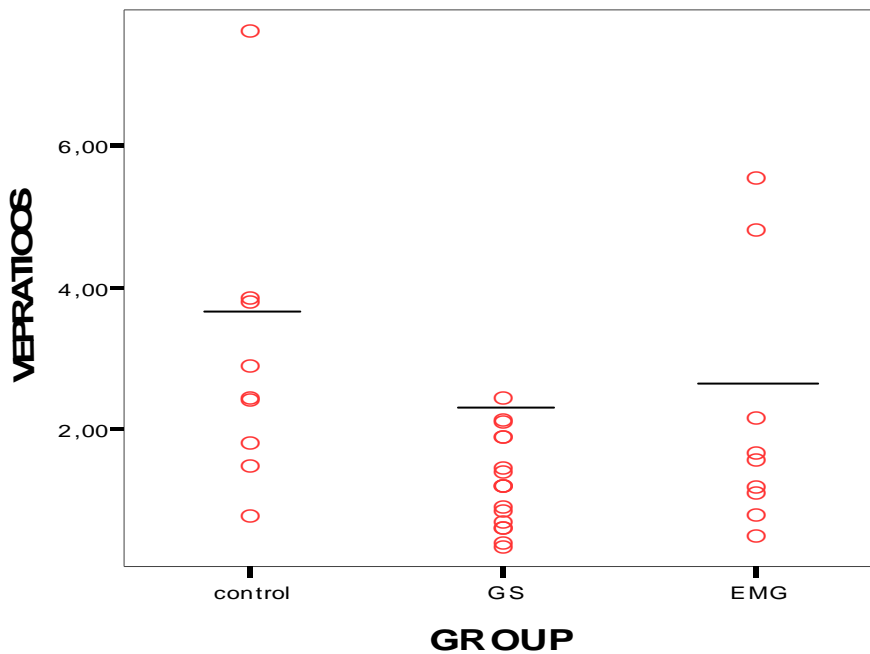
Πίνακας 14 : Μετρήσεις ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί).

Parameter	Control (N=22)	GM (N=28)	EMG (N=17)	TOTAL (N=67)
ERGRATIO*1	22 (91,7%)	28 (73,7%)	17 (65,4%)	67 (100%)
*1 : Λείπουν δεδομένα από 21 μάτια (2 (8,3%) από την ομάδα Control, 10 (26,3%) από την ομάδα GS και 9 (34,6%) από την ομάδα EMG).				
Mean (± Std. Dev.)	1,4208 (±0,52272)	1,1602 (±0,51843)	0,8786 (±0,72614)	
Median	1,3736	1,0501	0,6893	

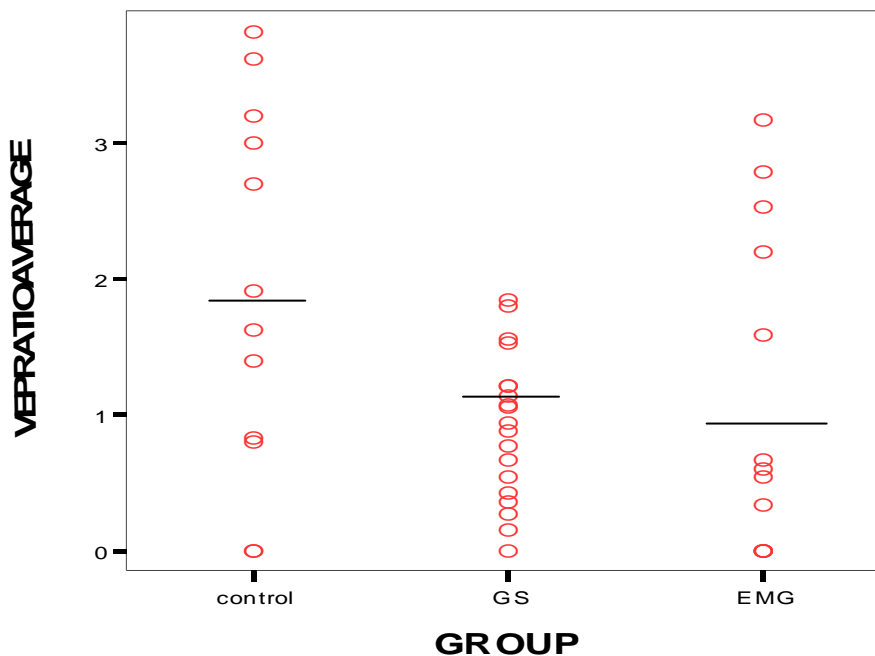


Γράφημα 3 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEP RATIOOD στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός).

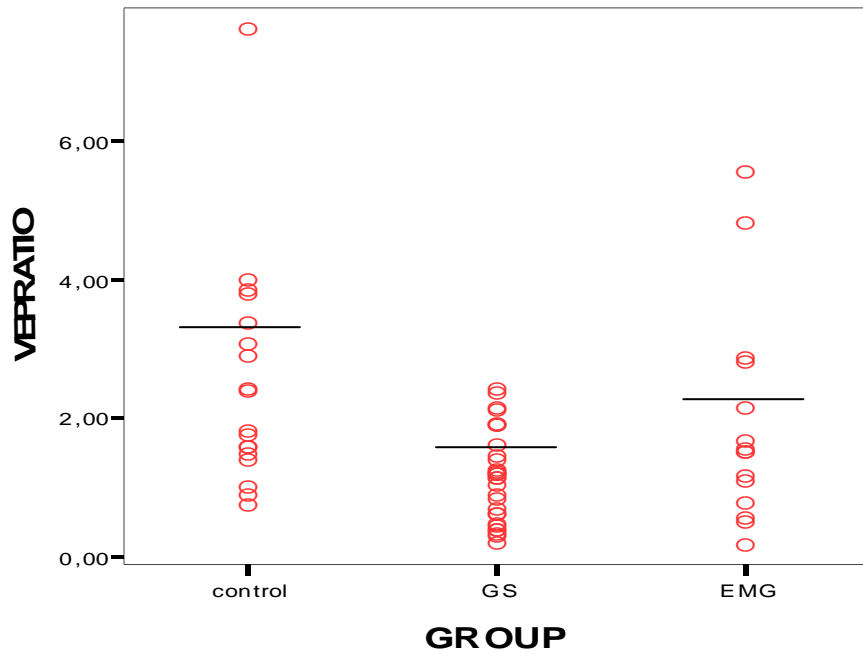
* Όπου η γραμμή _____ αντιπροσωπεύει τη διάμεσο των μετρήσεων



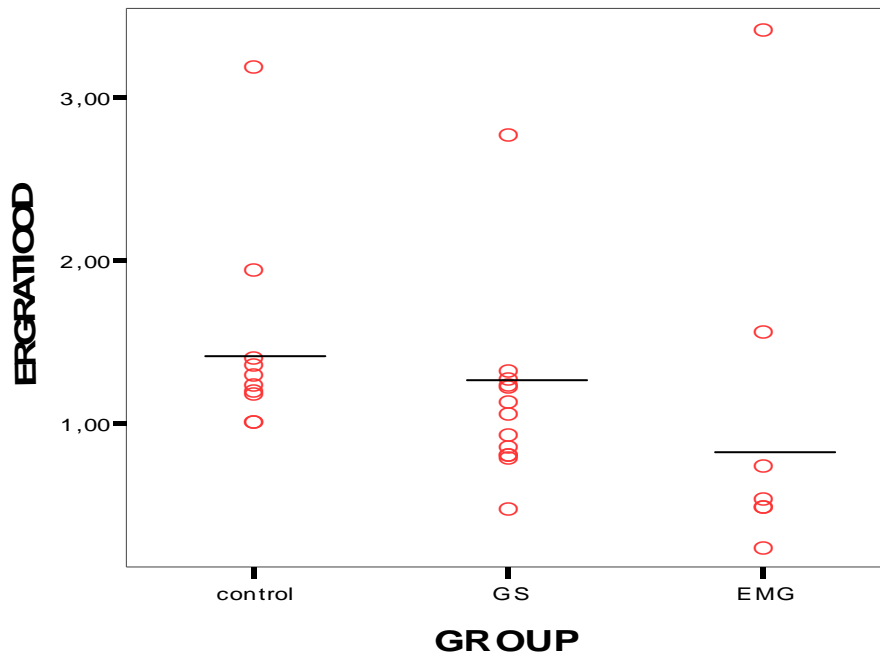
Γράφημα 4 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEP RATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός).



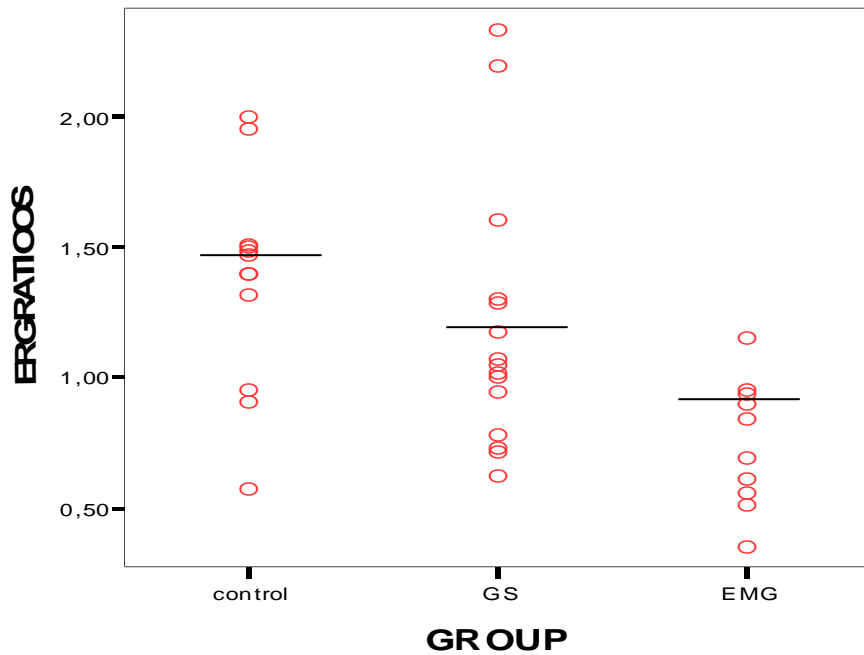
Γράφημα 5 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων VEP RATIO AVERAGE στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων VEP RATIO δεξιού και αριστερού οφθαλμού).



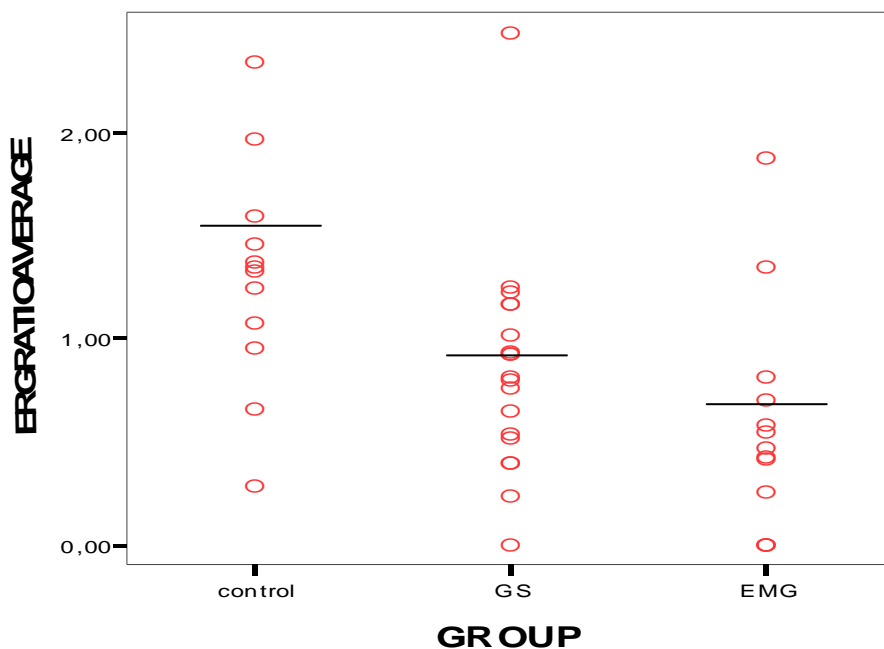
Γράφημα 6 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων *VEPRATIO* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα *VEPRATIO* δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί).



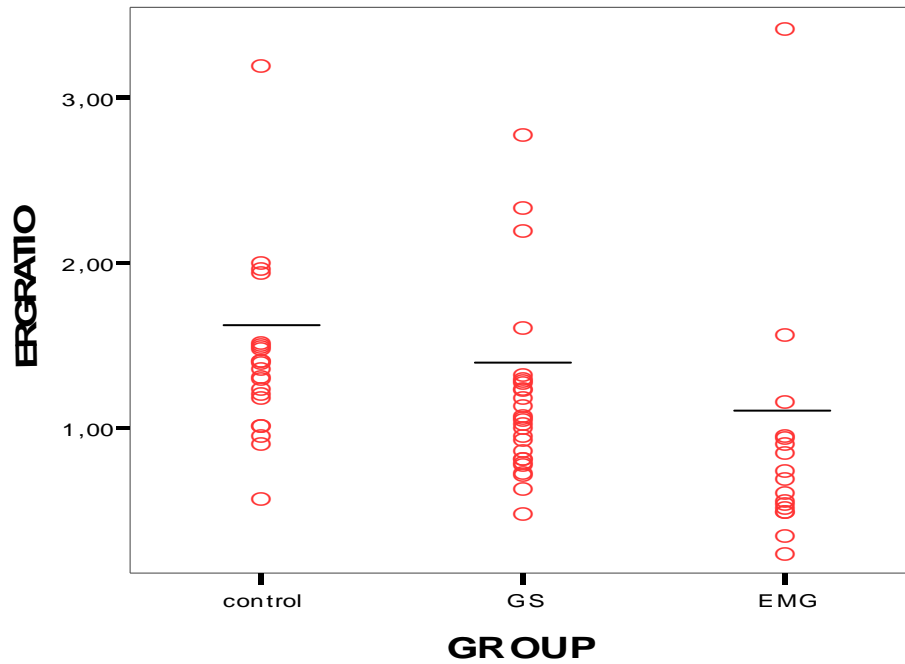
Γράφημα 7 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων *ERGRATIOOD* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός).



