



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

*«Αποτίμηση των Επιδράσεων της Μακροχρόνιας Έκθεσης σε
Ατμοσφαιρική Ρύπανση στη Θνησιμότητα και Διερεύνηση της
Τροποποιητικής Επίδρασης Γεωχωρικών Χαρακτηριστικών, ανά Δήμο
στην Ευρύτερη Περιοχή της Αθήνας»*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΣΤΑΘΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Σαμόλη Ευαγγελία

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Κατσουγιάννη Κλέα
Σαμόλη Ευαγγελία
Δημακοπούλου Κωνσταντίνα

Αθήνα, Απρίλιος 2018

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εγκρίθηκε την.....7/5/2018..... από την εξεταστική επιτροπή:

(Υπογραφή)



Ευαγγελία Σαμόλη
Επ. Καθηγήτρια

(Υπογραφή)



Κλέα Κατσουγιάννη
Καθηγήτρια

(Υπογραφή)



Κωνσταντίνα Δημακοπούλου
Διδάκτορας

Αθήνα, Απρίλιος 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρίν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Πρώτη απ' όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής εργασίας, Σαμόλη Ευαγγελία, για την πολύτιμη καθοδήγησή της.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδάκτορα κα. Δημακοπούλου Κωνσταντίνα, την υποψήφια διδάκτορα κα. Ροδοπούλου Σοφία και τον τον κ. Στασινόπουλου Νικόλαο οι οποίοι με προθυμία με βοήθησαν να ανταπεξέλθω σε δυσκολίες που συνάντησα, καθώς και την πρόεδρο του τμήματος κα. Κατσουγιάννη Κλέα ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διδάκτορα κ. Πανταζή Νικόλαο για την πολύτιμη και καθοριστική βοήθεια του σχεδόν σε όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1.1 Ατμοσφαιρική Ρύπανση	6
1.1.1 Αιωρούμενα Σωματίδια (AS_{10}).....	7
1.1.2 Διοξείδιο του Αζώτου (NO_2)	8
1.2 Επιδράσεις AS_{10} και NO_2 στην υγεία.....	8
1.2.1 Βραχυχρόνιες Επιδράσεις.....	10
1.2.2 Μακροχρόνιες Επιδράσεις	12
1.3 Μεθοδολογία Ανάλυσης.....	14
1.3.1 Χωρική Αυτοσυσχέτιση και δείκτης Moran's I	14
1.3.2 Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα (GLM)	15
1.3.3 Κατανομή Poisson και Overdispersion	16
1.3.4 Γενικευμένα Προσθετικά Μοντέλα (GAM)	17
1.3.5 Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις – Μικτά Μοντέλα (σταθερών & τυχαίων επιδράσεων)	18
1.3.6 Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης (Generalized Estimating Equation, GEE)	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
2. Υλικά και Μέθοδοι	22
2.1 Περιοχή μελέτης, γεωγραφικά δεδομένα και ατμοσφαιρικοί ρύποι.....	22
2.2 Στατιστική Ανάλυση	26
3. Αποτελέσματα.....	28
4. Συζήτηση	32
5. Συμπεράσματα	34
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	37

1.1 ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η ατμόσφαιρα αποτελεί το προστατευτικό στρώμα το οποίο συντηρεί τη ζωή στη Γη. Είναι η πηγή του διοξειδίου του άνθρακα για τη φωτοσύνθεση, του οξυγόνου για την αναπνοή και προμηθεύει το άζωτο στους οργανισμούς για τη σύνθεση των δομικών τους μορίων. Το πρόβλημα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης οφείλεται στις συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις παραγωγής ενέργειας για την κάλυψη των σύγχρονων αναγκών και την αύξηση των μεταφορών. Δύο τύποι αέριας ρύπανσης κυριαρχούν στα μεγάλα αστικά κέντρα:

- Ο πρώτος σχετίζεται με την καύση του κάρβουνου και άλλων καυσίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε θείο. Το Δεκέμβριο του 1952 συνέβη στο Λονδίνο το μεγαλύτερο περιστατικό ατμοσφαιρικής ρύπανσης από αιωρούμενα σωματίδια αιθάλης, αφού τόσο τα σπίτια όσο και οι βιομηχανίες έκαιγαν γαιάνθρακα ως πηγή ενέργειας. Υπολογίστηκε ότι λόγω έκθεσης στην αιθαλομίχλη πέθαναν πρόωρα πάνω από 4.000 άνθρωποι ενώ άλλοι 100.000 παρουσίασαν προβλήματα του αναπνευστικού συστήματος. Το επεισόδιο αυτό οδήγησε στη δημιουργία του όρου «Αιθαλομίχλη τύπου Λονδίνου».
- Ο δεύτερος ονομάζεται φωτοχημική αιθαλομίχλη, σχετίζεται με την κυκλοφορία των οχημάτων και πρωτοπαρουσιάστηκε το 1945 στο Λος Άντζελες ενώ αργότερα και σε άλλες πόλεις, όπως στην Αθήνα (Εμμανουέλλα Ρεμουντάκη, 2010).

Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (W.H.O., Air pollution), ατμοσφαιρική ρύπανση είναι η μόλυνση του εσωτερικού ή εξωτερικού περιβάλλοντος από οποιοδήποτε χημικό, φυσικό ή βιολογικό παράγοντα που τροποποιεί τα φυσικά χαρακτηριστικά της ατμόσφαιρας. Οι οικιακές συσκευές καύσης, τα οχήματα με κινητήρα, οι βιομηχανικές εγκαταστάσεις και οι δασικές πυρκαγιές αποτελούν κοινές πηγές ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Ρύποι σημαντικών προβλημάτων δημόσιας υγείας αποτελούν τα αιωρούμενα σωματίδια, το μονοξείδιο του άνθρακα, το όζον, το διοξείδιο του αζώτου και το διοξείδιο του θείου. Η έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση τόσο σε εξωτερικό όσο και σε εσωτερικό περιβάλλον έχει συνδεθεί με αναπνευστικές και άλλες ασθένειες αλλά και με δείκτες θνησιμότητας.

Στην Ευρώπη, οι εκπομπές πολλών ατμοσφαιρικών ρύπων έχουν μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας της ατμόσφαιρας στην περιοχή (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος, 2017). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις ατμοσφαιρικών ρύπων παραμένουν σε υπερβολικά υψηλό επίπεδο και τα προβλήματα ποιότητας του αέρα εξακολουθούν να

υπάρχουν. Σημαντικό ποσοστό του ευρωπαϊκού πληθυσμού κατοικεί σε περιοχές, ιδιαίτερα σε πόλεις, όπου παρουσιάζονται υπερβάσεις στα όρια ποιότητας του αέρα για το όζον, το διοξείδιο του αζώτου και τα αιωρούμενα σωματίδια (ΑΣ).

1.1.1 Αιωρούμενα Σωματίδια (ΑΣ₁₀)

Ως αιωρούμενα σωματίδια (ΑΣ) χαρακτηρίζουμε κάθε σώμα, στερεό ή υγρό, εκτός του ύδατος, που βρίσκεται σε διασπορά και έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 0,0002 μm και μικρότερη από 500 μm περίπου. Λόγω του ότι έχουν διαφορετικά μεγέθη και σχήματα χαρακτηρίζονται από την «αεροδυναμική τους διάμετρο» (εν συντομία διάμετρος) που είναι η διάμετρος αντίστοιχης σφαίρας, η οποία έχει τα ίδια αεροδυναμικά χαρακτηριστικά με τα πραγματικά σωματίδια και την εκφράζουμε σε εκατομμυριοστά του μέτρου ή μικρόμετρα (μm): 1μm. Οι πηγές των αιωρούμενων σωματιδίων διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις φυσικές όπως ηφαιστειακές εκρήξεις, εκπομπές σκόνης αιολικής διάβρωση εδαφών, και στις ανθρωπογενείς όπως καύσεις ορυκτών καυσίμων. Τα αιωρούμενα σωματίδια έχουν συσχετιστεί με επιβλαβείς επιδράσεις στην υγεία των ανθρώπων περισσότερο από οποιονδήποτε άλλο ρύπο. Αποτελούνται από ένα σύνθετο μίγμα στερεών και υγρών σωματιδίων οργανικών και ανόργανων ουσιών που αιωρούνται στον αέρα. Τα σωματίδια που είναι περισσότερο επιβλαβή για την υγεία είναι εκείνα με διάμετρο 10μm ή λιγότερο (<ΑΣ₁₀), τα οποία μπορούν να διεισδύσουν και να βρεθούν βαθιά μέσα στους πνεύμονες (π.χ. ΑΣ_{2,5}). Οι μετρήσεις ποιότητας του αέρα αναφέρονται συνήθως σε ημερήσιες ή ετήσιες μέσες συγκεντρώσεις σωματιδίων ΑΣ₁₀ ανά κυβικό μέτρο όγκου αέρα (m³) και περιγράφουν τις συγκεντρώσεις ΑΣ σε όρους μικρογραμμαρίων ανά κυβικό μέτρο (μg/m³). Όταν υπάρχουν επαρκώς ευαίσθητα εργαλεία μέτρησης, αναφέρονται επίσης συγκεντρώσεις λεπτών σωματιδίων (ΑΣ_{2,5} ή μικρότερα) (AirDMS Data Management System), συγκεκριμένα από το 2007 μετρούνται από τους σταθμούς του ΥΠΕΚΑ. Σύμφωνα με την τελευταία Οδηγία που δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 11/06/2008, τίθενται τα όρια για τα ΑΣ₁₀ ως ακολούθως: στις αστικές περιοχές ο μέσος όρος της κάθε ημέρας να είναι ≤50 μg/m³ (η τιμή αυτή να μην υπερβαίνεται περισσότερο από 35 ημέρες το χρόνο) και ο ετήσιος μέσος όρος να είναι ≤20-28 μg/m³. Παρόλο που η οδηγία τέθηκε σε ισχύ από 01/01/2005, σύμφωνα με τα στοιχεία του ΥΠΕΧΩΔΕ, το όριο αυτό υπερβαίνεται περισσότερο από 170-190 ημέρες το χρόνο (Παπαγιάννης Αλέξανδρος, ΣΕΜΦΕ). Αντίστοιχα, από την ίδια Οδηγία η οποία αποτελεί ένα από τα βασικά μέτρα για την αντιμετώπιση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο πλαίσιο της θεματικής στρατηγικής για την ατμοσφαιρική ρύπανση καθώς είναι η πρώτη οδηγία της Ε.Ε. που συμπεριλαμβάνει ανώτατα όρια για τις συγκεντρώσεις των ΑΣ_{2,5}, αναφέρεται πως ο ετήσιος μέσος όρος για τα ΑΣ_{2,5} πρέπει να είναι ≤12-17 μg/m³ και πως το έτος 2020 πρέπει να επιτευχθεί ο εθνικός στόχος μείωσης της έκθεσης, συγκεκριμένα επίτευξη των συγκεντρώσεων στα 18 μg/m³ (Οδηγία 2008/05).

1.1.2 Διοξείδιο του Αζώτου (NO_2)

Τα οξείδια του αζώτου που απαντώνται σε ίχνη στον ατμοσφαιρικό αέρα είναι επτά: NO , NO_2 , NO_3 , N_2O , N_2O_3 , N_2O_4 και N_2O_5 . Ένα από τα οξείδια του αζώτου που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για την ατμοσφαιρική ρύπανση και ιδιαίτερα για τη δημιουργία του φωτοχημικού νέφους είναι το διοξείδιο του αζώτου (NO_2) (Εμμανουέλλα Ρεμουντάκη, 2010). Το NO_2 υπάρχει τόσο σε εξωτερικό όσο και σε εσωτερικό περιβάλλον. Παράγεται σε υπαίθρια περιβάλλοντα κυρίως από οχήματα, σταθμούς παραγωγής ενέργειας, από ορυκτά καύσιμα και βιομηχανικούς λεβήτες, ενώ οι εσωτερικές συγκεντρώσεις NO_2 επηρεάζονται από υπαίθρια επίπεδα, εσωτερικές συσκευές, όπως σόμπες αερίου, θερμαντήρες κηροζίνης και καπνό τσιγάρων (U.S. Environmental Protection Agency, 1991). Οι συγκεντρώσεις των αέριων ρύπων εκφράζονται συνήθως είτε κατ'όγκο (π.χ. μέρη το δισεκατομμύριο, ppb , και μέρη το εκατομμύριο, ppm) είτε κατά βάρος (μάζα ρύπου ανά μονάδα όγκου αέρα, $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Οι μέσες ετήσιες συγκεντρώσεις των οξειδίων του αζώτου σε αστικές περιοχές κυμαίνονται μεταξύ 20-90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Οι οριακές τιμές είναι 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (μέση ωριαία που δεν πρέπει να υπερβαίνεται περισσότερο από 18 φορές ανά ημερολογιακό έτος) και μέση τιμή ανά ημερολογιακό έτος τα 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Εμμανουέλλα Ρεμουντάκη, 2010).

1.2 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ AS_{10} ΚΑΙ NO_2 ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Οι επιπτώσεις στην υγεία λόγω έκθεσης σε AS_{10} και NO_2 έχουν εξεταστεί εκτεταμένα και έχουν προταθεί πρότυπα και κατευθυντήριες γραμμές για την προστασία της δημόσιας υγείας ([U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 2005, 2008a; World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe 2000, 2006]). Τα AS_{10} έχουν συσχετιστεί με την αύξηση της δεικτών θνησιμότητας και νοσηρότητας τόσο μετά από βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια έκθεση. Το πρόγραμμα REVIHAAP του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας είχε ως σκοπό τις απαντήσεις σε 24 ερωτήματα σχετικά με την αναθεώρηση των προτεινόμενων πολιτικών από τον Π.Ο.Υ. στην Ευρώπη για την ατμοσφαιρική ρύπανση και τις επιδράσεις στην υγεία, τα οποία ορίζει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΚ) (for Europe, 2013). Οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν τα πρόσφατα συσσωρευμένα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία, απάντησαν στις 24 ερωτήσεις και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα τελευταία χρόνια δημοσιεύθηκαν σημαντικές ποσότητες νέων επιστημονικών πληροφοριών που υποστηρίζουν την ύπαρξη δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία λόγω τόσο βραχυχρόνιας αλλά και μακροχρόνιας έκθεσης σε σωματίδια, αλλά και διοξείδιο του αζώτου, σε επίπεδα μάλιστα που απαντώνται ευρέως στην Ευρώπη. Επιπλέον η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σχετιστεί με αύξηση της συχνότητας των συμπτωμάτων του άσθματος και μείωση των πνευμονικών λειτουργιών στα παιδιά (Gielen et al. 1997; Ostro et al. 2001; Pope

and Dockery 1992; Roemer et al. 1993; Romieu et al. 1996; Schildcrout et al. 2006; van der Zee et al. 1999; Vedal et al. 1998).

Τα αιωρούμενα σωματίδια, ως εξαιρετικά επιβλαβείς ατμοσφαιρικοί ρύποι, ευθύνονται για πλήθος παθήσεων του αναπνευστικού και επιβάρυνση των καρδιακών νοσημάτων (for Europe, 2013), συγκεκριμένα για 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ αύξησης των $\text{AS}_{2.5}$ βρέθηκε ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αυξάνεται κατά 0.57% (0.07, 1.08) και από αναπνευστικά κατά 1.91% (0.71, 3.12). Αντίστοιχα, για αύξηση 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ των AS_{10} βρέθηκε ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αυξάνεται κατά 0.31% (-0.01, 0.62) ενώ από αναπνευστικά κατά 1.12% (0.29, 1.95). Οι επιδράσεις τους στην υγεία εξαρτώνται από τη διάμετρο τους, τη χημική τους σύσταση, καθώς και από την ύπαρξη άλλων ρύπων, με τους οποίους δρούν συνεργιστικά (AirDMS, Αιωρούμενα σωματίδια). Ανάλογα με το μέγεθός τους εισέρχονται στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα (Spegler and Wilson, 1996). Σωματίδια διαμέτρου 7.00 έως 11.00 μm εισχωρούν στη ρινική κοιλότητα, ενώ σωματίδια μικρότερης διαμέτρου εισχωρούν βαθύτερα στο αναπνευστικό σύστημα. Τα σωματίδια που είναι μεγαλύτερα από 10 μm συγκρατούνται από τα τριχίδια της μύτης και δεν εισέρχονται στην αναπνευστική οδό, γι' αυτό και δεν προκαλούν μεγάλη βλάβη πέρα από τον ερεθισμό της μύτης και των οφθαλμών (European Space Agency (ESA), 2013).