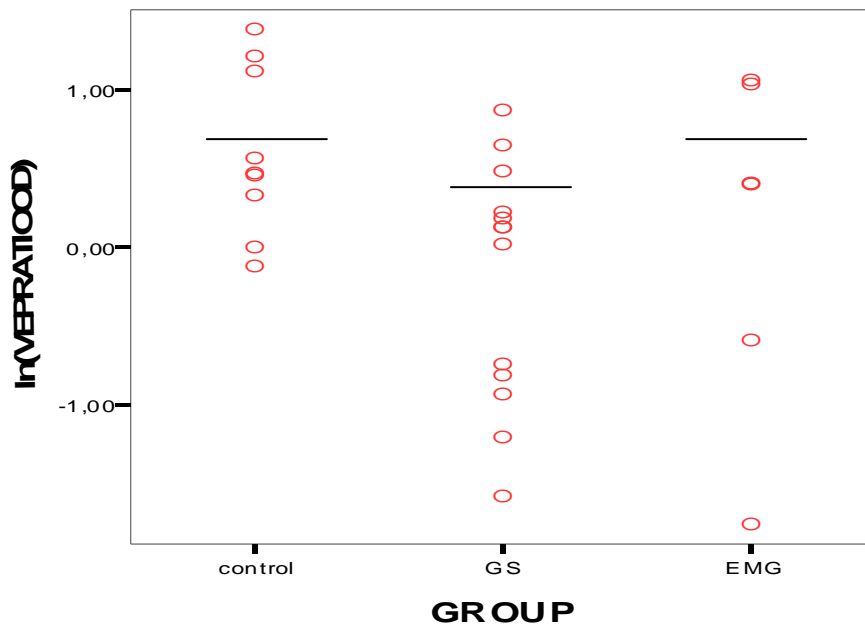
Γράφημα 8 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων *ERGRATIOOS* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός).



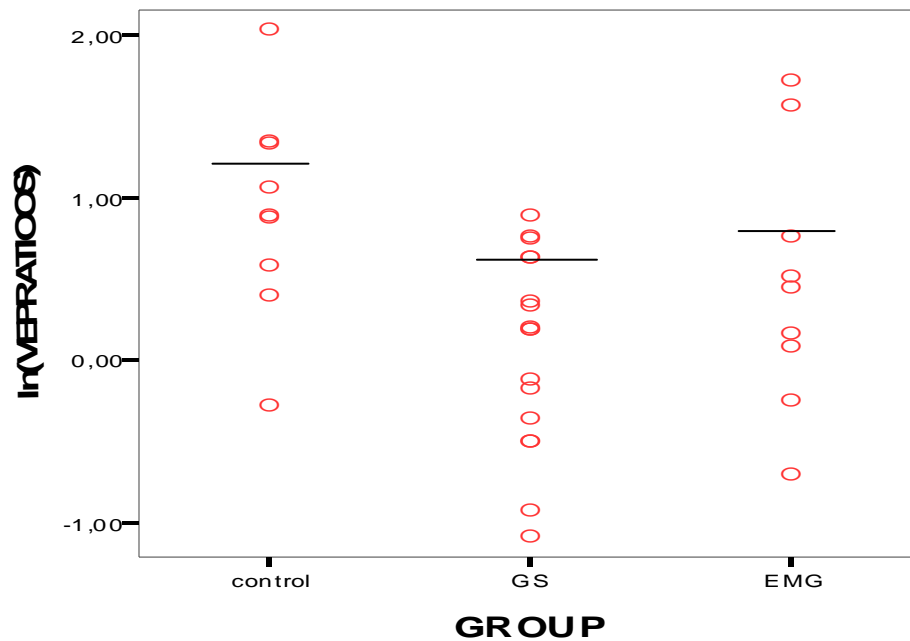
Γράφημα 9 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων *ERGRATIOAVERAGE* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων *ERGRATIOO* δεξιού και αριστερού οφθαλμού).



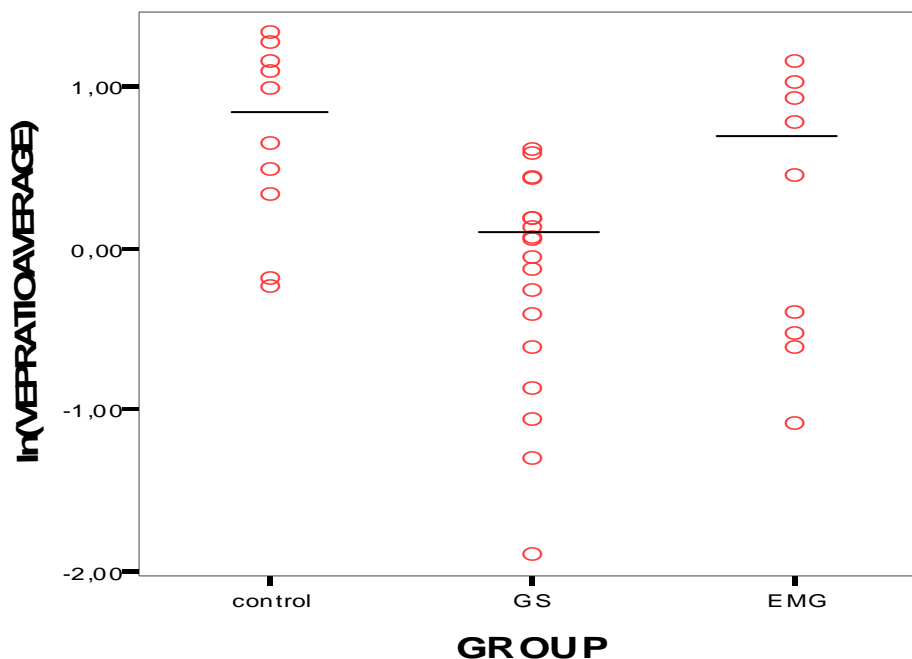
Γράφημα 10 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των μετρήσεων *ERGRATIO* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα *ERGRATIO* δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί).



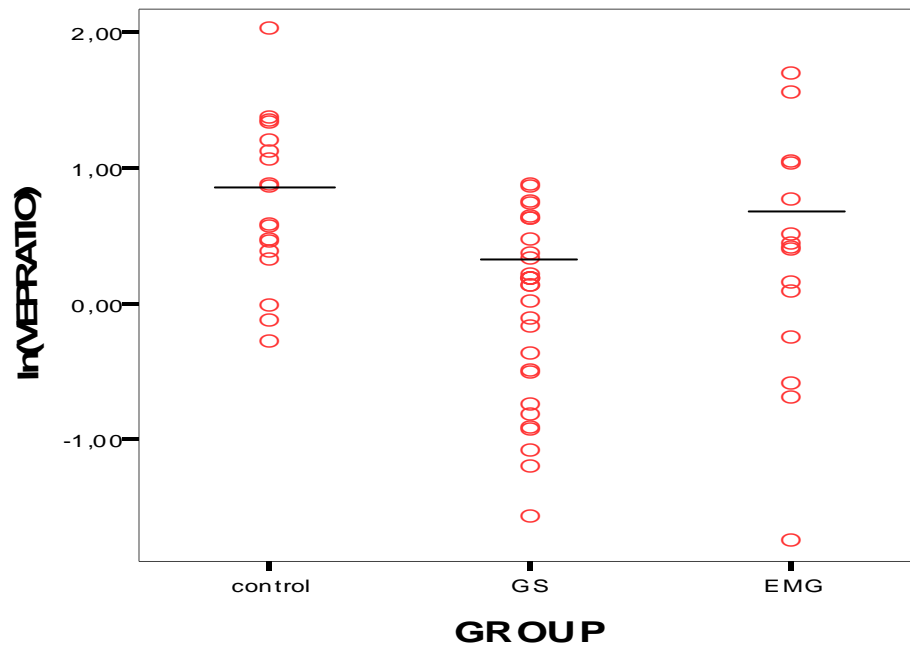
Γράφημα 11 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών *VEPRATIOOD* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεξιός οφθαλμός).



Γράφημα 12 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών *VEPRATIOOS* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Αριστερός οφθαλμός).



Γράφημα 13 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών *VEPRATIOAVERAGE* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Μέσος όρος των μετρήσεων *VEPRATIO* δεξιού και αριστερού οφθαλμού).



Γράφημα 14 : Απεικόνιση των διαγραμμάτων σημείων των λογαριθμημένων τιμών *VEPRATIO* στις τρεις ομάδες εξεταζομένων (Δεδομένα *VEPRATIO* δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί).

5.2.2. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης

5.2.2.1. Συσχέτιση για τις μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIO})$

Η συνολική διακύμανση, ICC_1 (Intraclass Correlation Coefficient) εκτιμήθηκε :

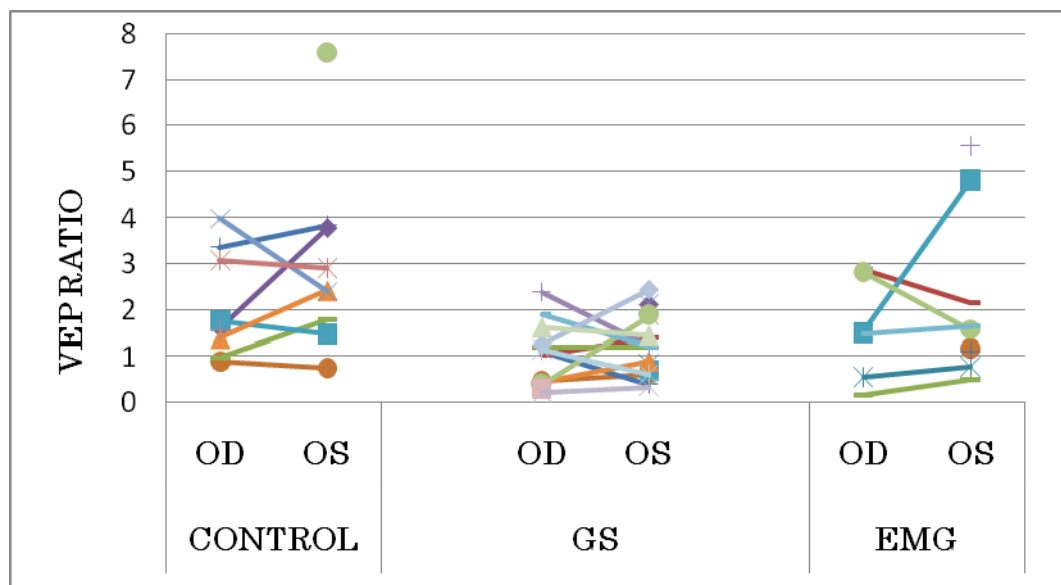
$$\text{ICC} = \frac{\sigma_{00(b)}^2}{\sigma_{(w)}^2 + \sigma_{00(b)}^2} = 67\%$$

$$\text{ICC} = \frac{\text{var}(ID)}{[\text{var}(Error) + \text{var}(ID)]} = 67\%. \text{ (Variance Components)}$$

ή

$$\text{ICC} = \frac{\text{Intercept}[subject=ID] \text{ Variance}}{[\text{Intercept}[subject=ID] \text{ Variance} + \text{Residual}]} = 67\%. \text{ (Unconditional means model)}$$

Η εκτίμηση του $\text{ICC}_1=67\%$ αποδεικνύει ότι υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα και επομένως μικρή μεταβλητότητα εντός ατόμων (33%). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει **μεγάλη ενδοατομική συσχέτιση**.



Γράφημα 15 : Απεικόνιση της σχέσης των μετρήσεων VEPRATIO ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό των τριών ομάδων εξεταζομένων .

Πίνακας 15 : Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIO})$ με «Variance Components» και με το «Unconditional means model» χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ομάδες.

PARAMETER $\ln(\text{VEPRATIO})$			
Variance Estimates		Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης	
Component	Estimate		
Var(ID)	0,421	$\text{ICC} = \frac{\text{var}(\text{ID})}{[\text{var}(\text{Error}) + \text{var}(\text{ID})]}$	<u>$\text{ICC}_1=67\%$</u>
Var(Error)	0,209		
Dependent Variable : $\ln\text{VEPRATIO}$ Method: Restricted Maximum Likelihood Estimation			
Estimates of Covariance Parameters(a)		Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης	
Parameter	Estimate	Std. Error	
Residual	0,209261	0,058767	$\text{ICC} = \frac{\text{Intercept}[\text{subject}=\text{ID}] \text{ Variance}}{[\text{Intercept}[\text{subject}=\text{ID}] \text{ Variance} + \text{Residual}]}$ <u>$\text{ICC}_1=67\%$</u>
Intercept [subject = ID]	Variance ₁	0,421017	0,137410
a Dependent Variable: $\ln(\text{VEPRATIO})$.			