Οι επιδράσεις από τη βραχυχρόνια όσο και από τη μακροχρόνια έκθεση σε NO_2 έχουν εντοπιστεί σε δείκτες θνησιμότητας και νοσηρότητας αλλά υπάρχει συζήτηση για το αν οι επιδράσεις αυτές οφείλονται στον ρύπο ή προέρχονται από μικρά σωματίδια που σχετίζονται ισχυρά με το NO_2 καθώς είναι δύσκολο να διερευνηθεί η «καθαρή» επίδραση του κάθε ρύπου χωριστά.

Πιο συγκεκριμένα έκθεση μικρής διάρκειας σε NO_2 (π.χ. λιγότερο από 3 ώρες) σε τρέχοντα επίπεδα, πιθανόν να οδηγήσει σε δυσλειτουργίες της αναπνευστικής ανταπόκρισης και αύξηση των ποσοστών εμφάνισης αναπνευστικών νόσων, όπως το παιδικό άσθμα (5-12 ετών). Επίσης, η παρατεταμένη έκθεση προκαλεί ευαισθησία του αναπνευστικού συστήματος και δύναται να οδηγήσει σε σοβαρές, μόνιμες αλλοιώσεις των πνευμόνων (AirDMS, Οξείδια του αζώτου).

Γενικότερα οι επιδράσεις στην υγεία από την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, που έχουν τεκμηριωθεί, περιλαμβάνουν ποικίλες επιπτώσεις όπως τη μείωση της αναπνευστικής ικανότητας, την αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμάκων, τη μείωση της δραστηριότητας, την αύξηση των επισκέψεων σε γιατρούς και εξωτερικά ιατρεία, μέχρι σοβαρότερες επιδράσεις όπως την αύξηση των εισαγωγών επειγόντων περιστατικών στα νοσοκομεία (με νοσήματα του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος), την αύξηση της θνησιμότητας και τη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης (World health Organization (W.H.O.), 2001;

2013). Ειδικότερα, οι επιδράσεις στην υγεία ταξινομούνται ανάλογα με τη διάρκεια έκθεσης σε βραχυχρόνιες (που συμβαίνουν άμεσα-την ίδια ημέρα- ή τις αμέσως επόμενες ημέρες από την έκθεση) και μακροχρόνιες (που σχετίζονται με τη μακροχρόνια έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση π.χ. για όλη τη ζωή ενός ατόμου ή για πολλά χρόνια).

Μερικοί από τους σχεδιασμούς ερευνών που χρησιμοποιούνται στη μελέτη βραχυπρόθεσμων επιδράσεων είναι η ανάλυση χρονοσειρών (TSA) και οι μελέτες πάνελ (panel studies). Η ανάλυση χρονοσειρών χρησιμοποιεί τακτικές στατιστικές σειρές ενώ οι μελέτες πάνελ μικρού χρόνου παρακολούθησης, αποτελούν κατηγορία των διαχρονικών μελετών και αντλούν τα δεδομένα τους από το ίδιο σύνολο (συνήθως ευαίσθητων) ατόμων ανά τακτά χρονικά διαστήματα (Aschengrau and Seage, 2008).

Οι αντίστοιχοι σχεδιασμοί μελετών μακροπρόθεσμων επιδράσεων είναι οι μη πειραματικές οικολογικές, γεωγραφικές-χωρικές μελέτες (de Keijzer, et al., 2017) όπου μελετώνται οι γεωγραφικές κατανομές με έμφαση στο προσδιορισμό χωρικών προτύπων, την ερμηνεία των διαδικασιών που τα προκαλούν και τη γενίκευσή τους (Ηλιοπούλου, 2012), οι συγχρονικές μελέτες με στόχο τη μελέτη των σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψην η χρονική τους αλληλουχία, οι μελέτες κοορτής όπου γίνεται διαχρονική παρακολούθηση των ομάδων για τον υπολογισμό της συχνότητας εμφάνισης του μελετώμενου νοσήματος και τελικά σύγκριση των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε συνάρτηση με την έκθεση τους, καθώς και οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων όπου βασίζονται σε αναμνηστική ανάκληση πληροφοριών και στοχεύουν στο να εξετάσουν εάν υπάρχει διαφοροποίηση του κινδύνου της νόσου από την έκθεση των ατόμων σε κάποιους παράγοντες.

1.2.1 Βραχυχρόνιες Επιδράσεις

Η βραχυχρόνια έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση συνδέεται με αύξηση της ημερήσιας θνησιμότητας (Pope, 2000). Έχουν διεξαχθεί δύο μεγάλες μελέτες οξείας έκθεσης, η μία στις ΗΠΑ ("National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study"-NMMAPS) (Samet, et al., 2000) και η άλλη στην Ευρώπη ("Ατμοσφαιρική Ρύπανση και Υγεία"-APHEA) (Katsouyanni, et al., 2001).

Μελετώντας χρονοσειρές ευρωπαϊκών πόλεων με πάνω από 60 εκατομμύρια κατοίκους στο πρόγραμμα APHEA2, βρέθηκε ότι αύξηση στα επίπεδα NO_2 κατά $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ σχετίζεται με 0,3% αύξηση στην ολική θνησιμότητα (Samoli, et al., 2003). Η επίδραση του NO_2 γίνεται ακόμη πιο μεγάλη στους θανάτους από

καρδιαγγειακές και αναπνευστικές αιτίες, αφού παρουσιάζεται αύξηση 0,40% και 0,38% αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτά μπορεί να φαίνονται μικρά, αλλά είναι υπολογίσιμα όταν μιλάμε για πόλεις εκατομμυρίων κατοίκων. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της αυξημένης έκθεσης, τόσο αυξάνονται οι επιδράσεις. Για παράδειγμα, έκθεση έξι ημερών προκαλεί 22% περισσότερους καρδιαγγειακούς και 45% περισσότερους αναπνευστικούς θανάτους σε σχέση με αυτή των δύο ημερών (Katsouyanni, et al., 2001).

Οι βραχυχρόνιες επιδράσεις των αιωρούμενων ατμοσφαιρικών σωματιδίων στον ημερήσιο αριθμό θανάτων έχουν τεκμηριωθεί σε πολλές μελέτες χρονοσειρών, από τις οποίες πιο έγκυρες θεωρούνται αυτές που αναφέρονται σε πολλές πόλεις. Έτσι, το Ευρωπαϊκό πολυκεντρικό πρόγραμμα APHEA-2 (Air Pollution and Health: a European Approach), έδειξε ότι παρατηρείται 0.6% αύξηση στην ημερήσια ολική θνησιμότητα όταν ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων την ίδια και την προηγούμενη ημέρα στα AS_{10} αυξηθεί κατά $10\mu g/m^3$ (Katsouyanni, et al., 2001). Ειδικά για τους θανάτους από καρδιακές αιτίες ή αναπνευστικές αιτίες, η παρατηρούμενη ημερήσια αύξηση είναι 0.6-0.8% (Analitis, et al., 2006). Αν λάβουμε υπόψη τις επιδράσεις 40 ημερών, τότε η ημερήσια αύξηση στη θνησιμότητα είναι 1,6%, για την ίδια αύξηση στα AS_{10} , ενώ ιδιαίτερα εντυπωσιακή είναι η επίδραση των 40 ημερών έκθεσης στην ημερήσια θνησιμότητα από αναπνευστικές αιτίες που ανέρχεται σε 4.2% (Zanobetti, et al., 2003). Αντίστοιχα έχει βρεθεί ότι οι επείγουσες εισαγωγές από αναπνευστικά νοσήματα (περιλαμβανομένων και των εισαγωγών παιδιών με κρίση άσθματος) αυξάνονται ημερησίως κατά περίπου 1% (Atkinson, et al., 2002). Οι επιδράσεις αυτές είναι μεγαλύτερες σε πόλεις στις οποίες τα σωματίδια προέρχονται σε μεγαλύτερο βαθμό από οχήματα, στις θερμότερες πόλεις καθώς και εκεί όπου η αναλογία των ηλικιωμένων είναι μεγαλύτερη (Atkinson, et al., 2001). Παρόμοιο πρωτόκολλο με τη μελέτη APHEA2 χρησιμοποίησε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις Αυστραλιανές πόλεις όπου κατοικεί πάνω από 50% των Αυστραλών (Μπρίσμπεϊν, Μελβούρνη, Περθ, Σίδνεϊ) με στόχο να εξετάσει τις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία, στην καθημερινή θνησιμότητα (Simpson, et al., 2005). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ατμοσφαιρικοί ρύποι στις αυστραλιανές πόλεις έχουν σημαντικές επιπτώσεις και στην ολική θνησιμότητα και στην αναπνευστική. Συγκεκριμένα, στην ολική θνησιμότητα βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις με σχετικό κίνδυνο (SK)=1.01 για 10ppb αύξησης του NO_2 και στην αναπνευστική 1.02 για 10ppb αύξησης του O_3 .

1.2.2 Μακροχρόνιες επιδράσεις

Η μελέτη των μακροχρόνιων επιδράσεων της ατμοσφαιρικής ρύπανσης είναι δυσκολότερη γιατί απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση πολλών ατόμων και καλές μετρήσεις ή εκτιμήσεις της έκθεσης στη ρύπανση.

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί από τις οξείες επιδράσεις στην υγεία προς τις χρόνιες επιπτώσεις στην υγεία από την έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση (π.χ. κατά τη διάρκεια αρκετών μηνών έως ετών) (Brunekreef and Holgate, 2002). Σε μελέτες κοορτής, χωρικές αντιθέσεις σε επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης έχουν συνδεθεί με θνησιμότητα, την επίπτωση και τον επιπολασμό αναπνευστικών νόσων. Από τις μελέτες κοορτής, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για την επίδραση της μακροπρόθεσμης έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση στην ολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Hoek, et al., 2010), την αθηροσκλήρωση (H.E.I., 2010) και την ανάπτυξη του άσθματος σε παιδιά και σε μικρότερο βαθμό σε ενήλικες (Bowatte, et al., 2015, H.E.I., 2010). Οι εισαγωγές στα νοσοκομεία λόγω αναπνευστικών ή καρδιαγγειακών συμβάντων έχουν σχετιστεί επίσης με τη μακροχρόνια έκθεση στη σωματιδιακή ρύπανση. Σχετικά λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Μια από αυτές αποτελεί η πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη ESCAPE, στο πλαίσιο της οποίας διερευνήθηκε η σχέση της μακροχρόνιας έκθεσης σε διάφορους ατμοσφαιρικούς ρύπους με τη θνησιμότητα από φυσικά αίτια, από καρδιαγγειακά, από αναπνευστικά καθώς και με την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (Beelen, et al., 2014a, 2014b; Dimakopoulou, et al., 2014; Raaschou-Nielsen, et al., 2013). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μακροχρόνια έκθεση σε σωματίδια ΑΣ_{2.5} σχετίζεται με αύξηση της ολικής θνησιμότητας ενώ δεν ήταν σαφή τα αποτελέσματα για αναπνευστικούς και καρδιαγγειακούς θανάτους. Ωστόσο, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό βρέθηκε ότι η μακροχρόνια έκθεση σε σωματίδια συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα.

Η πιο γνωστή μελέτη είναι της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας (Pope, et al., 2002), που πραγματοποιήθηκε σε 151 πόλεις και κάλυψε μισό εκατομμύριο κατοίκους. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι στην πιο ρυπασμένη πόλη, σε σχέση με την πιο καθαρή, η ολική θνησιμότητα ήταν αυξημένη κατά 6%, η θνησιμότητα από καρδιο-αναπνευστικές αιτίες ήταν αυξημένη κατά 9% και η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα κατά 14%. Μια μελέτη κοορτής μεταξύ ενηλίκων στη Δανία ανέφερε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των εισαγωγών σε νοσοκομεία για άσθμα, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και εγκεφαλικό επεισόδιο με την αύξηση 35 ετούς μέσου επιπέδου του NO₂ στη διεύθυνση κατοικίας (Andersen, et al., 2011, 2012a, 2012b). Οικολογική μελέτη που συνέδεσε τα δεδομένα εισαγωγών σε νοσοκομείο για τέσσερα εκατομμύρια κατοίκους του δυτικού τμήματος των

Κάτω Χωρών με χωρικές αντιθέσεις σε συγκεντρώσεις NO_2 , έδειξε αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας για αναπνευστικά και καρδιαγγειακά αίτια σε περιοχές με υψηλότερα επίπεδα NO_2 (Dijkema, et al., 2016). Δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των εισαγωγών σε νοσοκομεία για άσθμα στα παιδιά που ζούν κοντά σε πολυσύχναστους δρόμους του Λονδίνου (Wilkinson, et al., 1999). Ακόμη, δεν βρέθηκαν σαφείς συσχετίσεις μεταξύ των οξειδίων του αζώτου (NO_x) και των εισαγωγών σε νοσοκομείο για ισχαιμικό επεισόδιο στη Σουηδία (Oudin, et al., 2009). Ομοίως δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ των εισαγωγών σε νοσοκομεία για τη στεφανιαία νόσο και NO_2 σε Αγγλική οικολογική μελέτη μεταξύ των ατόμων ηλικίας 45 ετών και άνω (Maheswaran, et al., 2005b), αλλά τα ποσοστά εισαγωγής σε νοσοκομείο για εγκεφαλικό επεισόδιο αυξήθηκαν μεταξύ των ατόμων στην υψηλότερη κατηγορία έκθεσης (Maheswaran, et al., 2005a).