5.2.2.2. Συσχέτιση για τις μετρήσεις ERGRATIO

Η συνολική διακύμανση, ICC₂ (Intraclass Correlation Coefficient) εκτιμήθηκε :

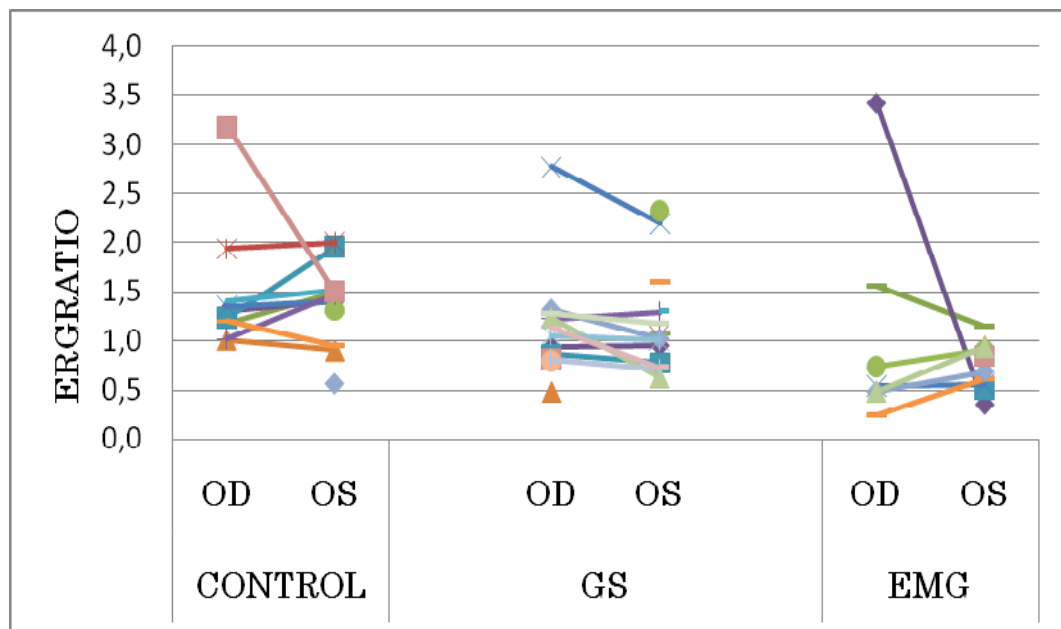
$$ICC = \frac{\sigma_{00(b)}^2}{\sigma_{(w)}^2 + \sigma_{00(b)}^2} = 29,3\%$$

$$ICC = \frac{\text{var}(ID)}{[\text{var}(Error) + \text{var}(ID)]} = 29,3\%. \text{ (Variance Components)}$$

ή

$$ICC = \frac{\text{Intercept}[subject=ID] \text{ Variance}}{[\text{Intercept}[subject=ID] \text{ Variance} + \text{Residual}]} = 29,3\%. \text{ (Unconditional model)}$$

Η εκτίμηση του ICC₂=29,3% αποδεικνύει ότι υπάρχει μικρή μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα και επομένως μεγάλη μεταβλητότητα εντός ατόμων (70,7%). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μικρή ενδοατομική συσχέτιση.



Γράφημα 16 : Απεικόνιση της σχέσης των μετρήσεων ERGRATIO ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό των τριών ομάδων εξεταζομένων .

Πίνακας 16 : Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης των μετρήσεων ERGRATIOC με «Variance Components» και με το «Unconditional means model» χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ομάδες.

PARAMETER ERGRATIOC					
Variance Estimates			Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης		
Component	Estimate				
Var(ID)	0,107		ICC = var(ID) / [var(Error) +var(ID)]	<u>ICC₁=29,3%</u>	
Var(Error)	0,260				
Dependent Variable : lnVEPRATIO Method: Restricted Maximum Likelihood Estimation					
Estimates of Covariance Parameters(a)			Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης		
Parameter	Estimate	Std. Error			
Residual	0,259628	0,066748	ICC= Intercept[subject=ID] Variance / [Intercept[subject=ID] Variance + Residual]	<u>ICC₂=29,3%</u>	
Intercept [subject = ID]	Variance ₁	0,107444	0,068192		
a Dependent Variable: ERGRATIOC.					

5.2.3. Σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών

5.2.3.1. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIOOD})$

Πίνακας 17 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών *VEPRATIOOD* (Δεξιός οφθαλμός) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο *One-way Anova*.

Dependent Variable : $\ln(\text{VEPRATIOOD})$					
Έλεγχος	One-way ANOVA				
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,416	2	1,708	2,824	0,078
Within Groups	15,122	25	0,605		
Total	18,538	27			

5.2.3.2. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις ln(VEPRATIOOS)

Πίνακας 18 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOOS (Αριστερός οφθαλμός) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD.

Dependent Variable : ln(VEPRATIOOS)						
Έλεγχος	One-way ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	4,219	2	2,109	4,809	0,015	
Within Groups	14,036	32	0,439			
Total	18,255	34				
Post hoc έλεγχος	Multiple Comparisons – LSD					
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) GROUP	(J) GROUP				Lower Bound	Upper Bound
Control	GS	0,83800(*)	0,27302	0,004	0,2819	1,3941
	EMG	0,43438	0,31221	0,174	-0,2016	1,0703
GS	EMG	-0,40361	0,27302	0,149	-0,9597	0,1525
* The mean difference is significant at the .05 level.						

5.2.3.3. Μέση τιμή των δύο ματιών, μετρήσεις ln(VEPRATIOAVERAGE)

Πίνακας 19 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIOAVERAGE (Μέσος όρος VEPRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD.

Dependent Variable : ln(VEPRATIOAVERAGE)						
Έλεγχος	One-way ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	5,319	2	2,659	5,361	0,009	
Within Groups	16,866	34	0,496			
Total	22,185	36				
Post hoc έλεγχος	Multiple Comparisons – LSD					
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) GROUP	(J) GROUP				Lower Bound	Upper Bound
Control	GS	0,90559(*)	0,27778	0,003	0,3411	1,4701
	EMG	0,49932	0,32361	0,132	-0,1583	1,1570
GS	EMG	-0,40627	0,28753	0,167	-0,9906	0,1781
* The mean difference is significant at the .05 level.						

5.2.3.4. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις
ln(VEPRATIO)

Πίνακας 20 : Σύγκριση των λογαριθμημένων τιμών VEPRATIO (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί) των τριών ομάδων με τον παραμετρικό έλεγχο One-way Anova και τον Post hoc έλεγχο LSD.

Dependent Variable : ln(VEPRATIO)						
Έλεγχος	One-way ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	7,273	2	3,637	7,111	0,002	
Within Groups	30,685	60	0,511			
Total	37,958	62				
Post hoc έλεγχος	Multiple Comparisons – LSD					
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) GROUP	(J) GROUP				Lower Bound	Upper Bound
Control	GS	0,80108(*)	0,21321	p<0,001	0,3746	1,2276
	EMG	0,43205	0,25001	0,089	-0,0680	0,9322
GS	EMG	-0,36903	0,22615	0,108	-0,8214	0,0833
* The mean difference is significant at the .05 level.						

5.2.3.5. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις ln(VEPRATIOC)

Η προσέγγιση που χρησιμοποιεί τα δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί, συνυπολογίζοντας την ενδοατομική εξαρτησία (ICC₁=67%), εφαρμόζει αρχικά το «Conditional Means model» ώστε να εκτιμηθεί το ποσοστό της «εξηγήσιμης» μεταβλητότητας που οφείλεται στις τρεις ομάδες των εξεταζομένων :

$$M = \frac{Variance_1 - Variance_2}{Variance_1} = 23\% \text{ όπου: } Variance_1 = 0,421017 \text{ (Πίνακας 15)}$$

$$Variance_2 = 0,322824 \text{ (Πίνακας 21)}$$

Η εκτίμηση M₁=23%, δηλώνει ότι το 23% της εξηγήσιμης διακύμανσης, εξηγείται από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων (Control, GS, EMG).

Πίνακας 21 : Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων ln(VEPRATIOC) που εξηγείται από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων, με εφαρμογή του «Conditional means model».

PARAMETER ln(VEPRATIOC)		Εκτίμηση της μεταβλητότητας που οφείλεται στις 3 ομάδες.		
Estimates of Covariance Parameters(a)				
Parameter	Estimate	Std. Error		
Residual	0,209380	0,058718	$M = \frac{Variance_1 - Variance_2}{Variance_1}$	<u>M₁=23%</u>
Intercept [subject = ID]	Variance ₂ 0,322824	0,117814	(Variance ₁ =0,421017)	
a Dependent Variable: ln(VEPRATIOC).				

Έπειτα, γίνεται η ανάλυση με το «Conditional means model» (Mixed model) για να συγκριθούν οι τρεις ομάδες.

Πίνακας 22 : Σύγκριση των αποκρίσεων των μετρήσεων $\ln(\text{VEPRATIOC})$ των τριών ομάδων εξεταζομένων με το « Mixed Model» (Conditional means model).

Dependent Variable : $\ln(\text{VEPRATIOC})$.							
Mixed Model Analysis							
Type III Tests of Fixed Effects(a)							
Source	Numerat or df	Denominator df	F	Sig.			
Intercept	1	32,591	10,533	0,003			
grp210	2	32,597	4,871	0,014			
Estimates of Fixed Effects(b)							
Parameter	Estimate	Std. Error	df	T	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	0,364431	0,225466	33,211	1,616	0,115	-0,094171	0,823034
[GROUP=0] =Control	0,427077	0,308767	32,428	1,383	0,176	-0,201535	1,055689
[GROUP=1] =GS	-0,392602	0,276138	33,211	-1,422	0,164	-0,954273	0,169069
[GROUP=2] =EMG	0(a)	0
Intercept	0,791508	0,210955	31,554	3,752	0,001	0,361568	1,221448
[grp210=0] =EMG	-0,427077	0,308767	32,428	-1,383	0,176	-1,055689	0,201535
[grp210=1] =GS	-0,819679	0,264423	32,147	-3,100	0,004	-1,358194	0,281164
[grp210=2] =Control	0(a)	0
a This parameter is set to zero because it is redundant.							
b Dependent Variable: $\ln(\text{VEPRATIOC})$.							

(Η ομάδα grp210 έχει δημιουργηθεί ώστε να συγκρίνονται οι ομάδες GS και EMG με την ομάδα Control).

5.2.3.6. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις ERGRATIOOD

Πίνακας 23 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOOD (Δεξιός οφθαλμός) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis.

PARAMETER ERGRATIOOD	
Έλεγχος	Kruskal Wallis
Chi-Square	5,405
Df	2
Asymp. Sig.	0,067
a Kruskal Wallis Test b Grouping Variable: GROUP	

5.2.3.7. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις ERGRATIOOS

Πίνακας 24 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOOS (Αριστερός οφθαλμός) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test.

PARAMETER ERGRATIOOS			
Έλεγχος	Kruskal Wallis		
Chi-Square	12,563		
Df	2		
Asymp. Sig.	0,002		
a Kruskal Wallis Test b Grouping Variable: GROUP			
Έλεγχος	Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων		
	Control-GS	Control-EMG	GS-EMG
Mann-Whitney U	61,000	11,000	27,000
Wilcoxon W	181,000	66,000	82,000
Z	-1,415	-3,231	-2,663
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,157	0,001	0,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,167(a)	0,001(a)	0,007(a)
a Not corrected for ties. b Grouping Variable: GROUP			

5.2.3.8. Μέση τιμή των δύο ματιών, μετρήσεις ERGRATIOAVERAGE

Πίνακας 25 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIOAVERAGE (Μέσος όρος ERGRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test.

PARAMETER ERGRATIOAVERAGE			
Έλεγχος	Kruskal Wallis		
Chi-Square	11,283		
Df	2		
Asymp. Sig.	0,004		
a Kruskal Wallis Test b Grouping Variable: GROUP			
Έλεγχος	Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων		
	Control-GS	Control-EMG	GS-EMG
Mann-Whitney U	49,000	26,000	80,500
Wilcoxon W	239,000	117,000	171,500
Z	-2,636	-2,831	-1,651
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,008	0,005	0,099
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,007(a)	0,004(a)	0,099
a Not corrected for ties. b Grouping Variable: GROUP			

5.2.3.9. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις ERGRATIO

Πίνακας 26 : Σύγκριση των κατανομών των μετρήσεων ERGRATIO (Μέσος όρος ERGRATIO των δύο ματιών) των τριών ομάδων εξεταζομένων με το μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal Wallis και Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων με εφαρμογή του Mann-Whitney test.

PARAMETER ERGRATIO			
Έλεγχος	Kruskal Wallis		
Chi-Square	18,263		
Df	2		
Asymp. Sig.	p<0,001		
a Kruskal Wallis Test b Grouping Variable: GROUP			
Έλεγχος	Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων		
	Control-GS	Control-EMG	GS-EMG
Mann-Whitney U	176,000	54,000	119,000
Wilcoxon W	582,000	207,000	272,000
Z	-2,580	-3,767	-2,786
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,010	p<0,001	0,005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		0,000(a)	
a Not corrected for ties. b Grouping Variable: GROUP			

5.2.3.10. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις ERGRATIOC

Για την ανάλυση με χρήση των δεδομένων από τα δύο μάτια μαζί λαμβάνοντας υπόψη την ενδοατομική συσχέτιση (ICC₂=29,3%), εφαρμόστηκε αρχικά το «Conditional Means model» και εκτιμήθηκε η μεταβλητότητα που πηγάζει εξαιτίας των τριών ομάδων εξεταζομένων :

$$M = \frac{Variance_1 - Variance_2}{Variance_1} = 23\% \text{ όπου: } Variance_1 = 0,107444 \text{ (Πίνακας 16)}$$

$$Variance_2 = 0,075277 \text{ (Πίνακας 27)}$$

Το residual M₂ εκτιμήθηκε ίσο με 23%, που σημαίνει ότι η ομοιότητα μεταξύ των ματιών στις τιμές ERGRATIO παραμένει (δηλαδή δεν μειώνεται), μετά την τροποποίηση για πιθανές διαφορές που οφείλονται στις 3 ομάδες.

Πίνακας 27 : Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων ERGRATIOC που εξηγείται από τις τρεις ομάδες των εξεταζομένων, με εφαρμογή του «Conditional means model».

PARAMETER ERGRATIOC				
Estimates of Covariance Parameters(a)			Εκτίμηση της μεταβλητότητας που οφείλεται στις 3 ομάδες.	
Parameter	Estimate	Std. Error		
Residual	0,261646	0,067376	$M = \frac{Variance_1 - Variance_2}{Variance_1}$	M₂=30%
Intercept [subject = ID]	Variance ₂	0,075277	(Variance ₁ =0,107444)	
a Dependent Variable: ERGRATIOC.				

Πίνακας 28 : Σύγκριση των αποκρίσεων των μετρήσεων ERGRATIOC των τριών ομάδων εξεταζομένων με το « Mixed Model» (Conditional means model).