Ωστόσο, οι κατοικιμένες αστικές περιοχές χαρακτηρίζονται συχνά από έλλειψη χώρων πρασίνου, οι οποίοι μπορούν να συμβάλουν στην προώθηση της υγείας μέσω διαφόρων προτεινόμενων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας της μείωσης του άγχους και της βελτίωσης της κοινωνικής συνοχής (Jonker et al. 2014, Lee et al. 2015, Maas et al. 2009, Mitchell and Popham 2008, Nieuwenhuijsen et al. 2014). Έτσι η έκθεση σε χώρους πρασίνου μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Ωστόσο, οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες και ελάχιστες έχουν διερευνήσει την σχέση με τη θνησιμότητα (Gascon et al. 2016, Villeneuve et al. 2012). Επιπλέον, οι πράσινοι χώροι προτείνονται για τη μείωση του φαινομένου της θερμοπληξίας και της έκθεσης σε θόρυβο και σε ατμοσφαιρικούς ρύπους που σχετίζονται με την κυκλοφορία (Dadvand et al. 2012, 2015). Μια τέτοια αλληλεξάρτηση μεταξύ της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του πρασίνου απαιτεί μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις του πρασίνου στην υγεία για την αντιμετώπιση του ρόλου της ατμοσφαιρικής ρύπανσης ως πιθανό μεσολαβητή στις αναλύσεις (Gascon et al. 2016, Hu et al. 2008). Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το αντίκτυπο της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του πρασίνου στο προσδόκιμο ζωής είναι ακόμα πολύ σπάνια (Jonker et al. 2014, Wang et al. 2014). Μία οικολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και χώρων πρασίνου με τη θνησιμότητα και το προσδόκιμο ζωής (de Keijzer, et al., 2017) έδειξε ότι η αύξηση κατά $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ στα $\text{A}\Sigma_{10}$, NO_2 και O_3 είχε ως αποτέλεσμα απώλεια ζωής σε 0.90 έτη (95% CI: 0.16, 0.24), 0.13 έτη (95% CI: 0.09, 0.17) και 0.64 έτη (0.59, 0.70), αντίστοιχα. Παρόμοιες συσχετίσεις βρέθηκαν στην ανάλυση τυποποιημένων δεικτών θνησιμότητας, με ισχυρές ενδείξεις για τα $\text{A}\Sigma_{2.5}$ και τα $\text{A}\Sigma_{10}$, δηλαδή με αύξηση της θνησιμότητας κατά 3.7% (95% CI: 3.5%, 4.0%) και 5.7% (95% CI: 5.4%, 6.1%) αντίστοιχα. Η μελέτη υποστήριξε τον προστατευτικό ρόλο των περιοχών πρασίνου στη θνησιμότητα και

στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής σε περιοχές με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

1.3.1 Χωρική Αυτοσυσχέτιση και δείκτης Moran's I

Σύμφωνα με τον Unwin (1981), χωρική ανάλυση είναι η μελέτη της κατανομής των σημείων, γραμμών, περιοχών και επιφανειών ενός χάρτη (Johnston, et al., 2000), με απλά λόγια η επιστήμη που διερευνεί τα χωρικά στοιχεία ενός Συστήματος Γεωγραφικών Πληροφοριών. Τα χωρικά δεδομένα έχουν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά -θέση, απόσταση και γειτνίαση- η ανάλυση των οποίων τους προσδίδει προστιθέμενη αξία (Καλογήρου, 2015). Στην καθημερινότητά μας, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο χρησιμοποιούμε χωρικά δεδομένα με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τη δήλωση της διεύθυνσης κατοικίας μας και της μετακίνησής μας από και προς αυτήν. Η θέση της διεύθυνσης κατοικίας μας πάνω στην επιφάνεια της γης, προσδιορίζεται επακριβώς με βάση τις γεωγραφικές ή καρτεσιανές συντεταγμένες που αποτελούν δύο διαφορετικούς τρόπους μέτρησης του γεωγραφικού μήκους (απόσταση από τον πρώτο μεσημβρινό που διέρχεται από το αστεροσκοπείο του Greenwich στην Αγγλία) και του γεωγραφικού πλάτους (απόσταση από τον ισημερινό).

Οι μέθοδοι Διερευνητικής Ανάλυσης Χωρικών Δεδομένων (Exploratory Spatial Data Analysis – ESDA) επιτρέπουν τη μελέτη και κατανόηση της χωρικής κατανομής, της χωρικής δομής και την ανίχνευση χωρικής εξάρτησης ή αυτοσυσχέτισης στα χωρικά δεδομένα. Με τον όρο χωρική αυτοσυσχέτιση εννοούμε συσχέτιση μεταξύ των τιμών μιας μεταβλητής που οφείλεται αυστηρά στην εγγύτητα των τιμών αυτών στο γεωγραφικό χώρο, εισάγοντας μια απόκλιση από την υπόθεση ανεξάρτητων παρατηρήσεων της κλασικής στατιστικής (Griffith, 2003). Ο δείκτης Moran's I (ολικός και τοπικός δείκτης) είναι ένας από τους παλαιότερους και πιο κοινούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για να εξετάσουν την ύπαρξη χωρικής αυτοσυσχέτισης σε χωρικά δεδομένα μίας μεταβλητής. Ο ολικός δείκτης Moran's I παίρνει τιμές από -1 ως $+1$ και η ερμηνεία του είναι παρόμοια με αυτή του συντελεστή συσχέτισης (Rogerson, 2010): α) τιμές κοντά στο $+1$ υποδηλώνουν ισχυρή θετική χωρική αυτοσυσχέτιση, β) τιμές κοντά στο -1 υποδηλώνουν ισχυρή αρνητική χωρική αυτοσυσχέτιση και γ) τιμές κοντά στο 0 υποδηλώνουν απουσία χωρικής αυτοσυσχέτισης. Αξίζει να σημειωθεί ότι γενικά τα χωρικά δεδομένα τείνουν να έχουν θετική χωρική αυτοσυσχέτιση ως απόρροια του πρώτου νόμου της γεωγραφίας- ενώ η αρνητική χωρική αυτοσυσχέτιση είναι σπάνια. Ο ορισμός και υπολογισμός των βαρών για τον υπολογισμό του δείκτη Moran's I, βρίσκονται στο κέντρο της θεωρίας και μεθοδολογίας στη χωρική ανάλυση. Ένας τρόπος υπολογισμού των βαρών γίνεται με βάση μια συνάρτηση αντίστροφη της απόστασης μεταξύ των παρατηρήσεων ($1/\text{distance}$). Για να

αξιολογηθεί αν ο δείκτης χωρικής αυτοσυσχέτισης είναι στατιστικά σημαντικός ή όχι έχει αναπτυχθεί ένα θεωρητικό πλαίσιο που αξιολογεί αν ο δείκτης Moran's I υποδηλώνει ότι μια συγκεκριμένη χωρική κατανομή των χωρικών δεδομένων δεν είναι τυχαία. Ουσιαστικά γίνεται ένας έλεγχος υποθέσεων με μηδενική υπόθεση $H_0=0$ ότι ο δείκτης Moran's I είναι 0, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποιο χωρικό πρότυπο στα δεδομένα και άρα αυτά είναι τυχαία κατανεμημένα στο χώρο, έναντι της αμφίδρομης εναλλακτικής υπόθεσης $H_1 \neq 0$ όπου ο δείκτης Moran's I δεν είναι 0, γεγονός που καταδεικνύει ότι τα δεδομένα δεν είναι τυχαία κατανεμημένα στο χώρο και εμφανίζουν συγκριμένα χωρικά πρότυπα ή έχουν συγκεκριμένη χωρική δομή και κατανομή. Έτσι, αν το στατιστικό μέτρο Z που θα υπολογιστεί είναι μεγαλύτερο του +1,96 ή μικρότερο του -1,96 σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ (95%), τότε απορρίπτεται η H_0 , επομένως ο σχετικός δείκτης Moran's I μπορεί να θεωρηθεί στατιστικά σημαντικός. Η ερμηνεία του τοπικού δείκτη Moran I_i , με i ορίζεται η χωρική οντότητα, είναι ουσιαστικά η ίδια με αυτή του ολικού δείκτη I (Anselin, 1995). Η θετική τιμή του τοπικού I_i υποδεικνύει χωρική συγκέντρωση παρόμοιων τιμών (χαμηλών ή υψηλών) ενώ η αρνητική τιμή του I_i υποδεικνύει χωρική συγκέντρωση ανόμοιων τιμών. Στην περίπτωση του τοπικού δείκτη Moran's I δεν ισχύει το όριο -1 ως $+1$ στην τιμή του, αλλά μπορεί να έχει τιμές μεγαλύτερες από $+1$ και μικρότερες από -1 .

1.3.2 Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα (GLM)

Στη στατιστική, τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized Linear Models (GLM)) αποτελούν γενίκευση της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, έτσι ώστε η εξαρτημένη μεταβλητή να σχετίζεται γραμμικά με τους παράγοντες και τις μεταβλητές μέσω μιας καθορισμένης συνάρτησης σύνδεσης (link function). Επιπλέον, επιτρέπει στην εξαρτημένη μεταβλητή να έχει μη κανονική κατανομή.

Ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο (GLM) αποτελείται από τρία συστατικά:

1. Μία τυχαία συνιστώσα, που προσδιορίζει την εξαρτώμενη κατανομή της μεταβλητής απόκρισης, Y_i (για το i -οστό από n ανεξάρτητες δειγματοληπτικές παρατηρήσεις), λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές των επεξηγηματικών μεταβλητών στο μοντέλο. Στην αρχική διατύπωση των GLMs, η κατανομή του Y_i ήταν μέλος μιας εκθετικής οικογένειας, όπως για παράδειγμα Gaussian, διωνυμική, Poisson, Γάμμα ή αντίστροφες-Gaussian οικογένειες κατανομών.
2. Ένα γραμμικό προγνωστικό μηχανισμό (linear predictor)-δηλαδή μια γραμμική συνάρτηση των ανεξάρτητων μεταβλητών

$$\eta_i = \alpha + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik}$$

3. Μία ομαλή και αναστρέψιμη λειτουργία γραμμικοποίησης της συνάρτησης σύνδεσης (link function) $g(\cdot)$, που μετασχηματίζει την αναμενόμενη τιμή της μεταβλητής απόκρισης, $\mu_i = E(Y_i)$, σε linear predictor (SAGE Publishing).

Η μέθοδος εκτίμησης των παραμέτρων του μοντέλου είναι η μέθοδος της μεγίστης πιθανοφάνειας (ΕΜΠ). Η μέθοδος της μέγιστης πιθανοφάνειας έχει πλέον ταυτιστεί με το όνομα του Fisher, μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε πάρα πολλά προβλήματα εκτίμησης, ερμηνεύεται διαισθητικά πολύ απλά και γενικά παράγει καλούς εκτιμητές ειδικά για μεγάλο μέγεθος δείγματος. Δεν είναι υπερβολή να ισχυριστούμε ότι είναι η πλέον γνωστή και η πλέον χρησιμοποιούμενη στις εφαρμογές μέθοδος εκτίμησης. Η μέθοδος βασίζεται στην απλή βασική αρχή ότι, εάν $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ είναι η παρατηρηθείσα τιμή του $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$, δηλαδή x είναι τα προς ανάλυση δεδομένα, έχουμε διαθέσιμο ένα δείγμα της κατανομής F μεγέθους n με απο κοινού συνάρτηση κατανομής της X την $f(x) = \prod_{i=1}^n f(x_i)$. Έστω λοιπόν ένα τυχαίο δείγμα $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ από πληθυσμό, το οποίο έχει συνάρτηση πιθανότητας $f(x_i, \theta)$, $\theta \in \Theta$. Η συνάρτηση πιθανοφάνειας (likelihood) ορίζεται από τη σχέση $L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta)$ και ο λαγάριθμος της συνάρτησης πιθανοφάνειας (log-likelihood) ορίζεται ως $l(\theta) = \log L(\theta) = \log \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta) = \sum_{i=1}^n \log f(x_i; \theta)$. Λαμβάνοντας τη πρώτη παράγωγο ως προς θ , $\frac{\partial l(\theta)}{\partial \theta} = 0$ και αφού βεβαιωθούμε ότι και η δεύτερη παράγωγος ως προς θ είναι γνησίως αρνητική, λαμβάνεται η μέγιστη τιμή της παραμέτρου. Η Εκτίμηση επομένως της Μεγίστης Πιθανοφάνειας είναι η λύση της εξίσωσης πιθανοφάνειας. Έτσι, ο εκτιμητής $\theta = \widehat{\theta}(X)$ που ικανοποιεί τη σχέση $l(\theta) = \max l(\theta)$ είναι ο ΕΜΠ του θ .

1.3.3 Κατανομή Poisson και overdispersion

Ανάλογα με τη φύση των δεδομένων χρησιμοποιούνται, κατάλληλες μεθόδους για τις εκάστοτε αναλύσεις με σκοπό τη διερεύνηση της μεταβλητότητας. Ένας τύπος διακριτών δεδομένων προκύπτει όταν υπολογίσουμε τον αριθμό των περιστατικών ενός συμβάντος, ίσως για διαφορετικά άτομα ή μονάδες χρόνου. Το θεωρητικό κομμάτι που δημιουργεί δεδομένα όπως για παράδειγμα τον ημερήσιο αριθμό νέων κρουσμάτων καρκίνου του στήθους όπου κοινοποιήθηκε στο μητρώο καρκίνου, είναι ευκολότερο να περιγραφεί σε σχέση με τα γεγονότα που συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου (ή του χώρου), κατά μέσο όρο με σταθερό ρυθμό, αλλά όπου κάθε γεγονός συμβαίνει τυχαία και ανεξάρτητα. Αυτά λοιπόν τα δεδομένα αποτελούν παράδειγμα μιας κατανομής Poisson.

Για δεδομένα που ακολουθούν τη διωνυμική κατανομή όταν το μέγεθος δείγματος υπό μελέτη είναι πολύ μεγάλο ($n \rightarrow \infty$), ο τύπος της συνάρτησης πιθανότητας (1) δεν βοηθάει στον υπολογισμό πιθανοτήτων και συγκεκριμένα:

$$f(X) = P(X = x) = \binom{v}{x} p^x q^{v-x}, x = 0, 1, \dots, v \quad (1)$$

Μάλιστα όταν ο αριθμός συμβάντων x είναι κοντά στο 0 ή στο v , τότε το πρόβλημα γίνεται μεγάλο. Ο Γάλλος μαθηματικός *Simeon Denis Poisson* (1781-1840), αναγνωρίζοντας τη δυσκολία αυτή, μελέτησε τη διωνυμική κατανομή με στόχο τον υπολογισμό των πιθανοτήτων στην περίπτωση που: (α) το v είναι πολύ μεγάλος αριθμός ($v \rightarrow \infty$), (β) η πιθανότητα επιτυχίας p είναι πολύ μικρή ($p \rightarrow 0$) και (γ) ο μέσος αριθμός επιτυχιών στις v δοκιμές παίρνει μέτριες τιμές, δηλαδή το γινόμενο np συγκλίνει προς κάποιο σταθερό αριθμό $\lambda > 0$. Εξ' ορισμού έχουμε: Έστω X μια διακριτή τυχαία μεταβλητή με σύνολο τιμών $R_X = \{0, 1, \dots\}$ και συνάρτηση πιθανότητας

$$f(X) = P(X = x) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^x}{x!}, x = 0, 1, \dots$$

όπου $\lambda > 0$. Η κατανομή της τυχαίας μεταβλητής X λέγεται κατανομή Poisson με παράμετρο λ και συμβολίζεται με $P(\lambda)$ (Κούτρας, 2008).

Η κατανομή Poisson είναι κατάλληλη για τη μελέτη σπάνιων συμβάντων και περιγράφεται από μία μόνο παράμετρο, τον μέσο όρο, επειδή η διακύμανσή της αποδεικνύεται ότι είναι ίδια με τον μέσο όρο της. Είναι αρκετά ασύμμετρη όταν ο μέσος όρος της είναι μικρός, αλλά με μεγάλο μέσο όρο γίνεται σχεδόν συμμετρική (Altman, 1991). Η ισότητα μέσου-διακύμανσης που υποθέτει η κατανομή Poisson παρατηρείται σπάνια σε πραγματικά δεδομένα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρατηρούμενη διακύμανση είναι μεγαλύτερη από την υποτιθέμενη διακύμανση, η οποία ονομάζεται υπερδιασπορά (overdispersion) (Lee, et al., 2012). Όταν τα παρατηρούμενα δεδομένα περιλαμβάνουν υπερβολικές μηδενικές μετρήσεις, το πρόβλημα της υπερδιασποράς έχει ως αποτέλεσμα να υποεκτιμάται η διακύμανση της εκτιμώμενης παραμέτρου και συνεπώς παράγει ένα παραπλανητικό συμπέρασμα. Η υπερδιασπορά προκαλεί όχι μόνο παραβίαση της παραδοχής του Poisson, αλλά και υπερβολικά σφάλματα τύπου I ή ψευδείς προειδοποιήσεις (Zhang, Zhang and Lin, 2012). Ένας τρόπος για να ληφθεί υπόψη η υπερδιασπορά, είναι με την επέκταση της δοκιμασίας Poisson σε Quasi-Poisson όπου η διακύμανση ενός τέτοιου μοντέλου είναι μια γραμμική συνάρτηση του μέσου όρου (Ver Hoef and Boveng, 2007).