Dependent Variable : ERGRATIOC							
Mixed Model Analysis							
Type III Tests of Fixed Effects(a)							
Source	Numerator df	Denominator df	F		Sig.		
Intercept	1	36,135	213,952		0,000		
grp210	2	36,200	3,460		0,042		
Estimates of Fixed Effects(b)							
Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	0,874322	0,152733	36,209	5,725	0,000	0,564628	1,184016
[GROUP=0]=Control	0,536853	0,204183	34,953	2,629	0,013	0,122320	0,951387
[GROUP=1]=GS	0,286986	0,192783	37,550	1,489	0,145	-0,103437	0,677408
[GROUP=2]=EMG	0(a)	0
Intercept	1,411175	,135511	33,414	10,414	0,000	1,135605	1,686746
[grp210=0]=EMG	-0,536853	0,204183	34,953	-2,629	0,013	-0,951387	-0,122320
[grp210=1]=GS	-0,249868	0,179447	36,082	-1,392	0,172	-0,613776	0,114040
[grp210=2]=Control	0(a)	0
a This parameter is set to zero because it is redundant.							
b Dependent Variable: ERGRATIOC.							

(Η ομάδα grp210 έχει δημιουργηθεί ώστε να συγκρίνονται οι ομάδες GS και EMG με την ομάδα Control).

5.2.4. Σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μεθόδων προσέγγισης

5.2.4.1. Σύγκριση των μεθόδων για τις μετρήσεις $\ln(\text{VEPRATIO})$

Πίνακας 29 : Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων $\ln(\text{VEPRATIO})$ στις τρεις ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ $\ln(\text{VEPRATIO})$					
Μέθοδος στατιστικής προσέγγισης	$\ln(\text{VEPRATIO OD})$	$\ln(\text{VEPRATIO OS})$	$\ln(\text{VEPRATIO AVER.})$	$\ln(\text{VEPRATIO})$	$\ln(\text{VEPRATIOIC})$ (ICC =67%)
Συγκρίσεις ομάδων					
Μέθοδος ανάλυσης	One-way Anova	One-way Anova	One-way Anova	One-way Anova	Conditional mixed model
Group Asymp. Sig.	0,078	0,015	0,009	0,002	0,014
Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων					
Μέθοδος ανάλυσης		LSD	LSD	LSD	Conditional mixed model
Control-GS Asymp. Sig.		0,004	0,003	0,000	0,004
Control-EMG Asymp. Sig.		0,174	0,132	0,089	0,176
GS-EMG Asymp. Sig.		0,149	0,167	0,108	0,164

Ο παραπάνω πίνακας (Πίνακας 29), αναπαριστάνει τη σύνοψη των πέντε πιθανών στατιστικών προσεγγίσεων για την σύγκριση των αποκρίσεων VEPRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων, αποτελούμενες από φυσιολογικό πληθυσμό (control) , Glaucoma suspects (GS) και Early manifest glaucoma (EMG) ασθενείς.

Η ανάλυση με το «Conditional means model» ($p=0,014$) έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις VEPRATIO μεταξύ των τριών ομάδων. Έδειξε επίσης ότι υπάρχει ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση ανάμεσα στα δεδομένα ($ICC_1=67\%$) και το 23% της εξηγήσιμης μεταβλητότητας οφείλεται στις τρεις ομάδες των εξεταζομένων. Η εφαρμογή του συνηθισμένου παραμετρικού έλεγχου «One-way Anova» στα δεδομένα του αριστερού οφθαλμού ($p=0,015$), στο μέσο όρο των αποκρίσεων του δεξιού και αριστερού οφθαλμού όπου εκτιμήθηκε μικρότερη η τιμή του Pvalue ($p=0,009$) και στα δεδομένα των δύο ματιών μαζί όπου εκτιμήθηκε επίσης μικρότερο το Pvalue ($p=0,002$), έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Η χρήση του δεξιού οφθαλμού για την ανάλυση, οδήγησε σε πολύ μεγαλύτερη τιμή του Pvalue ($p=0,078$) και σε μη απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Στις συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων, το «Conditional means model» έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις VEPRATIO της ομάδας Control και της ομάδας GS ($p=0,004$). Οι μετρήσεις από τον αριστερό οφθαλμό ή η χρήση του μέσου όρου των μετρήσεων οδήγησαν σε όμοιο Pvalue ($p=0,004$ και $p=0,003$ αντιστοίχως). Εκτιμήθηκε μικρότερο Pvalue με τη χρήση των δύο ματιών μαζί ($p<0,001$) ή μεγαλύτερο Pvalue όταν χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα του δεξιού οφθαλμού ($p=0,026$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις VEPRATIO της ομάδα Control και της ομάδας EMG ($p=0,176$) σύμφωνα με το «Conditional mixed model». Η χρήση των δεδομένων από τον αριστερό οφθαλμό οδήγησε σε όμοιο Pvalue ($p=0,174$). Όταν χρησιμοποιήθηκε ο δεξιός οφθαλμός η τιμή του Pvalue εκτιμήθηκε μεγαλύτερη ($p=0,228$), ενώ με τη χρήση του μέσου όρου ή τα δεδομένα από τα δύο μάτια μαζί το Pvalue εκτιμήθηκε μικρότερο ($p=0,132$ και $p=0,089$ αντιστοίχως).

Το «Conditional means model» έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις των ομάδων GS και EMG ($p=0,164$). Τα δεδομένα από τη χρήση του μέσου όρου των δύο ματιών οδήγησαν σε όμοιο Pvalue ($p=0,167$). Η χρήση του δεξιού οφθαλμού εκτίμησε μεγαλύτερη τη τιμή του Pvalue ($p=0,451$), ενώ οι παρατηρήσεις από τον αριστερό οφθαλμό και τα δεδομένα από τα δύο μάτια μαζί οδήγησαν σε μικρότερες τιμές του Pvalue ($p=0,149$ και $p=0,108$ αντιστοίχως).

5.2.4.2. Σύγκριση των μεθόδων για τις μετρήσεις ERGRATIO

Πίνακας 30 : Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ERGRATIO					
Μέθοδος στατιστικής προσέγγισης	ERGRATIO OD	ERGRATIO OS	ERGRATIO AVERAGE	ERG RATIO	ERG RATIOIC (ICC=29%)
Συγκρίσεις ομάδων					
Μέθοδος ανάλυσης	Kruskal Walis	Kruskal Walis	Kruskal Walis	Kruskal Walis	Conditional mixed model
Group Asymp. Sig.	0,067	0,002	0,004	p<0,001	0,042
Post-hoc συγκρίσεις μεταξύ ζευγαριών ομάδων					
Μέθοδος ανάλυσης		Mann-Whitney test	Mann-Whitney test.	Mann-Whitney test.	Conditional mixed model
Control-GS Asymp. Sig.		0,157	0,008	0,010	0,172
Control-EMG Asymp. Sig.		0,001	0,005	p<0,001	0,013
GS-EMG Asymp. Sig.		0,008	0,099	0,005	0,145

Ο παραπάνω πίνακας (Πίνακας 30), αναπαριστάνει τη σύνοψη των πέντε πιθανών στατιστικών προσεγγίσεων για την σύγκριση των αποκρίσεων ERGRATIO στις τρεις ομάδες εξεταζομένων.

Η ανάλυση των δεδομένων ERGRATIO με το «Conditonal means model» έδειξε ότι υπάρχει κάποια απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μέσες μετρήσεις των τριών ομάδων ($p=0,042$). Τα δεδομένα εμφανίζουν μικρή συσχέτιση ανάμεσα στα μάτια ($ICC_2=29,3\%$). Η εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου «Kruskal Wallis» στα δεδομένα του δεξιού οφθαλμού εκτίμησε μεγαλύτερη τη τιμή του Pvalue και έδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($p=0,067$). Η ανάλυση με χρήση του αριστερού οφθαλμού, τον μέσο όρο των παρατηρήσεων από τα δύο μάτια και τα δεδομένα από τα δύο μάτια μαζί οδήγησαν σε σημαντικά πολύ μικρότερες τιμές του Pvalue ($p=0,002$, $p=0,004$ και $p<0,001$ αντιστοίχως).

Σύμφωνα με το «Conditonal means model» δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις των ομάδων Control και GS ($p=0,172$). Η ανάλυση με «Mann-Whitney test» στα δεδομένα του αριστερού οφθαλμού οδήγησε σε μικρότερη τιμή του Pvalue ($p=0,157$). Η χρήση του δεξιού οφθαλμού ($p=0,047$), η ανάλυση με τη χρήση του μέσου όρου από τα δύο μάτια ($p=0,008$) και η ανάλυση με τη χρήση και των δύο ματιών μαζί ($p=0,01$), οδήγησαν σε πολύ μικρότερες τιμές του Pvalue και σε στατιστικά σημαντική ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις των δύο ομάδων.

Υπάρχει στατιστικά σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις της ομάδας Control και της ομάδας EMG, όπως βρέθηκε με την ανάλυση του «Conditional mixed model» ($p=0,013$). Η χρήση του αριστερού οφθαλμού ($p=0,001$), η χρήση του μέσου όρου των μετρήσεων ($p=0,005$) και η χρήση των δύο ματιών μαζί ($p<0,001$) οδήγησαν σε μικρότερες τιμές του Pvalue. Η ανάλυση με τη χρήση του δεξιού οφθαλμού εκτίμησε μεγαλύτερη τιμή του Pvalue και δεν βρέθηκε να υπάρχει απόδειξη διαφοράς ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες ($p=0,097$).

Τέλος, η ανάλυση με το «Conditional mixed model» δεν βρήκε καμία απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μέσες τιμές των ομάδων GS και EMG ($p=0,145$). Η ανάλυση με χρήση του δεξιού οφθαλμού εκτίμησε μεγαλύτερη τη τιμή του Pvalue ($p=0,191$), ενώ η ανάλυση με τη χρήση του μέσου όρου των δύο ματιών ($p=0,099$) εκτίμησε αρκετά μικρότερο το Pvalue. Η ανάλυση με τη χρήση του αριστερού οφθαλμού ($p=0,008$) και η ανάλυση με τη χρήση και των δύο ματιών μαζί ($p=0,005$) εκτίμησαν σημαντικά μικρότερο το Pvalue και έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά πολύ σημαντική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις μετρήσεις των τριών ομάδων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 :

Σύγκριση των μεθόδων ανάλυσης δυαδικών εκβάσεων :

Υπαρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας σε παιδιά
στην Κρήτη και στην Βουλγαρία

6.1. Μεθοδολογία

6.1.1. Μαθητές

Για την ανάλυση των ποιοτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν παρατηρήσεις που λήφθηκαν και από τα δύο μάτια από 462 μαθητές της Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Από αυτούς, οι 301 μαθητές είχαν καταγωγή από την Ελλάδα και οι 161 μαθητές κατάγονταν από τη Βουλγαρία. Το αρχείο των δεδομένων δόθηκε από τον κ. Σωτήρη Πλαϊνή και περιλάμβανε δεδομένα από δύο προηγούμενες μεταπτυχιακές εργασίες.^{78,79}

Όσοι μαθητές ήταν παρόντες στο σχολείο και είχαν τη συγκατάθεση από τους γονείς συμπεριλήφθηκαν αυτόματα στη μελέτη. Όλοι οι μαθητές εξετάστηκαν με διορθωμένο το διαθλαστικό σφάλμα (εάν υπήρχε) και εξαιρέθηκαν οι χρήστες φακών επαφής.

Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στα σχολεία των μαθητών το διάστημα Απρίλιο έως Μάιο του 2006. Περισσότερες λεπτομέρειες δίνονται στο πίνακα 31.

6.1.2. Μετρήσεις

Για την ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν οι **μετρήσεις μειωμένης οπτικής οξύτητας (Μ.Ο.Ο.)** σε οποιοδήποτε μάτι του εξεταζομένου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organisation) η οπτική οξύτητα μπορεί να

χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο για την μέτρια οπτική βλάβη (moderate visual impairment. Συγκεκριμένα, ως «moderate visual impairment» θεωρείται η οπτική οξύτητα < 0.5 όταν μετριέται σε decimal και η οπτική οξύτητα > 0.30 όταν μετριέται σε logMAR.

6.1.3. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των ποιοτικών δεδομένων εξετάστηκε με τις συνηθισμένες μεθόδους ανάλυσης και συγκρίθηκε το αποτέλεσμα με τη μέθοδο που πρότεινε ο Rosner B¹⁹ η οποία χρησιμοποιεί ταυτόχρονα και τα δύο μάτια χωρίς να αγνοεί τη πιθανή συσχέτιση των ματιών.

Σκοπός της συγκεκριμένης ανάλυσης ήταν να εξεταστεί εάν υπάρχει σχέση ανάμεσα στις χώρες (Ελλάδα – Βουλγαρία) και της ύπαρξης της μειωμένης οπτικής οξύτητας. Επίσης, θα γίνει έλεγχος αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού όσον αφορά την δυαδική έκβαση, ύπαρξης ή μη ύπαρξης μειωμένης οπτικής οξύτητας.

Για να εξετάσουμε αν υπάρχει σχέση ανάμεσα στις χώρες (αν ο μαθητής κατάγεται από Βουλγαρία ή Ελλάδα) και της ύπαρξης Μ.Ο.Ο. εφαρμόστηκε ο « X^2 έλεγχος». Ο έλεγχος αυτός εξετάστηκε με τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις. Εφαρμόστηκε στα δεδομένα του δεξιού οφθαλμού, στα δεδομένα του αριστερού οφθαλμού και στα δεδομένα από τα δύο μάτια ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις. Η μηδενική υπόθεση, H_0 , είναι ότι δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά μειωμένης οπτικής οξύτητας (Μ.Ο.Ο.) ανάμεσα στις δύο χώρες. Ως επίπεδο σημαντικότητας του έλεγχου της υπόθεσης ορίστηκε το 5%. Εφαρμόστηκε επίσης μία τέταρτη προσέγγιση η οποία συνυπολογίζει την ενδοατομική συσχέτιση¹⁹ με την οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα των συνηθισμένων μεθόδων ανάλυσης.

Η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό οφθαλμό εκτιμήθηκε με το «effective numbers of eyes per person»¹⁹ καθώς και με τις μεθόδους που προτάθηκαν από τους Man-Lai Tang κ.α.³² και Thompson JR¹⁰.

Για την επίτευξη της ανάλυσης με τις συνηθισμένες μεθόδους εφαρμόστηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 15.0, ενώ για την ανάλυση που συνυπολογίζει την ενδοατομική συσχέτιση έγινε χρήση του Excel.

6.2. Αποτελέσματα

6.2.1. Περιγραφικά στοιχεία

Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 31) δείχνει τις τιμές της δυαδικής έκβασης ύπαρξης/μη ύπαρξης μειωμένης οπτικής οξύτητας στις δύο ομάδες μαθητών (Έλληνες και Βούλγαροι).

Πίνακας 31 : Συνοπτικός πίνακας των μετρήσεων Μ.Ο.Ο. με τρεις προσεγγίσεις ανάλυσης (Δεδομένα δεξιού οφθαλμού, Δεδομένα αριστερού οφθαλμού και συνδυασμός των δεδομένων των δύο ματιών).

PARAMETER : M.O.O.OD	(α) Δεξιός οφθαλμός		
	Valid (Total)	ΜΕΙΩΜΕΝΗ Ο.Ο.	
ΧΩΡΑ	N (%)	ΝΑΙ (8,7%)	ΟΧΙ (91,3%)
ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ	161 (100%)	7 (4%)	154 (96%)
ΕΛΛΑΔΑ	301 (100%)	33 (11%)	268 (89%)
Total	462	40 (8,7%)	422 (91,3%)
PARAMETER : M.O.O.OS	(β) Αριστερός οφθαλμός		
	Valid (Total)	ΜΕΙΩΜΕΝΗ Ο.Ο.	
ΧΩΡΑ	N (%)	ΝΑΙ (7,4%)	ΟΧΙ (92,6%)
ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ	161 (100,0%)	8 (5%)	153 (95%)
ΕΛΛΑΔΑ	301 (98,7%)	26 (8,7%)	275 (91,3%)
Total	462	34 (7,4%)	428 (92,6%)
PARAMETER : M.O.O.	(γ) Συνδυασμός δεξιού και αριστερού οφθαλμού		
	Valid (Total)	ΜΕΙΩΜΕΝΗ Ο.Ο.	
ΧΩΡΑ	N (%)	ΝΑΙ (8%)	ΟΧΙ (92%)
ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ	322 (100,0%)	15 (4,7%)	307 (95,6%)
ΕΛΛΑΔΑ	602 (98,7%)	59 (9,8%)	543 (90,2%)
Total	924	74 (8%)	850 (92%)

6.2.2. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης

i. Μέθοδος Man-Lai Tang :

$$ICC_i = corr(Z_{ij1}, Z_{ij2}) = d_i(R-1)(1-d_i) = 0,7062$$

όπου : $d_i = \hat{d} = \bar{d} = \frac{1}{2} \sum \frac{(P_{i1} + 2P_{i2})}{P_i} = 0,080087$ (Πίνακας 35)

$$R = \hat{R} = \bar{R} = 4P \sum \frac{P_{i2}}{\sum (P_{i1} + 2P_{i2})^2} = 9,11176$$
 (Πίνακας 35)

Ο συμβολισμός P_{i1} δηλώνει ότι δηλώνει ότι το άτομο που ανήκει στην ομάδα i (Βούλγαροι ή Έλληνες) έχει στο ένα μάτι Μ.Ο.Ο. και το P_{i2} δηλώνει ότι το άτομο έχει Μ.Ο.Ο. και στα δύο του μάτια.

ii. Μέθοδος Thompson JR

$$p_T = \frac{P_{2eyes} - P_{eye}^2}{P_{eye} (1 - P_{eye})} = 0,706$$

όπου : $P_{2eyes} = \sum \frac{P_{i2}}{P_i} = 0,058442$ και $P_{eye} = d_i = 0,080087$ (Πίνακας 35)

iii. Effective number of eyes per person - Μέθοδος Rosner B

$$\hat{e} = \frac{2\hat{d}(1-\hat{d})}{\{\hat{d}(1-\hat{d}) + (\hat{R}-1)\hat{d}^2\}} = 1,172195 < 1,6$$
 (Πίνακας 35)

Το ϵ εκτιμήθηκε ίσο με $\hat{\epsilon} = 1,172195$ (μικρότερο από 1,6) επομένως υπάρχει απόδειξη συσχέτισης ανάμεσα στα ζευγάρια ματιών. Η μέθοδος των Man-Lai Tang κ.α.³² (επέκταση της μεθόδου του Rosner) ή του Thompson JR¹⁰ δίνουν ίδια εκτίμηση της συσχέτισης, ICC=0,7062, αποδεικνύοντας την **ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση**.

6.2.3. Σύγκριση των ποσοστών μειωμένης οπτικής οξύτητας σε Κρήτη και Βουλγαρία

6.2.3.1. Δεξιός οφθαλμός, μετρήσεις M.O.O.OD

Πίνακας 32 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης M.O.O. με χρήση των δεδομένων M.O.O.OD (Δεξιός οφθαλμός) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου.

PARAMETER M.O.O.OD	Chi-Square Tests				
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,805(b)	1	0,016		
Continuity Correction(a)	4,999	1	0,025		
Likelihood Ratio	6,437	1	0,011		
Fisher's Exact Test				0,015	0,010
Linear-by-Linear Association	5,792	1	0,016		
N of Valid Cases	462				
a Computed only for a 2x2 table b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,94.					

6.2.3.2. Αριστερός οφθαλμός, μετρήσεις Μ.Ο.Ο.ΟS

Πίνακας 33 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης Μ.Ο.Ο. με χρήση των δεδομένων Μ.Ο.Ο.ΟS (Αριστερός οφθαλμός) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου.

PARAMETER Μ.Ο.Ο.ΟS	Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,071(b)	1	0,150		
Continuity Correction(a)	1,568	1	0,211		
Likelihood Ratio	2,198	1	0,138		
Fisher's Exact Test				0,191	0,103
Linear-by-Linear Association	2,067	1	0,151		
N of Valid Cases	462				
a Computed only for a 2x2 table b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,85.					

6.2.3.3. Χρήση και των δύο ματιών ως ανεξάρτητα, μετρήσεις Μ.Ο.Ο

Πίνακας 34 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης Μ.Ο.Ο. με χρήση των δεδομένων Μ.Ο.Ο. (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του χ^2 ελέγχου.

PARAMETER M.O.O.	Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,530(b)	1	0,006		
Continuity Correction(a)	6,848	1	0,009		
Likelihood Ratio	8,171	1	0,004		
Fisher's Exact Test				0,007	0,003
Linear-by-Linear Association	7,522	1	0,006		
N of Valid Cases	924				
a Computed only for a 2x2 table b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,79.					

6.2.3.4. Χρήση και των δύο ματιών συνυπολογίζοντας τη συσχέτιση, μετρήσεις Μ.Ο.Ο.С

Πίνακας 35 : Σύγκριση του ποσοστού εμφάνισης Μ.Ο.Ο. με χρήση των δεδομένων Μ.Ο.Ο.С (Δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση) μεταξύ Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών με εφαρμογή του X^2 ελέγχου.

PARAMETER Μ.Ο.Ο.С	Ισχυρή Συσχέτιση : ICC = 0,7062				
ΚΑΤΑΓΩΓΗ	ΕΜΦΑΝΙΣΗ Μ.Ο.Ο.			ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΥΠΑΡΕΞΗΣ Μ.Ο.Ο.
	ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΜΑΤΙ	ΣΕ ΕΝΑ ΜΑΤΙ	ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ ΜΑΤΙΑ		
	P_{i0}	P_{i1}	P_{i2}	P_i	\hat{d}_i
ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ	152	3	6	161	0,046584
ΕΛΛΑΔΑ	263	17	21	301	0,098007
Total	263	20	27	462	$\bar{d}_i = 0,080087$
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΣΙΑΣ ΜΑΤΙΩΝ			ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΑΤΙΩΝ ΑΝΑ ΑΤΟΜΟ		
$\hat{R} = 9,11176$			$\hat{e} = 1,172195$		
ΤΙΜΗ ΚΡΙΤΗΡΙΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ H_0 ($\hat{e} = 1,172195$)	Pvalue(1)		ΤΙΜΗ ΚΡΙΤΗΡΙΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΜΑΤΙΑ ($\hat{e} = 2$)	Pvalue(2)	
4,413214	0,035662		7,529827	0,006069	

Ο παραπάνω πίνακας (πίνακας 35) συνοψίζει την ανάλυση των δυαδικών αλληλοσυσχετιζόμενων δεδομένων με χρήση της μεθόδου του Rosner B.^{19,21}

Ο συμβολισμός P_{i0} δηλώνει ότι το άτομο που ανήκει στην ομάδα i (Βούλγαροι ή Έλληνες) δεν έχει σε κανένα μάτι Μ.Ο.Ο, το P_{i1} δηλώνει ότι το ένα μάτι έχει Μ.Ο.Ο. και το P_{i2} ότι το άτομο έχει Μ.Ο.Ο. και στα δύο του μάτια.

Το στατιστικό κριτήριο ελέγχου, $T_R = [\frac{\hat{e}}{\{\bar{d}(1-\bar{d})\}}] \sum P_i (\hat{d}_i - \bar{d})^2$, για έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, H_0 , ότι τα μάτια των Ελλήνων και Βούλγαρων μαθητών έχουν την ίδια πιθανότητα να αποκτήσουν Μ.Ο.Ο. ($d_1=d_2=...d_g$), εκτιμήθηκε ίσο με $T_1=4,413214 > X_{1,0.05}^2=3,841$ με $Pvalue=0,035662$ ($Pvalue<0,05$). Αυτό σημαίνει ότι απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και ότι υπάρχει απόδειξη ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες. Τα ποσοστά εμφάνισης Μ.Ο.Ο. διαφέρουν ανάμεσα σε μαθητές που κατάγονται από Βουλγαρία και σε Έλληνες μαθητές.

Αν όμως είχαμε θεωρήσει τα μάτια ως εντελώς ανεξάρτητα ($e=2$) τότε το στατιστικό κριτήριο ελέγχου για ανεξάρτητα μάτια δίνει $T_2=7,529827 >> X_{1,0.05}^2=3,841$ με $Pvalue=0,006069$. Δηλαδή θα έχει υποεκτιμηθεί το $Pvalue$. Θα είναι κατά περίπου 6 φορές μικρότερο από το πραγματικό.

6.2.4. Σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μεθόδων προσέγγισης

Πίνακας 36 : Συνοπτικός πίνακας της στατιστικής ανάλυσης των αποκρίσεων Μ.Ο.Ο. στις δύο ομάδες εξεταζομένων με τις διάφορες στατιστικές προσεγγίσεις.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ Μ.Ο.Ο.				
Μέθοδος στατιστικής προσέγγισης	Μ.Ο.Ο. OD	Μ.Ο.Ο. OS	Μ.Ο.Ο.	Μ.Ο.Ο. C $\hat{\epsilon} = 1,172195 < 1,6$, ICC=0,7062
Συγκρίσεις ομάδων				
Μέθοδος ανάλυσης	X ² Test	X ² Test	X ² Test	Μέθοδος Rosner
Group Asymp. Sig.	0,016	0,150	0,006	0,035662

Ο παραπάνω πίνακας (Πίνακας 36), αναπαριστάει τη σύνοψη όλων των πιθανών στατιστικών προσεγγίσεων για την σύγκριση των δυαδικών αποκρίσεων (ύπαρξης / μη ύπαρξης) Μ.Ο.Ο. στις δύο ομάδες εξεταζομένων, αποτελούμενες από μαθητές Γυμνασίου με Ελληνική και Βουλγάρικη καταγωγή.

Σύμφωνα με τη μέθοδο του Rosner, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ποσοστά εμφάνισης μειωμένης οπτικής οξύτητας (Μ.Ο.Ο.) σε Έλληνες και Βούλγαρους μαθητές ($p=0,035662$). Εκτιμήθηκε επίσης, η ύπαρξη σημαντικής ενδοατομικής συσχέτισης ανάμεσα στα δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού ($\hat{\epsilon} = 1,172195 < 1,6$ και $ICC=0,7062$).^{19,10,32} Η χρήση δεδομένων από τον δεξιό οφθαλμό ($p=0,016$) και η χρήση των δεδομένων από τους δύο οφθαλμούς ($p=0,006$) εκτίμησαν μικρότερη τη τιμή του Pvalue. Η ανάλυση με τη χρήση του αριστερού οφθαλμού, εκτίμησε μεγαλύτερη τη τιμή του Pvalue ($p=0,150$) και βρήκε μη στατιστική ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : Συζήτηση

Επιλογή ματιών σε δημοσιευμένες έρευνες

Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι οι περισσότεροι ερευνητές επιλέγουν μετρήσεις μόνο από τον ένα οφθαλμό για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση (79,5%). Τις πλείστες φορές από αυτές (29,3%) επιλέγεται η ξεχωριστή ανάλυση των δύο ματιών, ώστε να μην χαθούν οι πληροφορίες από το δεύτερο μάτι. Η χρήση του δεξιού οφθαλμού (13,8%), η τυχαία επιλογή οφθαλμού (13,8%) και η επιλογή του καλύτερου ή χειρότερου οφθαλμού (17,2%) επιλέγονται στον ίδιο περίπου βαθμό. Οι στατιστικολόγοι προτείνουν τις μεθόδους τυχαίας επιλογής, ή τη χρήση του δεξιού ή αριστερού οφθαλμού, ώστε να αποφεύγεται η εισαγωγή πιθανής μεροληψίας.⁹

Αν πάλι οι ερευνητές επιλέξουν να χρησιμοποιήσουν και τα δύο μάτια μαζί, όπως συμβαίνει σε ποσοστό 20,5% των οφθαλμολογικών μελετών, δεν συνηθίζεται να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ενδοατομικής συσχέτισης (13,3%).