1.3.4 Γενικευμένα Προσθετικά Μοντέλα (GAM)

Τα γενικευμένα προσθετικά μοντέλα (Generalised Additive Models (GAM)) αποτελούν επέκταση των GLM επιτρέποντας στις εξηγηματικές μεταβλητές του μοντέλου να εισέρχονται με μορφή συναρτήσεων εξομάλυνσης (smoothed functions), όπως για παράδειγμα, loess δλδ τοπικά σταθμισμένων παλινδρομήσεων (Everitt, 2005).

Το GLM υποθέτει μια γραμμική σχέση μεταξύ του μέσου όρου της εξαρτημένης μεταβλητής και της άγνωστης παραμέτρου $\beta_1, \dots, \beta_p$. Ισχύει ότι $\mu_{y|x} = E(y|x) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j X_j$ ή διαφορετικά $g(\mu_{y|x}) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j X_j$ όπου $X_1, X_2, \dots, X_p$ είναι ανεξάρτητες μεταβλητές (Huimin L., 2008). Τα GAM επιτρέπουν τη χρήση συναρτήσεων εξομάλυνσης (smooth functions) $\sum_{j=1}^p f_j(x_j)$. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η μη παραμετρική συνάρτηση $f_j(x_j)$ πολυωνύμων παρεμβολής με κόμβους (cubic spline smoother) που εκτιμάται μέσω μιας επαναληπτικής μέθοδου που ονομάζεται back fitting algorithm. Είναι λοιπόν μοντέλα κατάλληλα για την εξερεύνηση του συνόλου των δεδομένων και για την οπτικοποίηση της σχέσης μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και των ανεξάρτητων μεταβλητών όταν υπάρχουν αποκλίσεις από τη γραμμικότητα. Η ευελιξία αυτών των μοντέλων παρέχει τη δυνατότητα καλύτερων προσαρμογών στα δεδομένα από τα καθαρά παραμετρικά μοντέλα.

1.3.5 Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις – Μικτά Μοντέλα (σταθερών & τυχαίων επιδράσεων)

Τα δεδομένα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, προέρχονται από μελέτες που παίρνουμε πολλές μετρήσεις για την κάθε ερευνητική μονάδα με την πάροδο του χρόνου. Αντί να εξετάζουμε μία παρατήρηση σε μία χρονική στιγμή, εξετάζουμε δεδομένα από περισσότερες από μία χρονικές στιγμές. Στη μονομεταβλητή περίπτωση, περιμένουμε με την πάροδο του χρόνου οι απαντήσεις να συσχετίζονται χρονικά. Παρατηρήσεις που συγκεντρώνονται δύο φορές κοντά στο χρονικό διάστημα μεταξύ τους, είναι πιο πιθανό να είναι παρόμοιες μεταξύ τους από τις παρατηρήσεις που συλλέγονται πολύ μακριά η μία με την άλλη. Όρισμένες από τις προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση αυτού του τύπου δεδομένων είναι: α) Split-plot ANOVA/GLM, β) MANOVA και γ) Μοντέλα μεικτών επιδράσεων (σταθερών & τυχαίων).

Η μέθοδος ANOVA (Analysis of Variance – Ανάλυση της Διακύμανσης) είναι μία στατιστική μέθοδος με την οποία η μεταβλητότητα που υπάρχει σ' ένα σύνολο δεδομένων διασπάται στις επιμέρους συνιστώσες της με στόχο την κατανόηση της σημαντικότητας των διαφορετικών πηγών προέλευσής της καθώς εξετάζεται εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων των υπό έλεγχο ομάδων. Η μονόδρομη (one way ANOVA) ή αμφίδρομη (two way ANOVA) μέθοδος αναφέρεται στον αριθμό των ανεξάρτητων μεταβλητών. Η μονόδρομη έχει μια ανεξάρτητη μεταβλητή με 2 επίπεδα και η αμφίδρομη δύο ανεξάρτητες μεταβλητές οι οποίες μπορούν να έχουν πολλαπλά επίπεδα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι

ενώ χρησιμοποιούμε τη μέθοδο ANOVA για να διαπιστώσουμε εάν διαφέρουν σημαντικά οι μέσοι, στην ουσία συγκρίνουμε διακυμάνσεις (εξού και το όνομα).

Όσον αφορά την μέθοδο MANOVA, πρόκειται για μετεξέλιξη της μονομεταβλητής ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA). Η διαφορά της έγκειται στο γεγονός ότι στην ανάλυση που γίνεται με τη χρήση της περιλαμβάνονται περισσότερες από μία «εξαρτημένες μεταβλητές», οι οποίες βέβαια εκφράζονται με αριθμητικά δεδομένα. Με την εφαρμογή της πολυμεταβλητής ανάλυσης διακύμανσης δημιουργείται μια νέα εξαρτημένη μεταβλητή, με βάση το γραμμικό συνδυασμό όλων των εξεταζόμενων εξαρτημένων μεταβλητών, η οποία μεγιστοποιεί, όσο περισσότερο γίνεται, τις διαφορές των μέσων όρων μεταξύ των ομάδων-επιπέδων της «ανεξάρτητης μεταβλητής». Η μέθοδος αυτή υλοποιεί ελέγχους των διαφορών των μέσων όρων σε δύο επίπεδα, το πολυμεταβλητό, όπου εξετάζεται η επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής πάνω στο γραμμικό συνδυασμό όλων των εξαρτημένων μεταβλητών ταυτόχρονα, και το μονομεταβλητό, όπου ελέγχεται η επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής πάνω σε καθεμιά εξαρτημένη μεταβλητή χωριστά. Στην περίπτωση που προστεθούν μία ή περισσότερες συμμεταβλητές, η ανάλυση μετατρέπεται σε MANCOVA, δηλαδή σε πολυμεταβλητή ανάλυση συνδιακύμανσης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η πολυμεταβλητή ανάλυση διαφέρει από την πολυπαραγοντική, καθώς η πρώτη επικεντρώνεται στις εξαρτημένες μεταβλητές, ενώ η δεύτερη στις ανεξάρτητες (Καρλής, 2005).

Τα οφέλη των σχεδιασμών επαβαλαμβανόμενων μετρήσεων είναι ότι έχουν αυξημένη στατιστική ισχύ σε σχέση με μελέτες με μία παρατήρηση ανά μονάδα ανά περίοδο, επειδή ελέγχουν για παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα μεταξύ των ερευνητικών μονάδων, ενώ χρειάζονται μικρότερο μέγεθος δείγματος. Επιπλέον, είναι γρήγορες και χαμηλού κόστους, καθώς επίσης αξιολογούν μία επίδραση με την πάροδο του χρόνου (Diggle, et al., 1994).

Ο όρος μεικτό μοντέλο αναφέρεται στη χρήση σταθερών και τυχαίων επιδράσεων στην ίδια ανάλυση. Στο μοντέλο μικτών επιδράσεων το διάνυσμα αποκρίσεων κάθε ατόμου μοντελοποιείται ως μια παραμετρική συνάρτηση, όπου μερικές από τις παραμέτρους ή τις “επιδράσεις” είναι τυχαίες μεταβλητές με πολυμεταβλητή κανονική κατανομή. Αυτό το μοντέλο θεωρείται επιτυχές επειδή διαχειρίζεται μη ισοκατανεμημένα δεδομένα (διαφορετικοί σχεδιασμοί για διαφορετικά άτομα), δεδομένα με ελλείπουσες τιμές καθώς και από κοινού εξαρτημένες τυχαίες επιδράσεις. Το τίμημα αυτής της ευελιξίας είναι ότι η εκτίμηση των παραμέτρων μπορεί να είναι δύσκολο να υπολογιστεί (Lindstrom and Bates, 1998). Οι παράγοντες σταθερών επιδράσεων θεωρούνται μεταβλητές των οποίων οι τιμές αντιπροσωπεύονται σ’ όλο το αρχείο δεδομένων. Οι παράγοντες τυχαίων επιδράσεων είναι μεταβλητές των οποίων οι τιμές, στο αρχείο δεδομένων,

μπορούν να θεωρηθούν ως τυχαίο δείγμα από ένα μεγάλο δείγμα τιμών. Επίσης είναι χρήσιμοι για την απόδοση της περίσσειας μεταβλητότητας στην εξαρτημένη μεταβλητή.

Οι προσεγγίσεις για τη μοντελοποίηση των τυχαίων επιδράσεων χαρακτηρίζονται από πολλαπλά μειονεκτήματα τα οποία μπορούν να εξαλειφθούν υιοθετώντας τα γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων (Baayen. et al., 2008). Μερικά από τα μειονεκτήματα αυτά αποτελούν: α) οι ελλείψεις στη στατιστική ισχύ που σχετίζονται με τα προβλήματα που προκύπτουν από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, β) η έλλειψη μιας ευέλικτης μεθόδου αντιμετώπισης των ελλειπουσών τιμών, γ) οι διαφορετικές μέθοδοι αντιμετώπισης των συνεχών και κατηγορικών αποκρίσεων και δ) οι μέθοδοι χωρίς πρότυπα μοντελοποίησης της ετεροσκεδαστικότητας. Οι μέθοδοι εκτίμησης των γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων αντιμετωπίζουν κάθε ένα από αυτά τα μειονεκτήματα και προσφέρουν καλύτερη προσέγγιση από τη μέθοδο ANOVA ή την παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων.

1.3.6 Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης (*Generalized Estimating Equation, GEE*)

Συσχετισμένα δεδομένα προκύπτουν από μελέτες επαναλαμβανόμενων μετρήσεων όπου συλλέγονται πολλαπλές παρατηρήσεις από μια συγκεκριμένη μονάδα δειγματοληψίας (συγκεκριμένη κατάσταση ασθενούς με την πάροδο του χρόνου) ή από ομαδοποιημένα ή συγκεντρωτικά δεδομένα όπου οι παρατηρήσεις ομαδοποιούνται με βάση την κοινή χρήση ορισμένων χαρακτηριστικών. Όταν οι μετρήσεις συλλέγονται με την πάροδο του χρόνου, προτιμάται ο όρος διαχρονικά δεδομένα ή δεδομένα πίνακα (panel data). Οι γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (GEE), παρέχουν ένα πλαίσιο για την ανάλυση των συσχετισμένων δεδομένων (Hardin, 2005).

Τα GEE αναπτύχθηκαν από τους Liang & Zeger (1986) ως μέσο δοκιμής των υποθέσεων σχετικά με την επίδραση των παραγόντων σε δυαδικές και άλλες εκθετικά κατανεμημένες μεταβλητές απόκρισης (π.χ. Poisson, Gamma, negative binomial) που συλλέγονται από τα διάφορα άτομα κατά την πάροδο του χρόνου (Ballinger, 2004). Πρόκειται για μια επέκταση των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (GLM), τα οποία διευκολύνουν τις αναλύσεις παλινδρόμησης όταν οι εξαρτημένες μεταβλητές δεν κατανέμονται κανονικά (McCullagh & Nelder, 1989; Nelder & Wedderburn, 1972). Τα GEE αναπτύσσουν πληθυσμιακό μέσο ή περιθωριακά μοντέλα (marginal models). Τα GEE μοντέλα δίνουν μια μέση απάντηση για παρατηρήσεις που μοιράζονται τις ίδιες μεταβλητές ως συνάρτηση των συμμεταβλητών (Zeger, et al., 1988). Με άλλα λόγια, τα GEE δείχνουν πόσο η μέση απόκριση θα άλλαζε για κάθε μονάδα αύξησης για μια μεταβλητή σε όλο το

πληθυσμό (Zorn, 2001). Χρησιμοποιούνται κυρίως για την παροχή συμπερασμάτων σχετικά με το μέσο πληθυσμού (Σιάννης, 2012). Υπολογίζουν συντελεστές παλινδρόμησης και τυποποιημένα σφάλματα με κατανομές δειγματοληψίας που είναι ασυμπτωτικά κανονικά (Liang & Zeger, 1986), μπορούν να εφαρμοστούν για τη δοκιμή κύριων αποτελεσμάτων και αλληλεπιδράσεων και να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση κατηγορηματικών ή συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών. Τα GEE προσφέρουν στους ερευνητές τη δυνατότητα να χρησιμοποιούν διαχρονικούς σχεδιασμούς με οργανωτικά θέματα, οι οποίοι δεν προσφέρονται για κανονικά κατανεμημένες αποκρίσεις (Ballinger, 2004) . Στη διαδικασία συλλογής των δεδομένων όταν οι μετρήσεις των συμβάντων και οι μεταβλητές απόκρισης είναι της μορφής "ναι" ή "όχι", μπορεί να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια στην ανάλυση με την εφαρμογή των GEE στα δεδομένα. Έχουν υπάρξει αρκετά πρόσφατα παραδείγματα χρήσης της μεθόδου στη διαχρονική οργανωτική έρευνα συμπεριλαμβανομένων των Welbourne και Trevor (2000) και σε επαναλαμβανόμενα εργαστηριακά πειράματα, όπως αυτά που διεξήχθησαν από τους Lepine, Colquitt και Erez (2000). Η γενική ιδέα πίσω από όλες τις αναλύσεις διαχρονικών δεδομένων είναι ότι γίνεται μια διόρθωση για την εντός των υποκειμένων συσχέτιση (within-subject correlation), δηλαδή των συσχετισμένων "σφαλμάτων". Στα GEE μοντέλα, η διαχρονική σχέση μιας μεταβλητής απόκρισης και κάποιων μεταβλητών πρόβλεψης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από άτομα που λείπουν οι παρατηρήσεις (Twisk, 2004).

Στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, καθορίζουμε ότι η μέση τιμή $E(Y_{ij}) = \mu_{ij}$, ικανοποιεί τη σχέση $\text{logit} \mu_{ij} = x'_{ij} \beta$. Είναι γνωστό ότι η συνάρτηση εκτίμησης των GEE είναι η εξίσωση για το β όταν τα δεδομένα ακολουθούν λογαριθμική γραμμική κατανομή πιθανότητας και ορίζεται το $\text{Var}(Y_i)$. Ακόμη και αν πρέπει να μοντελοποιηθεί η συνδιακύμανση, φαίνεται λογικό να εκτιμηθεί το β λύνοντας την εξίσωση:

$$S_{\beta}(\beta, \alpha) = \sum_{i=1}^m \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \beta} \right)' \text{Var}(Y_i)^{-1} (Y_i - \mu_i) = 0$$

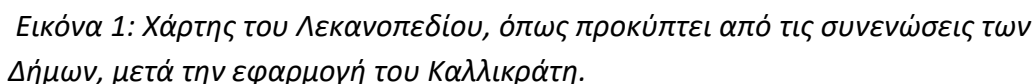
Όπως προτάθηκε από τον Wedderburn (1974), η ποσότητα $S_{\beta}(\beta, \alpha)$ μπορεί να θεωρηθεί ως πολυπαραγοντική έκδοση της quasi-score συνάρτησης με μια επιπλέον παρατήρηση, ότι εξαρτάται όχι μόνο από το β αλλά και από το α καθώς $\text{Var}(Y_i) = \text{Var}(Y_i; \beta, \alpha)$ (Zeger, et al., 1988).

Σε σύγκριση με τα μεικτά μοντέλα (mixed models), τα GEE εκτιμούν μόνο τις οριακές επιδράσεις (μέσο όρο για τον πληθυσμό), ενώ λαμβάνουν υπόψη τις εντός των ατόμων συσχετίσεις χρησιμοποιώντας ένα εμπειρικό πίνακα διακύμανσης (sandwich). Αντίθετα τα μικτά μοντέλα, αντιστοιχούν σε συσχετισμένα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τυχαίες επιδράσεις για κάθε μεταβλητή συμπλέγματος.

Σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η μελέτη των επιδράσεων της μακροχρόνιας έκθεσης σε ΑΣ₁₀ και ΝΟ₂ στην συνολική και κατά αιτία θνησιμότητα, ανά δήμο της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών, καθώς επίσης διερευνάται αν οι επιδράσεις της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση τροποποιούνται ανάλογα με τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά των περιοχών και από τις περιοχές πρασίνου.

2.1 Περιοχή μελέτης, γεωγραφικά δεδομένα και ατμοσφαιρικοί ρύποι

Για την παρούσα διπλωματική εργασία, συλλέχθηκαν δεδομένα για τα έτη 2001 και 2011, για 40 Καλλικρατικούς δήμους της Αθήνας. Τα δεδομένα για πληθυσμιακά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των περιοχών και για τους θανάτους προήλθαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή για τους ερευνητικούς σκοπούς του πολυκεντρικού ευρωπαϊκού προγράμματος Euro Healthy (www.Euro-healthy.eu).



Το χρηματοδοτούμενο από την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) πρόγραμμα Euro-Healthy (σχεδιασμός των ευρωπαϊκών πολιτικών για την προαγωγή της ισότητας της υγείας) συγκέντρωσε 15 επιστημονικούς φορείς από 12 ευρωπαϊκές χώρες, προκειμένου να διερευνήσει τις ανισότητες στον τομέα της υγείας, τα διαφορετικά επίπεδα υποδομών και ετοιμότητας των συστημάτων υγείας σε χώρες της ΕΕ. Εργάστηκε για να εντοπίσει και να κατανοήσει βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία του Ευρωπαϊκού πληθυσμού και να προωθήσει τη γνώση σχετικά με τις πολιτικές που έχουν τις μεγαλύτερες δυνατότητες βελτίωσης της ισότητας της υγείας σε 269 ευρωπαϊκές περιφέρειες.

Για τα δεδομένα των ατμοσφαιρικών ρύπων, χρησιμοποιήσαμε τις εκτιμήσεις των συγκεντρώσεων των NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$ (σε $\mu\text{g}/\text{m}^3$), όπως προέκυψαν από την εφαρμογή των χωρο-χρονικών μοντέλων χρήσης γης που αναπτύχθηκαν από τους Gryparis et. al. (2014). Τα μοντέλα εκτίμησαν την ημερήσια συγκέντρωση των NO_2 και των $\text{A}\Sigma_{10}$ για κάθε Δήμο της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών την περίοδο 2001-2009. Η κάθε τιμή αποτελεί τη μέση τιμή της εκτίμησης της συγκέντρωσης ρύπων σε 100 περίπου γεωγραφικά σημεία εντός του κάθε Δήμου. Τα σημεία επιλέχθηκαν τυχαία ώστε να καλύπτουν γεωγραφικά ολόκληρο το Δήμο (Gryparis, et al., 2014). Συγκεκριμένα ανέπτυξαν χωρο-χρονικά ημιπαραμετρικά μοντέλα της μορφής:

$$\log. poll_{ij} = W_{ij}^T \beta + \sum_{l=1}^q f_l(s_{l,ij}) + h(geog_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

όπου το $\log. poll_{ij}$ είναι η λογαριθμημένη μέτρηση κάθε ατμοσφαιρικού ρύπου (είτε $\text{A}\Sigma_{10}$ είτε NO_2) στην i -τοποθεσία την j -ημέρα, $f_l(\cdot)$ $l=1,2,\dots,q$, ήταν μια μη καθορισμένη συνάρτηση εξομάλυνσης που αντικατοπτρίζει τη μη γραμμική επίδραση της μεταβλητής $s_{l,ij}$ στη λογαριθμημένη μετατροπή της συγκέντρωσης του ρύπου $\log. poll_{ij}$, το $s_{l,ij}$ αντιστοιχεί στην l -οστή εξομαλυμένη συμμεταβλητή, $geog_{ij}=(\text{γεωγραφικό μήκος, γεωγραφικό πλάτος})$, ο όρος h ήταν μια δισδιάστατη συνάρτηση εξομάλυνσης των γεωγραφικών συντεταγμένων (γεωγραφικό μήκος, γεωγραφικό πλάτος), και W_{ij} ήταν το διάνυσμα των συμμεταβλητών με γραμμική επίδραση στο $\log. poll_{ij}$. Με λίγα λόγια, το μοντέλο αυτό αποτελείται από συνταταγμένες που έχουν είτε γραμμική επίδραση είτε εξομάλυνσης στην έκβαση και από τη δισδιάστατη συνάρτηση εξομάλυνσης σχετικά με τη γεωγραφία που αντιστοιχεί στην υπολοιπούμενη συσχέτιση των καταλοίπων. Επίσης, υπέθεσαν για τα σφάλματα ε_{ij} ότι είναι ανεξάρτητες μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, με μέσο 0 και σταθερή διακύμανση σ_ε^2 .

Για τις ανάγκες της διπλωματικής χρησιμοποιήθηκαν οι μέσοι όροι των εκτιμήσεων ανά Δήμο κατά το 2001 και το 2011 ώστε να περιγραφεί η γεωγραφική μεταβλητότητα.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά, στατιστικά στοιχεία σχετικά με τους δείκτες υγείας, τους ατμοσφαιρικούς ρύπους NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τον τόπο παρακολούθησης στην Αθήνα το 2001 και το 2011. Σχετικά με τους θανάτους, το 2001 σημειώθηκαν κατά μέσο όρο 687 θάνατοι από όλα τα αίτια, 39 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, 347 από καρδιαγγειακά και 56 από αναπνευστικά αίτια. Αντίστοιχα, για το έτος 2011 παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο 742 θάνατοι από όλα τα αίτια, 46 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, 321 από καρδιαγγειακά και 78 από αναπνευστικά αίτια. Οι μέσες συγκεντρώσεις των ατμοσφαιρικών ρύπων δείχνουν μια πτωτική τάση το 2011, συγκεκριμένα μείωση κατά περίπου 37% για το NO_2 και 30% για τα $\text{A}\Sigma_{10}$. Όσον αφορά τον συνολικό πληθυσμό, παρέμεινε στα ίδια επίπεδα με διάμεση τιμή 64,039 το 2001 και 61,918 το 2011 με κάποιες διαφοροποιήσεις στα χαρακτηριστικά του. Αυτές οι διαφοροποιήσεις αναφέρονται στο ποσοστό των ατόμων πάνω από 75 έτη όπου το 2001 είχε μέση τιμή 5 (τυπική απόκλιση 1) ενώ το 2011 ήταν 9 (τυπική απόκλιση 1). Επίσης, από τις αντίστοιχες εκτιμήσεις, το ποσοστό των ατόμων κατώτατης εκπαίδευσης ηλικίας 25 έως 65 ετών, φαίνεται να μειώθηκε κατά περίπου 27%, ενώ αντίθετα το ποσοστό ανεργίας παρουσιάζει σημαντική αύξηση της τάξεως του 86%. Παράλληλα, ο εκτιμώμενος αριθμός των κατοίκων ανά τετραγωνικό χιλιόμετρο (km^2) δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή, καθώς υπολογίστηκε με διάμεση τιμή τα 8,462 άτομα το 2001 και με διάμεση τιμή τα 8,943 άτομα το 2011, ενώ στο ποσοστό πρασίνου παρατηρήθηκε αύξηση κατά περίπου 50%.

Πίνακας 1

Πίνακας περιγραφικών στοιχείων δεικτών υγείας, ρύπων και λοιπών χαρακτηριστικών, για τα έτη 2001 και 2011 στην περιοχή της Αθήνας.

Χαρακτηριστικά	Έτος 2001		Έτος 2011	
	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή(Τεταρτημόρια 25%, 75%)	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή(Τεταρτημόρια 25%, 75%)
<u>Δείκτες Υγείας</u>				
Ολική Θνησιμότητα	687 (1220)	422 (309, 597)	742 (1190)	492 (333, 679)
Θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα	39 (67)	24 (15, 34)	46 (68.00)	33 (20, 40)
Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά	347 (605)	217 (150, 305)	321 (512)	200 (144, 288)
Θνησιμότητα από αναπνευστικά	56 (117)	32 (24, 46)	78 (122)	50 (32, 79)
<u>Ρύποι</u>				
NO₂ (μg/m³)	39.57 (14.23)	39.35 (29.01, 50.95)	25.42 (9.14)	25.28 (18.64, 32.73)
ΑΣ₁₀ (μg/m³)	45.87 (6.53)	46.12 (40.84, 51.31)	32.32 (4.45)	32.37 (28.76, 36.02)
<u>Άλλα χαρακτηριστικά</u>				
Συνολικός πληθυσμός όλων των ηλικιών	82190 (119280)	64039 (38302, 79470)	77263 (99732)	61918 (37984, 73634)
Ποσοστό ατόμων άνω των 75 ετών	5.18 (1.13)	4.99 (4.27, 5.85)	8.67 (1.44)	8.50 (7.69, 9.50)
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 25-64 ετών κατώτατης εκπαίδευσης	33.08 (12.75)	32.56 (21.14, 43.31)	22.93 (10.12)	23.81 (13.75, 28.23)
Κάτοικοι ανά km²	9477 (5595)	8462 (5203, 13529)	9055 (4936)	8943 (5318, 12966)
Ποσοστό πρασίνου ανά Δήμο	7.90 (10.12)	3.85 (2.27, 8.77)	8.94 (9.41)	5.75 (2.82, 11.85)
Ποσοστό ανεργίας	9.05 (1.65)	8.98 (7.80, 9.94)	16.86 (3.84)	16.88 (14.05, 19.64)

Ο συντελεστής συσχέτισης των ατμοσφαιρικών ρύπων NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$ ήταν 0.53 και 0.54 για το 2001 και το 2011 αντίστοιχα. Η χαμηλή συσχέτιση των ρύπων, αντανακλά τις διαφορετικές πηγές αφού βασική πηγή του NO_2 αποτελεί η κυκλοφορία των οχημάτων ενώ στις συγκεντρώσεις των σωματιδίων $\text{A}\Sigma_{10}$ εκτός από την κυκλοφορία των οχημάτων, συνεισφέρουν και οι φυσικές πηγές (μεταφορά και αιώρηση σκόνης).

2.2 Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά, για τη διερεύνηση της χωρικής αυτοσυσχέτισης και στη συνέχεια τον υπολογισμό του δείκτη Moran's I, εφαρμόσαμε μοντέλα GLM (Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα) της οικογένειας Quasi-Poisson, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της θνησιμότητας (ολική και κατά αιτία) και των ατμοσφαιρικών ρύπων NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$, χωριστά σε κάθε μοντέλο.

Ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν: α) το ποσοστό (%) ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών, β) το ποσοστό (%) ατόμων ηλικίας 25 έως 64 ετών κατώτατης εκπαίδευσης, γ) οι κάτοικοι ανά τετραγωνικό χιλιόμετρο (km^2), δ) το ποσοστό (%) πρασίνου ανά δήμο, ε) το ποσοστό (%) ανεργίας και στ) οι ατμοσφαιρικοί ρύποι NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Οι παραπάνω μεταβλητές εισήχθησαν στα μοντέλα ως συνεχείς ενώ η μεταβλητή του έτους εισήχθη ως δίτιμη (κατηγορία αναφοράς το έτος 2001). Ως offset χρησιμοποιήσαμε το λογάριθμο του συνολικού πληθυσμού κάθε δήμου για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Απο κάθε μοντέλο GLM, απομονώσαμε τα κατάλοιπα και με αυτά υπολογίσαμε το δείκτη Moran's I με τα αντίστοιχα p-Values για κάθε έτος. Στη περίπτωση που ο δείκτης χωρικής αυτοσυσχέτισης ήταν στατιστικά σημαντικός, εφαρμόσαμε GAM μοντέλα τα οποία ομαλοποιούν τη γεωγραφική επιφάνεια, με εξαρτημένες και ανεξάρτητες μεταβλητές ίδιες με αυτές των GLM μοντέλων, εισάγωντας, επιπλέον, splines με τις συντεταγμένες κάθε δήμου δηλαδή το γεωγραφικό πλάτος και μήκος. Με τη διαδικασία αυτή ελέγχθηκε και αφαιρέθηκε η χωρική αυτοσυσχέτιση όπως αναφέρεται και από τους F Dormann et. al. (F Dormann et. al., 2007). Τα splines αποτελούν μια γενίκευση των κυβικών πολυωνύμων και αποτελούν εύκαμπτες καμπύλες που αναφέρονται και ως όροι εξομάλυνσης.

Πίνακας 2

Τιμές *p*-Value του δείκτη χωρικής αυτοσυσχέτισης Moran's *I*, όπως προκύπτουν από τα κατάλοιπα των αντίστοιχων GLM μοντέλων.

	<i>p</i> -Value Δείκτη Moran's <i>I</i>	
NO₂		
<u>Δείκτης Θνησιμότητα</u>	<u>Έτος 2001</u>	<u>Έτος 2011</u>
Ολική Θνησιμότητα	0.185	0.989
Θνησιμότητα από Καρκίνο του Πνεύμονα	0.496	0.830
Θνησιμότητα από Καρδιαγγειακά	0.931	0.489
Θνησιμότητα από Αναπνευστικά	0.366	0.962
ΑΣ₁₀		
<u>Δείκτης Θνησιμότητα</u>	<u>Έτος 2001</u>	<u>Έτος 2011</u>
Ολική Θνησιμότητα	0.433	0.476
Θνησιμότητα από Καρκίνο του Πνεύμονα	0.187	0.306
Θνησιμότητα από Καρδιαγγειακά	0.829	0.898
Θνησιμότητα από Αναπνευστικά	0.022	0.332

Από τον Πίνακα 2, παρατηρούμε ότι σε όλες τις περιπτώσεις ο δείκτης χωρικής αυτοσυσχέτισης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, βρέθηκε μη στατιστικά σημαντικός εκτός από την περίπτωση του μοντέλου με εξαρτημένη μεταβλητή τη θνησιμότητα από αναπνευστικά ελέγχοντας για τα αιωρούμενα σωματίδια ΑΣ₁₀, για το έτος 2001 με *p*-Value ίσο με 0.022 . Σ' αυτή τη περίπτωση για τη διόρθωση της χωρικής αυτοσυσχέτισης, τρέξαμε GAM μοντέλο και απομονώνοντας τα κατάλοιπα από το μοντέλο αυτό, βρέθηκε μη στατιστικά σημαντικός ο δείκτης Moran's *I* για το έτος 2001, με *p*-Value 0.153 > 0.05 . Συνεπώς στα τελικά αποτελέσματα, στο μοντέλο της αναπνευστικής θνησιμότητας περιέχεται το spline.

Η βασική ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας μοντέλα GEE για το διοξείδιο του αζώτου, πριν και μετά από έλεγχο για τα αιωρούμενα σωματίδια, και αντίστροφα, με την οικογένεια κατανομών Poisson, με μεταβλητή απόκρισης τον αντίστοιχο δείκτη θνησιμότητας, ως ανεξάρτητες τις ίδιες μεταβλητές που

χρησιμοποιήθηκαν στα GLM και ως offset τον λογάριθμο του συνολικού πληθυσμού κάθε δήμου, όλων των ηλικιών. Τέλος ελέγχθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ ρύπου και έτους με την εισαγωγή ενός όρου αλληλεπίδρασης στο αντίστοιχο μοντέλο.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστιαία μεταβολή ανά 10 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης στη συγκέντρωση ρύπου ως $e^{(\beta \times 10)} - 1$ όπου β είναι η εκτίμηση της επίδρασης του ρύπου, με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% Δ.Ε.).

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τα προγράμματα RStudio (Version 1.1.419), R (Version 3.3.3 (2017-03-06)) και Stata/SE 12.0 .

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα βασικά αποτελέσματα της ανάλυσης των γενικευμένων εξισώσεων εκτίμησης (GEE) ανά NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$.

Πίνακας 3

Ποσοστιαία μεταβολή (και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) για τη σχέση διαφόρων κοινωνικο-οικονομικών παραμέτρων με την ολική θνησιμότητα στην Αθήνα από την ανάλυση των GEE μοντέλων.

	NO_2			$\text{A}\Sigma_{10}$		
<u>Χαρακτηριστικά</u>	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	p-Value	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	p-Value
Ποσοστό ατόμων άνω των 75 ετών	15.3	(12.2, 18.6)	<0.001	16.2	(13.2, 19.3)	<0.001
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 25-64 ετών κατώτατης εκπαίδευσης	-0.4	(-0.5, 4.5)	0.849	1.1	(-3.1, 5.5)	0.604
Κάτοικοι ανά km^2	-0.2	(-0.8, 0.4)	0.591	0.1	(-0.4, 0.6)	0.809
Ποσοστό πρασίνου ανά Δήμο	-4.1	(-6.8, -1.3)	0.005	-4.0	(-6.8, -1.2)	0.007
Ποσοστό ανεργίας	15.0	(7.2, 23.3)	<0.001	14.4	(6.6, 22.8)	<0.001
Έτος 2011	-99.6	(-99.9, -97.6)	<0.001	-99.7	(-99.9, -98.2)	<0.001

Ελέγχοντας για το διοξείδιο του αζώτου, για 1 ποσοστιαία μονάδα αύξησης του ποσοστού των ατόμων άνω των 75 ετών και για 5 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού ανεργίας, η ολική θνησιμότητα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αυξάνεται αντίστοιχα κατά 15.3% (12.4%, 18.4%) και κατά 15% (7.3%, 23.2%), ενώ παρατηρείται μείωση στην ολική θνησιμότητα κατά 4% (-6.0%, -2.2%) για 10 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού πρασίνου. Αντίστοιχα, ελέγχοντας για τα ΑΣ₁₀, για αύξηση 1 ποσοστιαίας μονάδας στο ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 75 και για αύξηση 5 ποσοστιαίων μονάδων στο ποσοστό ανεργίας, η ολική θνησιμότητα αυξάνεται κατά 16.2% (13.4%, 19.1%) και 14.4% (7.2%, 22.1%) αντίστοιχα. Κατά 4% (-5.9%, -2.1%) μειώνεται η ολική θνησιμότητα για 10 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού πρασίνου.

Ο έλεγχος που πραγματοποιήθηκε και για τους υπόλοιπους δείκτες θνησιμότητας, έδειξε ότι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οι δείκτες αυξάνονται με 1 ποσοστιαία μονάδα αύξησης του ποσοστού των ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών και με 5 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού ανεργίας, καθώς μειώνονται για 10 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού πρασίνου, σε επίπεδα ίδια με αυτά της ολικής θνησιμότητας.

Πίνακας 4

Αποτελέσματα των γενικευμένων γραμμικών εξισώσεων (GEE) για το διοξείδιο του αζώτου NO₂ και τους δείκτες θνησιμότητας, χωρίς και μετά από έλεγχο για τα αιωρούμενα σωματίδια ΑΣ₁₀, με τις ποσοστιαίες (%) μεταβολές, τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και τις αντίστοιχες τιμές *p-Value*.

	NO ₂					
Δείκτες Θνησιμότητας	Χωρίς έλεγχο για ΑΣ ₁₀			Μετά από έλεγχο για ΑΣ ₁₀		
	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	<i>p-Values</i>	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	<i>p-Values</i>
Ολική Θνησιμότητα	2.5	(-1.1, 6.3)	0.174	2.7	(-1.8, 7.4)	0.240
Θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα	-2.3	(-9.7, 5.7)	0.558	-3.8	(-12.2, 5.3)	0.401
Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά	3.4	(-1.7, 8.7)	0.195	2.7	(-3.3, 9.0)	0.392
Θνησιμότητα από αναπνευστικά	-0.4	(-6.4, 5.9)	0.891	1.8	(-5.3, 9.4)	0.633

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα για τη σχέση του NO₂ με τους δείκτες θνησιμότητας, πριν και μετά από τον έλεγχο για τα αιωρούμενα σωματίδια ΑΣ₁₀. Αύξηση του NO₂ κατά 10 µg/m³ σχετίζεται με αύξηση της ολικής θνησιμότητας κατά 2.5% (95%ΔΕ: -1.1 έως 6.3) αλλά και της καρδιαγγειακής κατά 3.4% (95%ΔΕ: -1.7 έως 8.7). Φαίνεται να υπάρχει συγχυτική επίδραση των σωματιδίων κυρίως στην ανάλυση των θανάτων από αναπνευστικά αίτια ή καρκίνο του πνεύμονα αφού στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται μεταβολή από -0,4% σε 1,8% μετά από έλεγχο των σωματιδίων. Σε κάθε περίπτωση οι σχέσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 5

Αποτελέσματα των γενικευμένων γραμμικών εξισώσεων (GEE) για τα αιωρούμενα σωματίδια ΑΣ₁₀ και τους δείκτες θνησιμότητας, χωρίς και μετά από έλεγχο για το διοξείδιο του αζώτου NO₂, με τις ποσοστιαίες (%) μεταβολές, τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και τις αντίστοιχες τιμές p-Value.

	ΑΣ ₁₀					
Δείκτες Θνησιμότητας	Χωρίς έλεγχο για NO ₂			Μετά από έλεγχο για NO ₂		
	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	p-Values	% Μεταβολή	95% Δ.Ε.	p-Values
Ολική Θνησιμότητα	1.2	(-3.1, 5.7)	0.575	-0.5	(-5.7, 5.0)	0.863
Θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα	2.3	(-6.9, 12.4)	0.635	4.8	(-6.2, 17.1)	0.403
Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά	3.9	(-1.2, 9.3)	0.137	2.1	(-4.3, 9.0)	0.520
Θνησιμότητα από αναπνευστικά	-5.5	(-15.1, 5.3)	0.305	-6.5	(-17.4, 5.7)	0.283

Στον Πίνακα 5, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα βασικά αποτελέσματα για τα αιωρούμενα σωματίδια ΑΣ₁₀ και τις μεταβολές που παρατηρούνται στους δείκτες θνησιμότητας, πριν και μετά από τον έλεγχο για το NO₂. Και εδώ παρατηρείται συγχυτική επίδραση μεταξύ των ρύπων λόγω του ότι μεταβάλλονται οι εκτιμήσεις όταν συνυπάρχουν οι ρύποι. Επίσης, παρατηρείται σχέση των αιωρούμενων σωματιδίων με τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα και από καρδιαγγειακά μετά από έλεγχο για το διοξείδιο του αζώτου, καθώς αυξάνονται κατά 4.8% (95%ΔΕ: -6.2 έως 17.1) και κατά 2.1% (95%ΔΕ: -4.3 έως 9.0) αντίστοιχα, για 10µg/m³ αύξησης των ΑΣ₁₀ σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό. Δεν παρατηρείται σχέση των

αιωρούμενων σωματιδίων με τη θνησιμότητα από αναπνευστικά και σε καμία περίπτωση οι σχέσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Οι Πίνακες 6 & 7 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης του έτους με τους ρύπους.

Πίνακας 6

Αποτελέσματα των γενικευμένων γραμμικών εξισώσεων (GEE) για την αλληλεπίδραση του έτους με το NO₂ για ολική και κατά αιτία θνησιμότητα, με τις ποσοστιαίες (%) μεταβολές, τις τιμές Robust z και τις αντίστοιχες τιμές p-Value.

	YEAR×NO ₂		
Δείκτες Θνησιμότητας	% per 10μg/m ³	Robust z	p-Value
Ολική Θνησιμότητα	-0.5	-0.206	0.838.
Θνησιμότητα από Καρκίνο του Πνεύμονα	3.7	0.661	0.508
Θνησιμότητα από Καρδιαγγειακά	1.1	0.348	0.728
Θνησιμότητα από Αναπνευστικά	-8.0	-1.678	0.093

Πίνακας 7

Αποτελέσματα των γενικευμένων γραμμικών εξισώσεων (GEE) για την αλληλεπίδραση του έτους με τα ΑΣ₁₀ για ολική και κατά αιτία θνησιμότητα, με τις ποσοστιαίες (%) μεταβολές, τις τιμές Robust z και τις αντίστοιχες τιμές p-Value.

	YEAR×ΑΣ ₁₀		
Δείκτης Θνησιμότητας	% per 10μg/m ³	Robust z	p-Values
Ολική Θνησιμότητα	-3.1	-0.717	0.474
Θνησιμότητα από Καρκίνο του Πνεύμονα	16.8	1.991	0.046
Θνησιμότητα από Καρδιαγγειακά	-1.8	-0.337	0.737
Θνησιμότητα από Αναπνευστικά	-16.2	-1.915	0.056

Στον Πίνακα 6 και 7 παρουσιάζεται η εκτίμηση της αλληλεπίδρασης του έτους (2011 έναντι 2001) με το NO₂ και τα σωματίδια ΑΣ₁₀. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση στις επιδράσεις του NO₂ ενώ παρατηρείται αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα το 2011 έναντι του 2001 κατά 16.8% για 10μg/m³ αύξηση στα ΑΣ₁₀ (p=0.046).

Συγκεκριμένα για τη συνολική επίδραση του 2011, για 10μg/m³ αύξηση στα ΑΣ₁₀ παρατηρήθηκε αύξηση στο καρκίνο του πνεύμονα κατά 13% (95%ΔΕ: 0.54, 24.1) σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, διερευνήθηκαν οι μακροχρόνιες επιδράσεις του NO₂ και των ΑΣ₁₀ στη συνολική και κατά αιτία θνησιμότητα, στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών.

Ο σχεδιασμός της διπλωματικής είναι μία οικολογική γεωγραφική μελέτη που συγκρίνει γεωγραφικά την κατανομή των θανάτων με την κατανομή των ρύπων, και επομένως διερευνά τις επιδράσεις μετά από μακροχρόνια έκθεση. Παρατηρήθηκαν επιβαρυντικές σχέσεις οι οποίες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για κανένα δείκτη θνησιμότητας, καθώς το μέγεθος του δείγματος ήταν αρκετά μικρό. Τα αποτελέσματα των μοντέλων ήταν τα αναμενόμενα σε σχέση με τους υπόλοιπους παραγόντες και συγκεκριμένα η θνησιμότητα αυξάνεται όσο αυξάνεται το ποσοστό των γηραιότερων ατόμων του πληθυσμού και το ποσοστό των ανέργων. Συγκεκριμένα για την ολική θνησιμότητα, αύξηση στο ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων και των ανέργων κατά 1 και κατά 5 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης αντίστοιχα, η θνησιμότητα παρουσίασε αύξηση κατά 15.3%/16.2% και 15%/14.4% ελέγχοντας για NO₂ και των ΑΣ₁₀ σε κάθε περίπτωση.

Ωστόσο, είναι εμφανής η προστατευτική δράση των περιοχών με πράσινο, αφού για 10 ποσοστιαίες μονάδες αύξησης του ποσοστού πρασίνου είχαμε μείωση στη θνησιμότητα (ελέγχοντας για NO₂/ΑΣ₁₀ αντίστοιχα κατά 4.1%/4% για ολική, κατά 7.1%/7.4% για καρκίνο του πνεύμονα, κατά 5.4% και στους 2 ελέγχους για καρδιαγγειακά και κατά 0.7%/1% για αναπνευστικά). Παρόμοια συμπεράσματα για την προστατευτική δράση είχαμε από τα αποτελέσματα των GEE καθώς βρέθηκε ότι ελέγχοντας για NO₂/ΑΣ₁₀ η ολική θνησιμότητα μειώθηκε κατά 4.1%/4%, κατά

7.4%/7.6% για καρκίνο του πνεύμονα, κατά 5.5% για καρδιαγγειακά και κατά 1% για αναπνευστικά και για τους 2 ελέγχους.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μακροχρόνια έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια σχετίζεται με αύξηση της ολικής θνησιμότητας κατά 1.2% η οποία μειώνεται μετά από έλεγχο για το NO₂. Πιθανώς το NO₂ αντανάκλα τις επιδράσεις των σωματιδίων που προέρχονται από την κυκλοφορία των αυτοκινήτων, τα οποία είναι πιο τοξικά (W.H.O., 2013). Σχετικά λίγες μελέτες μέχρι σήμερα διερεύνησαν την επίδραση της χρόνιας έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση στην ολική και κατά αιτία θνησιμότητα. Δεδομένου ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού εκτίθεται σε ατμοσφαιρική ρύπανση (και λόγω της συνεχιζόμενης αστικοποίησης, το ποσοστό αυτό θα αυξηθεί μόνο) και δεν έχει εντοπιστεί κανένα ασφαλές επίπεδο έκθεσης (Kelly and Fussell, 2015), η μείωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης θα μπορούσε έχει μεγάλα οφέλη για την υγεία. Από τη μελέτη των Pope et. al. (2002) βρέθηκε ότι στην πιο ρυπασμένη πόλη, σε σχέση με την πιο καθαρή, η ολική θνησιμότητα ήταν αυξημένη κατά 6%, η θνησιμότητα από καρδιο-αναπνευστικές αιτίες ήταν αυξημένη κατά 9% και η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα κατά 14%. Στο πλαίσιο της πολυκεντρικής ευρωπαϊκής μελέτης κοορτών για την επιπτώση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (ESCAPE) έγινε διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ θνησιμότητας από φυσικές αιτίες και μακροχρόνιας έκθεσης σε πολλούς ατμοσφαιρικούς ρύπους (Beelen, et al., 2014a). Χρησιμοποιώντας δεδομένα από Ευρωπαϊκές μελέτες κοορτής, βρέθηκε ότι η μακροχρόνια έκθεση σε σωματίδια ΑΣ_{2.5} συνδέεται με αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, ακόμα και για όρια συγκεντρώσεων πολύ κάτω από την παρούσα Ευρωπαϊκή μέση ετήσια οριακή τιμή. Στο προγράμμα ESCAPE ερευνήθηκαν οι επιδράσεις της μακροχρόνιας έκθεσης σε διάφορους ατμοσφαιρικούς ρύπους στις καρδιαγγειακές νόσους (CVD), καθώς και σε καρδιαγγειακές αιτίες θανάτου (Beelen, et al., 2014b). Αναλύοντας δεδομένα από 22 Ευρωπαϊκές μελέτες, δεν βρέθηκε σαφής σχέση μεταξύ των ατμοσφαιρικών ρύπων και των συνολικών καρδιαγγειακών θανάτων, ενώ οι περισσότεροι λόγοι κινδύνου (hazard ratios, HR) ήταν περίπου ίσοι με 1. Επίσης, στο πλαίσιο του προγράμματος ESCAPE, διερευνήθηκε η σχέση της μακροχρόνιας έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση με την μη κακοήγη αναπνευστική θνησιμότητα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 16 Ευρωπαϊκές μελέτες κοορτής (Dimakouroulou, et al., 2014). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και της μη κακοήθους αναπνευστικής θνησιμότητας. Τέλος, λόγω του ότι υπάρχουν υποψίες πως η ατμοσφαιρική ρύπανση προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα, επίσης εντός του προγράμματος ESCAPE, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ μακροχρόνιας έκθεσης στη ρύπανση του ατμοσφαιρικού αέρα και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Raaschou-Nielsen, et al., 2013). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μακροχρόνια έκθεση σε σωματίδια συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου του

πνεύμονα στην Ευρώπη και συγκεκριμένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ([HR]:1.22, [95%: Δ.Ε. 1.03, 1.45]) ανά 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ αύξησης στα ΑΣ₁₀) Επίσης, δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ του καρκίνου του πνεύμονα και της συγκέντρωσης των οξειδίων του αζώτου. Τα αποτελέσματα της τελευταίας, φαίνεται να συμφωνούν με αυτά της παρούσας διπλωματική στην περίπτωση του ελέγχου της αλληλεπίδρασης του έτους με τα ΑΣ₁₀, καθώς βρέθηκε ότι ελέγχοντας για 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ αύξησης στα ΑΣ₁₀, η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα ήταν αυξημένη κατά 16.8% σε οριακά στατιστικά σημαντικό βαθμό. Όπως επίσης και σε ότι αφορά τα αποτελέσματα του προγράμματος ESCAPE για την αναπνευστική θνησιμότητα, συμπίπτουν με αυτά της παρούσας εργασίας καθώς δεν βρέθηκαν να υπάρχουν συσχετίσεις λόγω έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση.