Μία παλαιότερη έρευνα που διεξάχθηκε από τους Murdoch κ.α το 1998,⁹ έδειξε ότι επικρατούσαν οι αναλύσεις με τη χρήση και των δύο ματιών μαζί (59,7%) από τις οποίες μόνο ένα ποσοστό 5,4% εφαρμόζε μέθοδο που να συνυπολογίζει την πιθανή εξάρτηση ανάμεσα σε δεξιό και αριστερό οφθαλμό. Η επιλογή μάλιστα ενός μόνο οφθαλμού γινόταν σε μικρότερο ποσοστό (40,3%). Οι σημερινοί ερευνητές προσπαθούν να εξαλείψουν τις επιπτώσεις της συσχέτισης αναλύοντας τις παρατηρήσεις από τον ένα μόνο οφθαλμό. Όσοι επιλέγουν την ανάλυση και των δύο ματιών, ελάχιστοι από αυτούς γνωρίζουν κατάλληλες τεχνικές για την ανάλυση συσχετιζόμενων δεδομένων.

Η προσέγγιση της ανάλυσης (ένα μάτι ή δύο) είναι καιρίας σημασίας για την επίτευξη μίας αποδοτικής ανάλυσης. Η πρακτική εφαρμογή αυτής της έρευνας, έδειξε ότι τα αποτελέσματα των διαφόρων μεθόδων ανάλυσης μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την χρήση ενός ματιού (δεξιός ή αριστερός οφθαλμός) ή τη χρήση των δύο ματιών μαζί (ως ανεξάρτητες ή εξαρτημένες παρατηρήσεις).

Αποτελέσματα ανάλυσης ποσοτικών δεδομένων

i. Μετρήσεις VEPRATIO :

Η **mixed models** ανάλυση των λογαριθμικών μετασχηματισμένων αποκρίσεων **VEPRATIO** έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες εξεταζομένων ($p=0,014$), όπου οι post-hoc αναλύσεις έδειξαν ότι οι διαφορές αυτές εμφανίζονται ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου (Control) και στην ομάδα GS ($p=0,004$).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του mixed model με αυτά των fixed effects **one-way ANOVA**, βρέθηκε ότι η χρήση του **δεξιού οφθαλμού** για τη σύγκριση των τριών ομάδων οδήγησε σε 6 περίπου φορές μεγαλύτερο Pvalue ($p=0,078$), και στατιστικά μη-σημαντικό αποτέλεσμα (σε επίπεδο 5%). Η χρήση του **αριστερού οφθαλμού** οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα με το μοντέλο που συμπεριέλαβε και τους δύο οφθαλμούς. Οι διαφορές αυτές μεταξύ της επιλογής των ματιών (αριστερό ή δεξιό μάτι), όπως πιθανολογείται, οφείλονται εν μέρει στην απώλεια δεδομένων (λείπουν οι 16 από τις 44 μετρήσεις του δεξιού οφθαλμού και οι 9 από τις 44 μετρήσεις του αριστερού οφθαλμού), ή στο μικρό δείγμα (28 μόνο παρατηρήσεις από τα δεξιά μάτια και 35 από τα αριστερά μάτια). Η ανάλυση με χρήση **μέσου όρου** των δύο ματιών βρήκε μεγαλύτερες τις διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($p=0,009$) και με 1,3 φορές μικρότερο Pvalue όταν έγινε σύγκριση της ομάδας Control και ομάδας EMG ($p=0,132$). Η χρήση των **δύο ματιών ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις**, οδήγησε σε 7 φορές μικρότερο Pvalue ($p=0,002$) στη σύγκριση των τριών ομάδων, σε τιμή $p<0,001$ στις διαφορές ανάμεσα στην ομάδα Control και ομάδα GS, σε 2 φορές μικρότερο Pvalue στη σύγκριση της ομάδας Control και ομάδας EMG ($p=0,089$) και σε 1,5 φορά μικρότερο Pvalue στη σύγκριση της ομάδας GS και ομάδας EMG ($p=0,108$). Αυτό επιβεβαιώνει το γνωστό αποτέλεσμα των Ray και O'Day,¹ και άλλων ότι αν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, η ύπαρξη συσχέτισης (ICC=67% στη προκειμένη περίπτωση) θα οδηγήσει σε φαινομενικά μεγαλύτερες διαφορές αφού θα υπάρχουν στην πραγματικότητα διπλές πληροφορίες.

ii. Μετρήσεις **ERGRATIO** :

Στις συγκρίσεις των αποτελεσμάτων μιας **μη-παραμετρικής μεθόδου (Kruskal-Wallis)** με αυτά του **mixed-effects** μοντέλου για τις μετρήσεις με εκτιμώμενο ICC 29%, υπήρχαν μεγάλες διαφορές τόσο μεταξύ των διαφόρων επιλογών ματιών, όσο και μεταξύ του μοντέλου και των άλλων αναλύσεων.

Η **mixed models** ανάλυση των αποκρίσεων **ERGRATIO** έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ατόμων ($p=0,042$) και οι διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα στις ομάδες Control και EMG ($p=0,013$). Δε βρέθηκε να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και ομάδα GS ($p=0,172$) ή ανάμεσα στην ομάδα EMG και GS ($p=0,145$).

Η χρήση **δεξιού οφθαλμού** εκτίμησε μικρότερες, και μάλιστα μη-στατιστικά σημαντικές τις διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($p=0,067$). Αντιθέτως, η χρήση του **αριστερού οφθαλμού** οδήγησε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή απόδειξη διαφοράς μεταξύ των τριών ομάδων, με σημαντικά μικρότερο κατά 21 φορές Pvalue ($p=0,002$). Οι διαφορές αυτές ίσως να οφείλονται στο μικρό δείγμα που υπήρχε (30 παρατηρήσεις από το δεξιό οφθαλμό και 37 από τον αριστερό οφθαλμό) και στα ελλιπή δεδομένα (λείπουν οι 14 από τις 44 αποκρίσεις του δεξιού οφθαλμού και οι 7 από τις 44 αποκρίσεις του αριστερού οφθαλμού). Η χρήση του **μέσου όρου** των δύο ματιών οδήγησε σε μικρότερες τιμές του Pvalue σε όλες τις συγκρίσεις. Οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων εκτιμήθηκαν μεγαλύτερες λόγω του κατά 10,5 φορές μικρότερου Pvalue ($p=0,004$). Παρότι δεν βρέθηκε να υπάρχει ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση (ICC=29%), εντούτοις η χρήση των **δύο ματιών μαζί**, οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες των εξεταζομένων ($p<0,001$). Το μικρότερο κατά 17 φορές Pvalue ($p=0,01$) οδήγησε σε στατιστική απόδειξη διαφοράς ανάμεσα στις ομάδες Control και GS, βρέθηκαν μεγαλύτερες διαφορές ανάμεσα στην ομάδα Control και EMG ($p<0,001$), ενώ εκτιμήθηκε να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες GS και EMG λόγω του κατά 29 φορές μικρότερου Pvalue ($p=0,005$). Επομένως, ακόμη και σε περίπτωση μικρής ενδοατομικής συσχέτισης μπορεί να εκτιμηθεί μικρότερη η τιμή του πραγματικού Pvalue, όπως ακριβώς απεδείχθη και στην έρευνα

των Stephen J. Tuft και Darwin Manassian¹³ για το διαθλαστικό σφάλμα μετά από επέμβαση καταρράκτη.

Πιστεύεται ότι οι διαφορές που βρέθηκαν μεταξύ του μοντέλου και των μη-παραμετρικών αναλύσεων (δηλαδή ότι οι τιμές p από τις αναλύσεις όπου επιλέχτηκε ο ένας οφθαλμός ή η μέση τιμή, ήταν μέχρι 20 φορές μικρότερες από το mixed model) οφείλονται εν μέρει στο ότι ίσως να μην τηρούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή του μοντέλου, δεδομένου ότι δεν διαπιστώθηκε ότι η μεταβλητή θα μπορούσε να προέρχεται από κανονική κατανομή. Στις post-hoc συγκρίσεις παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα με τα κύρια αποτελέσματα, δηλαδή μικρότερες τιμές p από τις μη-παραμετρικές αναλύσεις. Επίσης η μέθοδος με τον οποίο εκτιμήθηκαν οι συντελεστές του μοντέλου (REML) είναι μια μέθοδος που βασίζεται σε μεθοδολογία κατάλληλη για μεγάλα δείγματα (asymptotic methods), και έχει αποδειχτεί ότι ένα δείγμα <50 ατόμων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεροληπτικές εκτιμήσεις των τυπικών σφαλμάτων σε ατομικό επίπεδο⁸⁰. Παρατηρήθηκε ότι αλλάζοντας τον τρόπο με τον οποίο εκτιμούνται οι παράμετροι (Maximum likelihood ή Restricted Maximum Likelihood) άλλαζε αρκετά το αποτέλεσμα της ανάλυσης. Οπότε δεν υπάρχει βεβαιότητα για την εγκυρότητα της συγκεκριμένης ανάλυσης. Σημειώνεται όμως ότι έχει αναφερθεί ότι η μέθοδος REML πλεονεκτεί της μεθόδου ML στην εκτίμηση των συνιστωσών διακύμανσης σε mixed effects μοντέλα.⁸⁰

Ένα μειονέκτημα της mixed models μεθόδου είναι ότι είναι δύσκολη η ερμηνεία και η κατανόηση των συντελεστών, ειδικά όταν υπάρχουν πολλές μεταβλητές. Αν ξεπεραστούν οι δυσκολίες της συγκεκριμένης ανάλυσης, η μέθοδος αυτή κατατάσσεται ανάμεσα στις πιο αποτελεσματικές και αξιόπιστες μεθόδους για την ανάλυση δεδομένων με συσχετιζόμενη δομή.¹⁷

Αποτελέσματα ανάλυσης ποιοτικών δεδομένων

Μετρήσεις Μ.Ο.Ο. :

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων *μειωμένης οπτικής οξύτητας (Μ.Ο.Ο.)* υπό το μοντέλο του Rosner¹⁹ έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε μαθητές Γυμνασίου με Ελληνική καταγωγή και μαθητές που κατάγονται από Βουλγαρία ($p=0,036$).

Ο έλεγχος X^2 με τη χρήση *δεξιού οφθαλμού* εκτίμησε μικρότερη τη τιμή του Pvalue κατά 2,2 φορές ($p=0,016$), η χρήση του *αριστερού οφθαλμού* οδήγησε σε Pvalue κατά 4,2 φορές μεγαλύτερο ($p=0,150$). Η χρήση των *δύο ματιών μαζί* βρήκε μικρότερο το Pvalue κατά 6 φορές ($p=0,006$), όπως ήταν αναμενόμενο εξαιτίας της ενδοατομικής συσχέτισης ($e=1,172195$, $ICC=0,7062 =71\%$).

Το αξιοσημείωτο σε αυτή την ανάλυση, ήταν ότι παρόλο που υπήρχε δείγμα ικανοποιητικού μεγέθους (>100 παρατηρήσεις) και υπήρχε ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση, η ανάλυση που προέρχεται από τα δεδομένα του δεξιού οφθαλμού έδωσε διαφορετικά αποτελέσματα από την ανάλυση που χρησιμοποίησε τα δεδομένα του αριστερού οφθαλμού. Αυτό συνεπάγεται ότι, παρά το γεγονός ότι η χρήση ενός μόνο ματιού θεωρείται αποδεδειγμένα έγκυρη μέθοδος, εντούτοις δεν μπορούμε να έχουμε βεβαιότητα ότι η ανάλυση με δεδομένα από ένα μάτι θα εξάγει έγκυρα πορίσματα. Σε τέτοιου είδους αναλύσεις, συνιστάται να αναφέρονται πάντα και τα αποτελέσματα του οφθαλμού που δεν επιλέχτηκε, και να παρουσιάζονται εάν αυτά είναι διαφορετικά.

Περιορισμοί και περαιτέρω έρευνα

Η έρευνα που διεξάχθηκε είχε αρκετούς περιορισμούς, που ίσως έχουν επηρεάσει τις διάφορες αναλύσεις. Οι μετρήσεις VEPRATIO και ERGRATIO ήταν αρκετά λίγες (το μέγιστο 35 παρατηρήσεις) με αρκετές απώλειες δεδομένων. Το γεγονός ότι υπάρχουν ελλιπή δεδομένα και σε συνδυασμό με το μικρό δείγμα ίσως να κρύβουν τα πραγματικά συμπεράσματα και να υπάρχει μεροληψία στα αποτελέσματα.⁹ Για μία

ολοκληρωμένη και αποτελεσματική ανάλυση θα έπρεπε να αφαιρεθούν εξ αρχής οι αποκρίσεις από τα άτομα που έδωσαν πληροφορίες μόνο από τον ένα οφθαλμό, αλλά αυτό δεν ήταν εφικτό εξαιτίας του υπερβολικά μικρού δείγματος που θα υπήρχε⁸¹ για την ανάλυση.

Σε περίπτωση επίσης όπου υπάρχει ισχυρή ενδοατομική συσχέτιση και αγνοηθεί αυτό το ενδεχόμενο, η ανάλυση που συμπεριλαμβάνει και τα δύο μάτια αλλά αγνοεί τη συσχέτιση θα έχει μικρότερο Pvalue, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε στατιστική απόδειξη διαφοράς όταν αυτή δεν θα υπάρχει.

Δεν πρέπει επίσης να αγνοηθεί ότι τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν έχουν επιλεγεί τυχαία. Το γεγονός αυτό ίσως να έχει οδηγήσει σε μεροληπτικές και μη αξιόπιστες αναλύσεις.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το δείγμα στις ποσοτικές αναλύσεις ήταν μικρό. Ο Hox⁸² πρότεινε έναν τύπο για μια προσέγγιση στο «effective sample size» για τη περίπτωση όπου δεν λείπουν δεδομένα και το κάθε άτομο έχει συνεισφέρει με

$n_{clus} = 2$ μάτια για την ανάλυση : $n_{eff} = \frac{n}{[1 + (n_{clus} - 1)p]}$, όπου n_{clus} είναι το μέγεθος των

συστάδων, n είναι το μέγεθος των οφθαλμών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση και p η ενδοατομική συσχέτιση. Το n_{eff} είναι πάντοτε μικρότερο από το n και

αντιπροσωπεύει τη πραγματική πληροφορία που έχει συλλεχθεί στη περίπτωση των συσχετιζόμενων δεδομένων. Ο ίδιος, περιγράφει επίσης μια διόρθωση για το τυπικό σφάλμα για τη περίπτωση όπου χρησιμοποιούνται τα δεδομένα δεξιού και αριστερού οφθαλμού μαζί χωρίς να συνυπολογίζεται η ενδοατομική συσχέτιση : $SE_{eff} = SE[1 + (n_{clus} - 1)\rho]$, όπου προφανώς το πραγματικό τυπικό σφάλμα θα είναι μεγαλύτερο από το εκτιμώμενο, εξαιτίας της επίδρασης της συσχέτισης.

Στη παρούσα έρευνα μελετήθηκαν οι αποκρίσεις δεξιού και αριστερού οφθαλμού συναρτήσει μεταβλητών πρόβλεψης στο άτομο. Περαιτέρω έρευνες στο συγκεκριμένο πεδίο, μπορούν να γίνουν σε εκβάσεις οι οποίες σχετίζονται με μεταβλητές πρόβλεψης

στο μάτι, ή με μεταβλητές πρόβλεψης οι οποίες δεν είναι σταθερές (fixed) όπως στη παρούσα έρευνα, αλλά με μεταβλητές πρόβλεψης που να ποικίλλουν στο χρόνο (time varying-covariates).⁸³ Τα ποσοτικά δεδομένα (μετρήσεις ηλεκτοφυσιολογίας) θα μπορούσαν να είχαν επιλεγεί με κάποιο άλλο κριτήριο επιλογής. Για παράδειγμα, θα μπορούσαν να είχαν εφαρμοστεί κλινικά κριτήρια επιλογής του οφθαλμού, όπως ο καλύτερος ή χειρότερος οφθαλμός, στις μετρήσεις VEPRATIO και ERGRATIO. Επίσης, η ανάλυση των δυαδικών δεδομένων θα μπορούσε να γίνει με «λογιστική παλινδρόμηση»³⁹ αντί με τον «ρυθμισμένο χ^2 έλεγχο»¹⁹ και η σύγκριση των συνηθισμένων μεθόδων να επιτευχθεί μέσω των Γενικευμένων εξισώσεων υπολογισμού (G.E.E).²⁴ Επιπλέον, εκτός από εκβάσεις με συνεχείς και δυαδικές παρατηρήσεις, μπορούν να μελετηθούν εκβάσεις με ποιοτικά διαβαθμιζόμενα δεδομένα (ordinal data), όπου μπορεί να εφαρμοστεί η μέθοδος των Rosner B και Glynn RJ.⁸⁴

Η μελέτη αυτή, θα μπορούσε μάλιστα να ερευνηθεί κάνοντας επαναλαμβανόμενες αναλύσεις με προσομοιωμένα δεδομένα (simulated data sets) με γνωστές κατανομές. Σε αυτή τη περίπτωση θα ήταν εκ των προτέρων γνωστό το «πραγματικό» αποτέλεσμα και γνωστή η ύπαρξη/μη ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες. Οπότε, θα ήταν εύκολο να δείχτεί πόσο συχνά η κάθε μέθοδος οδηγείται σε σφάλμα τύπου I και τι ρόλο παίζει ο βαθμός της συσχέτισης, το μέγεθος του δείγματος και άλλοι παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 : Συμπεράσματα

Η ενδοατομική συσχέτιση αποτελεί μια πρόκληση με την οποία έρχονται αντιμέτωποι οι ερευνητές των οφθαλμολογικών δεδομένων. Έχοντας σκοπό να ξεπεράσουν τις δυσκολίες που προκύπτουν εξαιτίας της πιθανής εξάρτησης ανάμεσα στις αποκρίσεις του δεξιού και αριστερού οφθαλμού, οι ερευνητές συνήθως επιλέγουν το ένα μάτι για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Σε τέτοιου είδους προσεγγίσεις, χρειάζεται να υπάρχει αρκετά μεγάλο δείγμα για τη κάθε μελέτη και είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται οι αναλύσεις και από τους δύο οφθαλμούς ξεχωριστά, ή να αναφέρεται ότι δίνουν όμοια αποτελέσματα. Σε περιπτώσεις μάλιστα όπου υπάρχουν ελλείψεις τιμές από τον ένα οφθαλμό, τέτοια άτομα πρέπει να εξαιρούνται από την ανάλυση, αρκεί να παραμένει ένα δείγμα ικανοποιητικού μεγέθους. Τότε, μπορεί να εφαρμοστεί η χρήση του μέσου όρου των αποκρίσεων των δύο ματιών, η οποία δεν επηρεάζεται από τη πιθανή εξάρτηση των δύο οφθαλμών.

Σε περιπτώσεις σχετικά μικρού δείγματος (π.χ. $30 < n < 100$), ανεξαρτήτως της δομής της συσχέτισης, προτείνεται να συμπεριληφθούν και τα δύο μάτια στην ανάλυση, ώστε να υπάρχει αρκετή πληροφορία. Η ανάλυση των δεδομένων από τα δύο μάτια μαζί, μπορεί να εφαρμοστεί με τις συνηθισμένες μεθόδους ανάλυσης όταν είναι γνωστό ότι οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες, ενώ σε εξαρτημένες παρατηρήσεις μπορούν να εφαρμοστούν εξειδικευμένες μέθοδοι που να συνυπολογίζουν την ενδοατομική συσχέτιση.^{17,19,24} Οι έρευνες για το συγκεκριμένο ερώτημα έχουν ξεκινήσει δεκαετίες παλαιότερα.⁵ Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προταθεί αρκετές αξιολογικές μέθοδοι για την ανάλυση των ποσοτικών και ποιοτικών συσχετιζόμενων δεδομένων. Η εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης (εκτιμάται εύκολα με το «Intraclass Correlation Coefficient», ICC, για συνεχείς και δυαδικές εκβάσεις), προφυλάσσει την ανάλυση των συνηθισμένων στατιστικών τεχνικών από εκτίμηση μικρότερης τιμής του Pvalue και φαινομενικές μεγαλύτερες διαφορές.

Η χρήση των δύο ματιών προσφέρει μεγαλύτερο δείγμα και ταυτόχρονα ολοκληρωμένη εικόνα των παρατηρήσεων, ενώ η εφαρμογή ενός ελέγχου που δεν αγνοεί την πιθανή αλληλεξάρτηση των δύο ματιών θα αυξήσει την ακρίβεια και ισχύ

της ανάλυσης. Μέχρι και σήμερα, δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα αν μια μέθοδος είναι ανώτερη από τις άλλες,^{14,12} οπότε είναι στη κρίση του καθενός να χρησιμοποιήσει οποιαδήποτε μέθοδο θεωρεί περισσότερο προσιτή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : Βιβλιογραφία

1. Wayne A.Ray and Denis M.O'Day, *Statistical Analysis of Multi-Eye Data in Ophthalmic Research*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985. 26: p.1186-1188.
2. Cheng CY, Liu JH, Chiang SC, Chen SJ, Hsu WM, *Statistics in ophthalmic research: two eyes, one eye or the mean*. National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan, ROC, 2000. 63(12) : p.885-92.
3. Wayne A. Ray, Denis M. O'day, W. Steven Head and Richard Robinson, *Statistical analysis for experimental models of ocular disease: Continuous response measures*, Current Eye Research, 1985. 4 (5) : p.585-597.
4. Newcombe RG , Duff GR, *Eyes or patients? Traps for the unwary in the statistical analysis of ophthalmological studies*. British Journal of Ophthalmology, 1987. 71: p.645-646.
5. Katz J, *Two eyes or one? The data analyst's dilemma*. Ophthalmol Surg. 1988. 19: p.585-58.
6. Paul Burton, Lyle Gurrin, and Peter Sly. *Tutorial in Biostatistics. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: An introduction to Generalized Estimating Equations and Multi-level mixed modelling*. Statistics in Medicine, 1998. 17 : p.1261-1291.
7. Plainis, Sand, Pallikaris I, *Ocular Monochromatic aberration statistics in a large emmetropic population*. Journal of Modern Optics, 2008. 55: p.759-772.
8. Robert J. Glynn and Bernard Rosner, *Methods to Quantify the Relation between Disease Progression in Paired Eyes*. American Journal of Epidemiology, 2000. 151(10) : p.965-974.
9. Murdoch IE , Morris SS, Cousens SNC, *People and eyes : statistical approaches in ophthalmology*. British Journal of Ophthalmology, 1998. 82: p.971-973.
10. Thompson JR, *The χ^2 test for data collected on eyes*. Br J Ophthalmol, 1993. 77: p.115-17.
11. Glynn RJ, Rosner B, *Accounting for the correlation between fellow eyes in regression analysis*. Arch Ophthalmol, 1992. 110: p.381-7.

12. Glynn RJ, Rosner B, *Comparison of alternative regression models for paired binary data*. *Statistics in Medicine*, 1994.13: p.1023-36.
13. Stephen J. Tuft., Darwin Manassian. *Paired Observations of Refractive Error After Cataract Surgery*. *Ophthalmic Epidemiology*,2005. 12: p.139–142.
14. Joanne Katz,Scott Zeger,and Kung-Yee Liang, *Appropriate Statistical Methods to Account for Similarities in Binary Outcomes Between Fellow Eyes*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1994. 35(5): p.2461-2465.
15. Murdoch IE, *People and eyes : Statistics in ophthalmology*. *Community Eye Health*,1998. 11(27).
16. F.Montiani-Ferreira,F.F. Cardoso and S.Petersen-Jones. *Basic concepts in statistics for veterinary ophthalmologists*.*Veterinary Ophthalmology*, 2004, 7(2) : p.79-85.
17. Judith D.Singer. Harvard University. *Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models, and individual growth models*. *Journal of educational and behavioral statistics*. Winter 1998. 24(4): p.323-355.
18. Fisher, R. A. *Statistical Methods for Research Workers*. London: Oliver and Boyd, 1925.
19. Rosner B, *Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes*. *Biometrics*, 1982. 38: p.105–14.
20. Obioha C. Ukoumunne, *A comparison of confidence interval methods for the intraclass correlation coefficient in cluster randomized trials*. *Statistics in Medicine*, 2002. 21: p. 3757–3774.
21. <http://www.ats.ucla.edu/stat/paperexamples/singer/default.htm>
22. Newson. Multilevel regression, *Distinguishing Between Random and Fixed: Variables, Effects, and Coefficients*. USP 656,2006.
23. W.D. Penny and A.J. Holmes. *Chapter 12: Random Effects Analysis*.2006. p.1-21.
24. Zeger SL, Liang KY, *Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes*. *Biometrics*,1986.42: p.121–30.
25. Wedderburn, R.W.M, *Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss Newton method*. *Biometrika*, 1974. 61: p.439-447.
26. McCullagh, P. and Nelder, J.A, *Quasi-likelihood functions*. *Annals of Statistics*, 1983. 11: p.59-67.

27. Stiratelli, R.Laird, N.and Ware, J.H, *Random-effects models for serial observations with binary response*. Biometrics, 1984. 40: p. 961-971.
28. Liang KY, Zeger SL, *Longitudinal data analysis using generalized linear models*. Biometrics,1986. 73: p.13-22.
29. Christopher J. W. Zorn. Generalized Estimating Equation Models for Correlated Data: A Review with Applications. American Journal of Political Science, 2001. 45(2): p.470-490.
30. Lipsitz SR, Harrington DP, *Analyzing correlated binary data using SAS*.Comput Biomed Res,1990. 23: p.268-82.
31. Sanjay V. Patel, Eric J. Winter, Jay W. McLaren, and William M. Bourne. *Objective Measurement of Backscattered Light from the Anterior and Posterior Cornea In Vivo*. IOVS, 2007. 48(1): p.166-172.
32. Man-Lai Tang, Nian-Sheng Tang and Bernard Rosner. *Statistical inference for correlated data in ophthalmologic studies*. Statistics in Medicine,2006. 25: p.2771–2783.
33. Dallal GE, *Paired Bernoulli trials*. Biometrics, 1988. 44: p.253–7.
34. Donner A, *Statistical methods in ophthalmology: an adjusted chi-square approach*. Biometrics 1989. 45: p.605-11.
35. Cohen JE, *The distribution of the chi-squared statistic under clustered sampling from contingency tables*. JAm Statist Assoc,1976. 71: p.665-70.
36. Rosner B, Milton RC, *Significance testing for correlated binary outcome data*.Biometrics,1988. 44: p.505-12.
37. S. Le Cessie and J. C. Van Houwelingen. Logistic Regression for Correlated Binary Data. Applied Statistics, 1994. 43(1): p.95-108.
38. Bonney,G.W, *Logistic regression for dependent binary observations*. Biometrics, 1987. 43: p.951-973.
39. Rosner B, *Multivariate methods in ophthalmology with application to otherpaired-data situations*. Biometrics,1984.40: p.1025–35.
40. Kahn HA, *Letter*.Investigative Ophthalmology, 1974. 13: p.634.
41. Mei-Ling Huang, Hsin-Yi Chen, and Jian-Cheng Lin. *Rule Extraction for Glaucoma Detection with Summary Data from Stratus OCT*. IOVS, 2007. 48 (1): p.244-250.