Όσον αφορά τις περιοχές πρασίνου, τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το αντίκτυπο της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του πρασίνου στο προσδόκιμο ζωής είναι ακόμα πολύ σπάνια (Jonker et al. 2014, Wang et al. 2014). Παρ'όλα αυτά, μία αντίστοιχη οικολογική μελέτη μικρής έκτασης πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία από τους de Keijzer et al. (2017) με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση και σε πράσινο χώρο με τη θνησιμότητα και το προσδόκιμο ζωής, έδειξε ότι οι περιοχές πρασίνου συνδέονται με μείωση της θνησιμότητας και αύξηση στο προσδόκιμο ζωής σε περιοχές με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, αφού αποφέρουν σημαντικά οφέλη στους κατοίκους των αστικών περιοχών, προστατεύοντάς τις πόλεις από τις περιβαλλοντικές εκθέσεις, όπως τη θερμότητα, το θόρυβο και τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης.

Οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί μέχρι σήμερα με τις μακροχρόνιες επιδράσεις των ατμοσφαιρικών ρύπων και τις επιπτώσεις τους στην υγεία, πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλα μεγέθη πληθυσμών, όπως το πρόγραμμα ESCAPE, μελέτη των Pore et al. (2002), όπως αναφέρθηκαν παραπάνω. Περιορισμοί της παρούσας διπλωματικής αποτελούν, η μικρή περιοχή μελέτης (40 δήμοι) που έχει ως αποτέλεσμα τη μη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό, η συγχυτική επίδραση των ατμοσφαιρικών ρύπων που μελετήθηκαν καθώς και ο σχεδιασμός (γεωγραφική-οικολογική) αφού δεν τεκμηριώνει την αιτιότητα όπως για παράδειγμα οι μελέτες κοορτής.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διπλωματική έδειξε επιβαρυντικές σχέσεις της μακροχρόνιας έκθεσης σε ΑΣ₁₀ και NO₂ στη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και λόγω καρκίνου του πνεύμονα στην περίπτωση των σωματιδίων, όμως το μικρό μέγεθος δείγματος δυσχαιρένει την διερεύνηση της στατιστικής σημαντικότητας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η μελέτη των επιδράσεων της μακροχρόνιας έκθεσης σε αιωρούμενα σωματίδια αεροδυναμικής διαμέτρου $10\mu\text{m}$ ($\text{A}\Sigma_{10}$) και στο διοξείδιο του αζώτου (NO_2), στη συνολική και κατά αιτία θνησιμότητα, ανά δήμο της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών. Επίσης, στόχος ήταν η διερεύνηση της τροποποίησης των επιδράσεων λόγω της οικονομικής κρίσης. Για το σκοπό αυτό συλλέχθηκαν δεδομένα για τα έτη 2001 και 2011, για 40 Καλλικρατικούς δήμους, και συγκεκριμένα οι εκτιμήσεις των συγκεντρώσεων των ατμοσφαιρικών ρύπων $\text{A}\Sigma_{10}$ και NO_2 (σε $\mu\text{g}/\text{m}^3$), τα ποσοστά των ατόμων άνω των 75 ετών, των ατόμων κατώτατης εκπαίδευσης μεταξύ 25 και 64 ετών, των ανέργων, των περιοχών πρασίνου και ο αριθμός των κατοίκων ανά τετραγωνικό χιλιόμετρο (km^2). Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ θνησιμότητας (ολικής και κατά αιτία) και των ατμοσφαιρικών ρύπων NO_2 και $\text{A}\Sigma_{10}$, αρχικά εφαρμόστηκαν μοντέλα GLM για τη διερεύνηση της χωρικής αυτοσυσχέτισης και τον υπολογισμό του αντίστοιχου δείκτη, Moran's I με την απομόνωση των αντίστοιχων καταλοίπων. Στη συνέχεια, στη βασική ανάλυση εφαρμόστηκαν μοντέλα GEE της οικογένειας κατανομών Poisson που περιλάμβαναν κάθε ρύπο ξεχωριστά αλλά και μετά από αμοιβαίο έλεγχο. Τέλος ελέγχθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ ρύπου και έτους με την εισαγωγή ενός όρου αλληλεπίδρασης στο αντίστοιχο μοντέλο θεωρώντας ότι το 2011 διαφοροποιείται από το 2001 λόγω της οικονομικής κρίσης που ξεκίνησε το 2008.

Τα αποτελέσματα έδειξαν επιβαρυντικές σχέσεις της μακροχρόνιας έκθεσης σε $\text{A}\Sigma_{10}$ και NO_2 στη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και λόγω καρκίνου του πνευμονα στην περίπτωση των σωματιδίων, όπου για $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ αύξησης των $\text{A}\Sigma_{10}$ οι δείκτες θνησιμότητας αυξάνονται κατά 2.1% (95%ΔΕ: -4.3 έως 9.0) και κατά 4.8% (95%ΔΕ: -6.2 έως 17.1) αντίστοιχα. Συμπληρωματικά φάνηκε η επιβαρυντική σχέση του ποσοστού ανεργίας με την ολική θνησιμότητα και συγκεκριμένα για 5 ποσοστιαίες μονάδες αύξηση, η ολική θνησιμότητα παρουσίασε αύξηση κατά περίπου 15%, ενώ βρέθηκε προστατευτική δράση των περιοχών πρασίνου σε όλες τις περιπτώσεις. Δεν φάνηκε να διαφοροποιείται η επίδραση των ρύπων στη θνησιμότητα διαχρονικά.

Παρόλο που τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενα ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις των ρύπων, το μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης εμποδίζει τη τεκμηρίωση στατιστικών σημαντικών αποτελεσμάτων και προτείνεται η περαιτέρω διερεύνηση.

ABSTRACT

The objective of this dissertation was to study the effects of long-term exposure to particulate matter with aerodynamic diameter $10\mu\text{m}$ (PM_{10}) and nitrogen dioxide (NO_2) in total and cause-specific mortality, per municipality in the wider area of Athens. The aim was also to explore how these effects are modified due to the economic crisis. For this purpose we collected data for the years 2001 and 2011, for 40 municipalities, including PM_{10} and NO_2 concentrations (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$), the percentages of people over 75 years of age, of people between 25 and 64 years of age of lower education, of the unemployed, of green areas and the number of inhabitants per square kilometer (km^2). To investigate the relationship between mortality (outcomes) and the air pollutants (NO_2 and PM_{10}), GLM models were initially applied to investigate the spatial autocorrelation via the Moran's I index of the residuals. In the main analysis we applied GEE models for a Poisson distribution family, which included each pollutant separately but also after mutual adjustment. Finally, the modifying effect of the crisis was investigated by introducing an interaction term in the respective model, hypothesizing that 2011 differs from 2001 due to economic crisis that started in 2008.

The results showed aggravating relationships of the long-term exposure to PM_{10} and NO_2 in mortality due to cardiovascular disease but also due to lung cancer in the case of particulate matter as a $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} was associated with 2.1% (95% CI: -4.3 to 9.0) and 4.8% (95% ΔE : -6.2 to 17.1) increase in mortality indices respectively. Further higher unemployment rates were associated with increased mortality as a 5% increase in unemployment was associated with a total mortality increase by about 15%. In addition, green spaces were associated with decreased mortality. Finally there was no indication for a modifying effect of the economic crisis on the mortality effects following air pollution exposure.

Although the results are consistent with previous findings on the effects of pollutants, the small sample size of the study prevents estimates from reaching the nominal level of statistical significance and further investigation is proposed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ

AirDMS Data Management System. Ατμοσφαιρική Ρύπανση, Αιωρούμενα Σωματίδια. [online]. Available at :< <http://www.air-quality.gr/pm.php> >

AirDMS Data Management System. Ατμοσφαιρική Ρύπανση, Οξείδια του Αζώτου. [online]. Available at: < <http://www.air-quality.gr/pm.php> >

Altman, DG, (1991). *Practical Statistics for Medical Research*, Imperial Cancer Research. Chapman & Hall. London

Analitis, A., Katsouyanni, K., Dimakopoulou, K., Samoli, E., Nikoloulopoulos, A.K., Petasakis, Y., Touloumi, G., Schwartz, J., Anderson, H.R., Cambra, K. and Forastiere, F., (2006). *Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality*. Epidemiology, 17(2), 230-233.

Andersen, Z.J., Bonnelykke, K., Hvidberg, M., Jensen, S.S., Ketzel, M., Loft, S., Sorensen, M., Tjonneland, A., Overvad, K. and Raaschou-Nielsen, O., (2012a). *Long-term exposure to air pollution and asthma hospitalisations in older adults: a cohort study*. Thorax, 67(1), 6-11.

Andersen, Z.J., Hvidberg, M., Jensen, S.S., Ketzel, M., Loft, S., Sorensen, M., Tjonneland, A., Overvad, K. and Raaschou-Nielsen, O., (2011). *Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 183(4), pp.455-461.

Andersen, Z.J., Kristiansen, L.C., Andersen, K.K., Olsen, T.S., Hvidberg, M., Jensen, S.S., Ketzel, M., Loft, S., Sorensen, M., Tjonneland, A. and Overvad, K., (2012b). *Stroke and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: a cohort study*. Stroke, 43(2), pp.320-325.

Anselin, L. (1995). Local indicators of spatial association—LISA. Geographical analysis, 27(2), 93-115.

Aschengrau A., Seage R. G., 2008. *Essentials of Epidemiology in Public Health*. 2nd ed. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.

Atkinson R, Anderson R, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J, Katsouyanni K. (2001). *Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results of the APHEA2 project*. American journal of respiratory and critical care medicine, 164(10), 1860-1866.

Baayen, R. H., Davidson, D. J., & Bates, D. M. (2008). *Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items*. Journal of memory and language, 59(4), 390-412. Available at:<

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749596X07001398>>

Ballinger, G. A., (2004). *Using Generalized Estimating Equations for Longitudinal Data Analysis*. Available at:<

<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1094428104263672#articleCitationDownloadContainer> >

Beelen, R., Raaschou-Nielsen, O., Stafoggia, M., Andersen, Z.J., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Wolf, K., Samoli, E., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M. and Vineis, P., (2014a). *Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project*. The Lancet, 383(9919), pp.785-79

Beelen, R., Stafoggia, M., Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., Xun, W.W., Katsouyanni, K., Dimakopoulou, K., Brunekreef, B., Weinmayr, G., Hoffmann, B. and Wolf, K., (2014b). *Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts*. Epidemiology, 25(3), pp.368-378.

Bowatte, G., Lodge, C., Lowe, A. J., Erbas, B., Perret, J., Abramson, M. J., ... & Dharmage, S. C. (2015). *The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies*. Allergy, 70(3), 245-256.

Brunekreef, B., & Holgate, S. T. (2002). *Air pollution and health*. The lancet, 360(9341), 1233-1242.

Carnegie Mellon University, Statistics & Data Science. *Chapter 15: Mixed Models*. [pdf]. Carnegie Mellon University. Available at: <
<http://www.stat.cmu.edu/~hseltman/309/Book/chapter15.pdf> >

Cyrus J, Eeftens M, Heinrich J, Ampe C, Armengaud A, Beelen R, et al. (2012). *Variation of NO₂ and NO_x concentrations between and within 36 European study areas: results from the ESCAPE study*. Atmos Environ, 62:374–90.

Dadvand, P., Rivas, I., Basagaña, X., Alvarez-Pedrerol, M., Su, J., De Castro Pascual, M., Amato, F., Jerret, M., Querol, X., Sunyer, J., Nieuwenhuijsen, M.J. (2015). *The association between greenness and traffic-related air pollution at schools*. Science of

the Total Environment, 523, 59-63. Available at:<
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.103>. >

Dadvand, P., de Nazelle, A., Triguero-Mas, M., Schembari, A., Cirach, M., Amoly, E., Figueras, F., Basagana, X., Ostro, B., Nieuwenhuijsen, M. (2012). *Surrounding greenness and exposure to air pollution during pregnancy: an analysis of personal monitoring data*. Environmental health perspectives, 120(9), 1286. Available at:<
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104609>. >

de Keijzer, C., Agis, D., Ambrós, A., Arévalo, G., Baldasano, J. M., Bande, S., ... & Ghigo, S. (2017). *The association of air pollution and greenness with mortality and life expectancy in Spain: A small-area study*. Environment international, 99, 170-176

Diggle, P., Liang, K.Y. and Zeger, S.L., 1994. *Longitudinal data analysis*. New York: Oxford University Press, 5, p.13.

Dijkema, M. B., van Strien, R. T., van der Zee, S. C., Mallant, S. F., Fischer, P., Hoek, G., ... & Gehring, U. (2016). *Spatial variation in nitrogen dioxide concentrations and cardiopulmonary hospital admissions*. Environmental research, 151, 721-727.

Dimakopoulou, K., Samoli, E., Beelen, R., Stafoggia, M., Andersen, Z.J., Hoffmann, B., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M., Vineis, P., Xun, W. and Hoek, G., (2014). *Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project*. American journal of respiratory and critical care medicine, 189(6), pp.684-696.

Eeftens M, Tsai M, Ampe C, Anwander B, Beelen R, Bellander T, et al. (2012). *Spatial variation of PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5} absorbance and PM coarse concentrations between and within 20 European study areas and the relationship with NO₂ — results of the ESCAPE project*. Atmos Environ, 62:303–17.

Euro-Healthy. *About Euro-Healthy*. [online]. Available at:< <http://www.euro-healthy.eu/about-euro-healthy> >

European Space Agency (ESA), 2013. *Ατμοσφαιρική Ρύπανση*. [online] Available at: <https://www.esa.int/SPECIALS/Eduspace_Global_GR/SEM03T4SZLG_0.html> [Accessed 3 June 2013].

Everitt, Brian S., 2005. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science, Generalized Additive Model*. John Wiley & Sons, Ltd.

F Dormann, C., M McPherson, J., B Araújo, M., Bivand, R., Bolliger, J., Carl, G., G Davies, R., Hirzel, A., Jetz, W., Daniel Kissling, W. and Kühn, I., (2007). *Methods to account for spatial autocorrelation in the analysis of species distributional data: a review*. *Ecography*, 30(5), pp.609-628

for Europe, W.R.O., (2013). *Review of evidence on health aspects of air pollution–REVIHAAP Project*.

Gascon, M., Triguero-Mas, M., Martínez, D., Dadvand, P., Rojas-Rueda, D., Plasència, A., & Nieuwenhuijsen, M. J. (2016). *Residential green spaces and mortality: a systematic review*. *Environment international*, 86, 60-67. Available at:<
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.013> >

Gielen, M. H., Van Der Zee, S. C., Van Wijnen, J. H., Van Steen, C. J., & Brunekreef, B. (1997). *Acute effects of summer air pollution on respiratory health of asthmatic children*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(6), 2105-2108. [[PubMed](#)]

Goldstone, Mark E. *Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP project* [online]. *Air Quality and Climate Change*, Vol. 49, No. 2, May 2015: 35-41. Available at:<https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=351123840805252;res=I_ELENG > ISSN: 1836-5876. [12 February 2018].