42. Nicholas G. Strouthidis, Andrew Scott, Ananth C. Viswanathan, David P. Crabb, and David F. Garway-Heath. *Monitoring Glaucomatous Visual Field Progression: The Effect of a Novel Spatial Filter*. IOVS, 2007. 48 (1): p.251-257.
43. Kristine E. Lee, Barbara Eden Kobrin Klein, Ronald Klein, and Stacy M. Meuer. *Association of Retinal Vessel Caliber to Optic Disc and Cup Diameters*. IOVS, 2007. 48 (1): p.63-67.
44. Son C. Huynh, Annette Kifley, Kathryn A. Rose, Ian G. Morgan, and Paul Mitchell. *Astigmatism in 12-Year-Old Australian Children: Comparisons with a 6-Year-Old Population*. IOVS, 2007. 48 (1) : p.73-82.
45. Peter Jeppesen, Javad Sanye-Hajari, and Toke Bek. *Increased Blood Pressure Induces a Diameter Response of Retinal Arterioles that Increases with Decreasing Arteriolar Diameter*. IOVS, 2007. 48(1): p.328-331.
46. Joseph L. Demer, Robert A. Clark, Key-Hwan Lim, and Elizabeth C. Engle. *Magnetic Resonance Imaging Evidence for Widespread Orbital Dysinnervation in Dominant Duane's Retraction Syndrome Linked to the DURS2 Locus*. IOVS, 2007. 48(1): p.194-202.
47. Ning Cheung, F. M. Amirul Islam, Seang M. Saw, Anoop Shankar, Kristin de Haseth, Paul Mitchell, and Tien Yin Wong. *Distribution and Associations of Retinal Vascular Caliber with Ethnicity, Gender, and Birth Parameters in Young Children*. IOVS, 2007. 48 (3): p.1018-1024.
48. John M. Nolan, Jim Stack, Eamonn O'Connell, and Stephen Beatty. *The Relationships between Macular Pigment Optical Density and Its Constituent Carotenoids in Diet and Serum*. IOVS, 2007. 48(2): p.571-582.
49. Srinivas R. Sadda, Sandra Joeres, Ziqiang Wu, Paul Updike, Peggy Romano, Allyson T. Collins, and Alexander C. Walsh. *Error Correction and Quantitative Subanalysis of Optical Coherence Tomography Data Using Computer-Assisted Grading*. IOVS, 2007. 48(2): p.839-848.
50. Christina Gerth, Tom Wright, Elise He' on, and Carol A. Westall. *Assessment of Central Retinal Function in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa*. IOVS, 2007, 48(3): p.1312-1318.
51. Gudlavalleti V. S. Murthy, Sanjeev K. Gupta, Giovanni Maraini, Monica Camparini, Gill M. Price, Mukesh Dherani, Neena John, Usha Chakravarthy, and

- Astrid E. Fletcher. *Prevalence of Lens Opacities in North India: The INDEYE Feasibility Study*. IOVS, 2007, 48 (1): p.88-95.
52. Rachael L. Niederer, Divya Perumal, Trevor Sherwin, and Charles N. J. McGhee. *Corneal Innervation and Cellular Changes after Corneal Transplantation: An In Vivo Confocal Microscopy Study*. IOVS, 2007. 48(2): p.621-666.
53. Juan Tabernero, Stephen D. Klyce, Edwin J. Sarver, and Pablo Artal. *Functional Optical Zone of the Cornea*. IOVS, 2007. 48(3): p.1053-1060.
54. Simon Grant, Dean R. Melmoth, Michael J. Morgan, and Alison L. Finlay. *Prehension Deficits in Amblyopia*. IOVS, 2007. 48(3): p.1139-1148.
55. Usha Chakravarthy, Alexander C. Walsh, Alyson Muldrew, Paul G. Updike, Tara Barbour, and Srinivas R. Sadda. *Quantitative Fluorescein Angiographic Analysis of Choroidal Neovascular Membranes: Validation and Correlation with Visual Function*. IOVS, 2007, Vol. 48(1): p.349-354.
56. Francesco Bandello, Antoine Lafuma, and Gilles Berdeaux. *Public Health Impact of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatments Extrapolated from Visual Acuity*. IOVS, 2007. 48(1): p.96-103.
57. Csilla Ajtony, Zsolt Balla, Szabolcs Somoskeoy, and Balint Kovacs. *Relationship between Visual Field Sensitivity and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography*. IOVS, 2007. 48(1): p.258-263.
58. Jaewan Choi, Kyung Hoon Kim, Jinho Jeong, Hyun-soo Cho, Chang Hwan Lee, and Michael S. Kook. *Circadian Fluctuation of Mean Ocular Perfusion Pressure Is a Consistent Risk Factor for Normal-Tension Glaucoma*. IOVS, 2007. 48(1): p.104-111.
59. Beatriz Antona, Francisco Barra, Ana Barrio, Enrique Gonzalez, and Isabel Sanchez. *Validity and Repeatability of a New Test for Aniseikonia*. IOVS, 2007. 48(1): p.58-62.
60. Grazyna M. Tondel and T. Rowan Candy. *Human Infants' Accommodation Responses to Dynamic Stimuli*. IOVS, 2007. 48(2): p.949-956.
61. Sharmila S. Boekhoorn, Johannes R. Vingerling, Andre' G. Uitterlinden, Joyce B. J. Van Meurs, Cornelia M. van Duijn, Huibert A. P. Pols, Albert Hofman

- and Paulus T. V. M. de Jong. *Estrogen Receptor _ Gene Polymorphisms Associated with Incident Aging Macula Disorder*. IOVS, 2007. 48(3) : p.1012-1017.
62. Robert J. Ross, Christine M. Bojanowski, Jie Jin Wang, Emily Y. Chew, Elena Rochtchina, Frederick L. Ferris III, Paul Mitchell, Chi-Chao Chan, and Jingsheng Tuo. *The LOC387715 Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration: Replication in Three Case-Control Samples*. IOVS, 2007. 48(3): p.1128-1132.
63. Daniel Kurtz, Leslie Hyman, Jane E. Gwiazda, Ruth Manny, Li Ming Dong, Ying Wang, Mitchell Scheiman, and the COMET Group. *Role of Parental Myopia in the Progression of Myopia and Its Interaction with Treatment in COMET Children*. IOVS, 2007. 48(2): p.562-570.
64. Takahiro Hiraoka, Chikako Okamoto, Yuko Ishii, Tetsuhiko Kakita, and Tetsuro Oshika. *Contrast Sensitivity Function and Ocular Higher-Order Aberrations following Overnight Orthokeratology*. IOVS, 2007. 48(2): p.550-556.
65. Gerald Liew, A. Richey Sharrett, Richard Kronmal, Ronald Klein, Tien Yin Wong, Paul Mitchell, Annette Kifley, and Jie Jin Wang. *Measurement of Retinal Vascular Caliber: Issues and Alternatives to Using the Arteriole to Venule Ratio*. IOVS, 2007. 48(1): p.52-57.
66. Ecosse L. Lamoureux, Julie F. Pallant, Konrad Pesudovs, Gwyn Rees, Jennifer B. Hassell, and Jill E. Keeffe. *The Impact of Vision Impairment Questionnaire: An Assessment of Its Domain Structure Using Confirmatory Factor Analysis and Rasch Analysis*. IOVS, 2007. 48(3): p.1001-1006.
67. Elizabeth C. Engle, Caroline Andrews, Krystal Law, and Joseph L. Demer. *Two Pedigrees Segregating Duane's Retraction Syndrome as a Dominant Trait Map to the DURS2 Genetic Locus*. IOVS, 2007. 48(1): p.189-193.
68. Christopher Bowd, Felipe A. Medeiros, Robert N. Weinreb, and Linda M. Zangwill. *The Effect of Atypical Birefringence Patterns on Glaucoma Detection Using Scanning Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation*. IOVS, 2007. 48(1): p.223-227.
69. Monica M. Jablonski, Alessandro Iannaccone, Drew H. Reynolds, Preston Gallaher, Shaun Allen, XiaoFei Wang, and Anton Reiner. *Age-Related Decline in VIP-Positive Parasympathetic Nerve Fibers in the Human Submacular Choroid*. IOVS, 2007. 48(2): p.479-485.

70. M. Hermina Strungaru, Irina Dinu, and Michael A. Walter. *Genotype-Phenotype Correlations in Axenfeld-Rieger Malformation and Glaucoma Patients with FOXC1 and PITX2 Mutations*. IOVS, 2007. 48(1): p.228-237.
71. Robert O. Duncan, Pamela A. Sample, Robert N. Weinreb, Christopher Bowd, and Linda M. Zangwill. *Retinotopic Organization of Primary Visual Cortex in Glaucoma: A Method for Comparing Cortical Function with Damage to the Optic Disk*. IOVS, 2007. 48(2): p.733-744.
72. Frans VanderWerf, Dik Reits, Albertine Ellen Smit, and Mick Metselaar. *Blink Recovery in Patients with Bell's Palsy: A Neurophysiological and Behavioral Longitudinal Study*. IOVS, 2007. 48(1): p.203-213.
73. Saeid Ghavami, Mohammad Hashemi, Fredrick J. de Serres, Saeed Naghibzadeh Bajestani, Hamid Mehrabifar, and Andrea Leonardi. *Trypsin Inhibitory Capacity in Vernal Keratoconjunctivitis*. IOVS, 2007. 48(1): p.264-269.
74. Kalliopi Stasi, Dalia Nagel, Xiaoyan Yang, Lizhen Ren, Thom Mittag, and John Danias. *Ceruloplasmin Upregulation in Retina of Murine and Human Glaucomatous Eyes*. IOVS, 2007. 48(2): p.727-732.
75. Diana Valverde, Rosa Riveiro-Alvarez, Jana Aguirre-Lamban, Montserrat Baiget, Miguel Carballo, Guillermo Antinolo, Jose Maria Millan, Blanca Garcia Sandoval, and Carmen Ayuso. *Spectrum of the ABCA4 Gene Mutations Implicated in Severe Retinopathies in Spanish Patients*. IOVS, 2007. 48(3): p.985-990.
76. Naoyuki Morishige, Andrew J. Wahlert, M. Cristina Kenney, Donald J. Brown, Koji Kawamoto, Tai-ichiro Chikama, Teruo Nishida, and James V. Jester. *Second-Harmonic Imaging Microscopy of Normal Human and Keratoconus Cornea*. IOVS, 2007. 48(3): p.1087-1094.
77. Τσαούσης Κώστας, *Συσχέτιση pattern ERGs-VEPs με αμφιβληστροειδικές μεθόδους απεικόνισης για την διάγνωση και αξιολόγηση του γλαυκώματος*. Μεταπτυχιακό Οπτική και Όραση, 2008.
78. Παναγούλα Νικολίτσα, *Σύγκριση πρωτότυπου οπτιτύπου με το οπτιτύπο ETDRS σε Σλαβόφωνους πληθυσμούς*. Μεταπτυχιακό Οπτική και Όραση, 2008.
79. Τζάτζαλα Παρασκευή, *Αξιολόγηση ενός τροποποιημένου ETDRS πίνακα με γράμματα που χρησιμοποιούνται σε όλα τα Ευρωπαϊκά αλφάβητα*. Μεταπτυχιακό Οπτική και Όραση, 2007.

80. CJ Maas, JJ Hox. *Sufficient Sample Sizes for Multilevel Modelling*. Methodology, 2005. 1(3): p.86-92.
81. Naduvilath TJ, John RK, Dandona L, *Sample size for ophthalmology studies*. Indian Journal of Ophthalmology, 2000. 48(3): p.245-50.
82. Hox JJ (2002) Multilevel analysis: techniques and applications. Lawrence Erlbaurn Associates: New Jersey
83. Ware J.H, *Linear models for the analysis of several measurements in longitudinal data*. American Statistician, 1985. 39: p.95-101.
84. Rosner B, Glynn RJ, *Multivariate methods for clustered ordinal data with applications to survival analysis*. Stat Med, 1997. 16: p.357-72.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 : Παράρτημα

Το syntax στο SPSS 15.0 για τη σύγκριση των αποκρίσεων των τριών ομάδων εξεταζομένων με «Mixed model» ανάλυση.

Δεδομένα VEPRATIO

1. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης (ICC_1) των μετρήσεων $\ln(VEPRATIOC)$ με το «Unconditional means model» (χωρίς να συνυπολογίζονται οι ομάδες).

```
MIXED
  VEPRATIO
  /CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
  SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
  PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
  /FIXED = | SSTYPE(3)
  /METHOD = REML
  /RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .
```

2. Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων $\ln(VEPRATIOC)$ που οφείλεται στις ομάδες (ICC_2) με το «Conditional means model» και σύγκριση των τριών ομάδων εξεταζομένων.

```
MIXED
  VEPRATIO BY GROUP
  /CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
  SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
  PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
  /FIXED = GROUP | SSTYPE(3)
  /METHOD = REML
  /PRINT = DESCRIPTIVES SOLUTION
  /RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .
```

```
RECODE
  GROUP
  (0=2) (1=1) (2=0) INTO grp210 .
EXECUTE .
```

```
MIXED
  VEPRATIO BY grp210
  /CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
  SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
  PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
  /FIXED = grp210 | SSTYPE(3)
  /METHOD = REML
  /PRINT = DESCRIPTIVES SOLUTION
  /RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .
```

Δεδομένα ERGRATIO

3. Εκτίμηση της ενδοατομικής συσχέτισης (ICC_1) των μετρήσεων ERGRATIOC με το «Unconditional means model» (χωρίς να συνυπολογίζονται οι ομάδες).

```
MIXED
ERGRATIO
/CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED = | SSTYPE(3)
/METHOD = REML
/RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .
```

4. Εκτίμηση του ποσοστού της μεταβλητότητας των μετρήσεων ERGRATIOC που οφείλεται στις ομάδες (ICC_2) με το «Conditional means model» και σύγκριση των τριών ομάδων εξεταζομένων.

```
MIXED
ERGRATIO BY GROUP
/CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED = GROUP | SSTYPE(3)
/METHOD = REML
/PRINT = DESCRIPTIVES SOLUTION
/RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .

RECODE
GROUP
(0=2) (1=1) (2=0) INTO grp210 .
EXECUTE .
```

```
MIXED
ERGRATIO BY grp210
/CRITERIA = CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(5) SCORING(1)
SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0, ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE)
PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED = grp210 | SSTYPE(3)
/METHOD = REML
/PRINT = DESCRIPTIVES SOLUTION
/RANDOM INTERCEPT | SUBJECT(ID) COVTYPE(VC) .
```