Griffith, D. A. (2013). *Spatial autocorrelation and spatial filtering: gaining understanding through theory and scientific visualization*. Springer Science & Business Media.

Gryparis, A., Dimakopoulou, K., Pedeli, X., & Katsouyanni, K. (2014). *Spatio-temporal semiparametric models for NO₂ and PM₁₀ concentration levels in Athens, Greece*. *Science of the Total Environment*, 479, 21-30.

Hardin, J. W., (2005). *Generalized Estimating Equations (GEE)*. [online]. Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science, John Wiley & Sons, Ltd. Available at:<
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470013192.bsa250/abstract> >[Accessed 15 October 2005].

Health Effects Institute (HEI), 2010. *Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution, Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects*. Vol. Special Report 17. Health Effects

Institute, Boston, Massachusetts, USA.

Hoek, G., Krishnan, R. M., Beelen, R., Peters, A., Ostro, B., Brunekreef, B., & Kaufman, J. D. (2013). *Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review*. Environmental Health, 12(1), 43. Health Effects Institute (HEI), 2010. *Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution, Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects*. Vol. Special Report 17. Health Effects Institute, Boston, Massachusetts, USA.

Hu, Z., Liebens, J., & Rao, K. R. (2008). *Linking stroke mortality with air pollution, income, and greenness in northwest Florida: an ecological geographical study*. International journal of health geographics, 7(1), 20. Available at:< <http://dx.doi.org/10.1186/1476-072X-7-20> >

Huimin L., 2008. *Generalized Additive Model*. [pdf]. Department of Mathematics and Statistics, University of Minnesota Duluth, Duluth. Available at:< http://www.d.umn.edu/math/Technical%20Reports/Technical%20Reports%202007-TR%202007-2008/TR_2008_8.pdf >

Johnston, R.J., Gregory, D., Pratt, G., & Watts, M. (2000). *The Dictionary of Human Geography*, 4th Edition. Oxford: Blackwell Publishers Ltd.

Jonker, M. F., Van Lenthe, F. J., Donkers, B., Mackenbach, J. P., & Burdorf, A. (2014). *The effect of urban green on small-area (healthy) life expectancy*. J Epidemiol Community Health, jech-2014. Available at :< <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2014-203847> >

Katsouyanni, K., Touloumi, G., Samoli, E., Gryparis, A., Le Tertre, A., Monopolis, Y., Rossi, G., Zmirou, D., Ballester, F., Boumghar, A. and Anderson, H.R., (2001). *Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project*. Epidemiology, 12(5), pp.521-531.

Kelly, F.J., Fussell, J.C., (2015). *Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk*. Environ. Geochem. Health 37:631–649. <http://dx.doi.org/10.1007/s10653-015-9720-1>.

Lee, A. C. K., Jordan, H. C., & Horsley, J. (2015). *Value of urban green spaces in promoting healthy living and wellbeing: prospects for planning*. Risk management and healthcare policy, 8, 131. Available at:<

<http://dx.doi.org/10.2147/RMHP.S61654> >

Lee, J. H., Han, G., Fulp, W. J., & Giuliano, A. R. (2012). *Analysis of overdispersed count data: application to the Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) Study*. *Epidemiology & Infection*, 140(6), 1087-1094.

Liang, K.-Y., & Zeger, S. L. (1986). *Longitudinal data analysis using generalized linear models*. *Biometrika*, 73, 13-22

Lindstrom, M. J., & Bates, D. M. (1988). *Newton—Raphson and EM algorithms for linear mixed-effects models for repeated-measures data*. *Journal of the American Statistical Association*, 83(404), 1014-1022.

Maas, J., Van Dillen, S. M., Verheij, R. A., & Groenewegen, P. P. (2009). *Social contacts as a possible mechanism behind the relation between green space and health*. *Health & place*, 15(2), 586-595. Available at:<
<http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2008.09.006> >

Mitchell, R., & Popham, F. (2008). *Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study*. *The Lancet*, 372(9650), 1655-1660. Available at: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61689-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61689-X) >

Maheswaran, R., Haining, R. P., Brindley, P., Law, J., Pearson, T., Fryers, P. R., ... & Campbell, M. J. (2005). *Outdoor air pollution, mortality, and hospital admissions from coronary heart disease in Sheffield, UK: a small-area level ecological study*. *European heart journal*, 26(23), 2543-2549.

Maheswaran, R., Haining, R. P., Brindley, P., Law, J., Pearson, T., Fryers, P. R., ... & Campbell, M. J. (2005a). *Outdoor air pollution and stroke in Sheffield, United Kingdom: a small-area level geographical study*. *Stroke*, 36(2), 239-243.

McCreanor, J., Cullinan, P., Nieuwenhuijsen, M. J., Stewart-Evans, J., Malliarou, E., Jarup, L., & Chung, K. F. (2007). *Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma*. *New England Journal of Medicine*, 357(23), 2348-2358.
[\[PubMed\]](#)

McCullagh, P., & Nelder, J. A. (1989). *Generalized linear models* (2nd ed.). London: Chapman and Hall.

Nelder, J. A., & Wedderburn, R. W. M. (1972). *Generalized linear models*. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, 135, 370-384

Nieuwenhuijsen, M.J., Kruize, H., Gidlow, C., Andrusaityte, S., Antó, J.M., Basagaña, X., Cirach, M., Dadvand, P., Danileviciute, A., Donaire-Gonzalez, D., Garcia, J., Jerrett, M., Jones, M., Julvez, J., van Kempen, E., van Kamp, I., Maas, J., Seto, E., Smith, G., Triguero, M., Wendel-Vos, W., Wright, J., Zufferey, J., van den Hazel, P.J., Lawrence, R., Grazuleviciene, R. . (2014). *Positive health effects of the natural outdoor environment in typical populations in different regions in Europe (PHENOTYPE): a study programme protocol*. BMJ open, 4(4), e004951. Available at:< <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004951> >

Ostro, B., Lipsett, M., Mann, J., Braxton-Owens, H., & White, M. (2001). *Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles*. Epidemiology, 12(2), 200-208. [\[PubMed\]](#)

Oudin, A., Stroh, E., Strömberg, U., Jakobsson, K., & Björk, J. (2009). *Long-term exposure to air pollution and hospital admissions for ischemic stroke. A register-based case-control study using modelled NO_x as exposure proxy*. BMC Public Health, 9(1), 301.

PennState Eberly College of Science, STAT 505 Applied Multivariate Analysis. *Repeated Measures Analysis, Lesson 9*. Available at: < <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat505/node/150> >

Pope III, C. A. (2000). *What do epidemiologic findings tell us about health effects of environmental aerosols?*. Journal of Aerosol Medicine, 13(4), 335-354.

Pope III, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., & Thurston, G. D. (2002). *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. Jama, 287(9), 1132-1141.

Pope III, C. A., & Dockery, D. W. (1992). *Acute health effects of PM₁₀ pollution on symptomatic and asymptomatic children*. American Review of Respiratory Disease, 145(5), 1123-1128. [\[PubMed\]](#)

Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M.J., Brunekreef, B. and Xun, W.W., (2013). *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective*

analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). The lancet oncology, 14(9), pp.813-822.

Roemer, W., Hoek, G., & Brunekreef, B. (1993). *Effect of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 147(1), 118-124. [\[PubMed\]](#)

Rogerson, P.A. (2010). *Statistical Methods for Geography* (3rd Edition). London: Sage

Romieu, I., Meneses, F., Ruiz, S., Sienra, J. J., Huerta, J., White, M. C., & Etzel, R. A. (1996). *Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City*. American journal of respiratory and critical care medicine, 154(2), 300-307. [PubMed].

SAGE Publishing. *Chapter 15: Generalized Linear Models*. [pdf] Available at:<
[https://libweb\(anglia.ac.uk/referencing/files/Harvard_referencing_201718.pdf](https://libweb(anglia.ac.uk/referencing/files/Harvard_referencing_201718.pdf) >

Samet, J.M., Zeger, S.L., Dominici, F., Curriero, F., Coursac, I., Dockery, D.W., Schwartz, J. and Zanobetti, A., (2000). *The national morbidity, mortality, and air pollution study*. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States Res Rep Health Eff Inst, 94(pt 2), pp.5-79.

Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S, Ostro B, Declercq C, Alessandrini E, et al. (2013). *Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project*. Environ Health Perspect, 121(8):932–8.

Samoli, E., Touloumi, G., Zanobetti, A., Le Tertre, A., Schindler, C., Atkinson, R., Vonk, J., Rossi, G., Saez, M., Rabchenko, D. and Schwartz, J., Katsouyanni, K., (2003). *Investigating the dose-response relation between air pollution and total mortality in the APHEA-2 multicity project*. Occupational and environmental medicine, 60(12), pp.977-982.

Schildcrout, J. S., Sheppard, L., Lumley, T., Slaughter, J. C., Koenig, J. Q., & Shapiro, G. G. (2006). *Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis*. American Journal of Epidemiology, 164(6), 505-517. [\[PubMed\]](#)

Simpson, R., Williams, G., Petroeschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. and Neller, A. (2005). *The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities*. Australian and New Zealand Journal of

Public Health, 29: 205–212. doi:10.1111/j.1467-842X.2005.tb00758.x

Spegler J. and Wilson R., 1996. *Emission, Dispersion and Concentration of Particles, in Particles in our Air, Concentrations and Health Effects*, Harvard School of Public Health, Harvard University Press.

The Minitab Blog, Jim Frost, 2015. *Repeated Measures Designs: Benefits, Challenges, and an ANOVA Example*. [online]. Available at:
<<http://blog.minitab.com/blog/adventures-in-statistics-2/repeated-measures-designs-benefits-challenges-and-an-anova-example> > [Accessed Sept 2015]

Twisk, J. W. (2004). *Longitudinal data analysis. A comparison between generalized estimating equations and random coefficient analysis*. European journal of epidemiology, 19(8), 769-776.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). National Air Quality Emissions Estimates 1940-1990. Washington: EPA/450/4-91/026; 1991

U.S. EPA. OAQPS Staff Paper. Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards, U.S. Environmental Protection Agency; (2005). Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information. [pdf]. Available at:<
http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/pm/data/pmstaffpaper_20051221.pdf. > [Accessed 20 August 2009].

U.S. EPA. Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards, U.S. Environmental Protection Agency; (2008a). Risk and Exposure Assessment to Support the Review of the NO₂ Primary National Ambient Air Quality Standard. [pdf]. Available at:
<http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/nox/data/20081121_NO2_REA_final.pdf > . [Accessed 20 August 2009]

Van der Zee, S., Hoek, G., Boezen, H. M., Schouten, J. P., van Wijnen, J. H., & Brunekreef, B. (1999). *Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms*. Occup Environ Med, 56(12), 802-812. [[PubMed](#)]

Vedal, S., Petkau, J., White, R., & Blair, J. I. M. (1998). *Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 157(4), 1034-1043. [[PubMed](#)]

Ver Hoef, J. M., & Boveng, P. L. (2007). *Quasi-poisson Vs. Negative Binomial Regression: How Should We Model Overdispersed Count Data?*. Ecology, 88(11), 2766-2772. Available at: <http://fisher.utstat.toronto.edu/reid/sta2201s/QUASI-POISSON.pdf> >

Villeneuve, P. J., Jerrett, M., Su, J. G., Burnett, R. T., Chen, H., Wheeler, A. J., & Goldberg, M. S. (2012). *A cohort study relating urban green space with mortality in Ontario, Canada*. Environmental research, 115, 51-58. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.03.003>. >

Wang, L., Li, Y., Li, H., Zhang, F., Rosenberg, M., Yang, L., ... & Wang, W. (2014). *A study of air pollutants influencing life expectancy and longevity from spatial perspective in China*. Science of the Total Environment, 487, 57-64. Available at:< <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.142> >

World Health Organization (W.H.O.). Health Topics, Air pollution. [online]. Available at: < http://www.who.int/topics/air_pollution/en/ >

World Health Organization (W.H.O.) Regional Office for Europe. *Air Quality Guidelines for Europe*. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organization; 2000. WHO Regional Publications, European Series, No. 91.

World Health Organization (W.H.O.) Regional Office for Europe. WHO Regional Publications, European Series. Copenhagen: World Health Organization; 2006. *Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide*. [online]. Available at: <<http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf>.> [Accessed 15 January 2009]

World Health Organization (W.H.O.), 2001. *Quantification of the health effects of exposure to air pollution*.

Wilkinson, P., Elliott, P., Grundy, C., Shaddick, G., Thakrar, B., Walls, P., & Falconer, S. (1999). *Case-control study of hospital admission with asthma in children aged 5–14 years: relation with road traffic in north west London*. Thorax, 54(12), 1070-1074.

Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Atkinson R, LeTertre A, Bobvos J, Celko M, Goren A, Forsberg B, Michelozzi P, Rabcszenko D, Aranguiz Ruiz E, Katsouyanni K. (2003) *The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multicity assessment of mortality displacement*. Epidemiology, 13(1), 87-93

- Zeger, S. L., Liang, K.-Y., & Albert, P. S. (1988). Models for longitudinal data: A generalized estimating equation approach. *Biometrics*, 44, 1049-1060.
- Zhang, T., Zhang, Z., & Lin, G. (2012). *Spatial scan statistics with overdispersion*. *Statistics in medicine*, 31(8), 762-774.
- Zorn, C. J. W. (2001). Generalized estimating equation models for correlated data: A review with applications. *American Journal of Political Science*, 45, 470-490

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- Εμμανουέλλα Ρεμουντάκη. (2010). *Αέρας και ατμοσφαιρική ρύπανση*, WWF Ελλάς. [pdf]. Available at :< http://www.wwf.gr/images/pdfs/WWF%20Ellas_Odigos%20gia%20to%20perivallon_Aeras.pdf >
- Ευρωπαϊκός Οργανισμός Περιβάλλοντος. *Ατμοσφαιρική Ρύπανση*. [online]. Available at :< <https://www.eea.europa.eu/el/themes/air/intro> > [Accessed 09/10/2017]
- Παπαγιάννης Αλέξανδρος, ΣΕΜΦΕ, Τομέας Φυσικής. *Τα αιωρούμενα σωματίδια στην ατμόσφαιρα*. [pdf]. Available at :<<http://www.physics.ntua.gr/~papayannis/Articles%20for%20tamex/PMs-TSI.pdf> >
- Οδηγία 2008/05/Εκ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 21^{ης} Μαΐου 2008. *Για την ποιότητα του ατμοσφαιρικού αέρα και καθαρότερο αέρα για την Ευρώπη*. [pdf] Available at: < <http://www.ypeka.gr/LinkClick.aspx?fileticket=f9P2nXV7n4A%3d&tabid=493&language=el-GR> >
- Πολυξένη Ηλιοπούλου Δρ. Γεωγραφίας. (2012). *Χωρική Ανάλυση και Σχεδιασμός*. [pdf], ΤΕΙ Αθήνας. Available at:< https://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjnnr2Aqo_ZAhUF_ywKHQLJAVYQFggtMAE&url=http%3A%2F%2Fcourses.arch.ntua.gr%2Ffsr%2F138538%2FPresentation%2520HLIOPOYLOY_NOV12.pdf&usq=AOvVaw3BIPpFPwt2CaMiHNbV66cl >
- Καλογήρου Σταμάτης.(2015). *Χωρική Ανάλυση, Μεθοδολογία και εφαρμογές με τη γλώσσα R*. [pdf]. ISBN: 978-960-603-285-1. Available at:< https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5029/1/00_master_document-KOY.pdf >

Καρλής Δ. (2005). *Πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση*. Αθήνα: Σταμούλης.

Σιάννης, Φ., 2012. *Introduction to Longitudinal Data Analysis*. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Μαθηματικό.

