

ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΟΔΩΡΑ ΜΑΧΑΙΡΑ

**«Πολυεπίπεδη διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον
επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων με
την χρήση ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης.»**

ΑΘΗΝΑ, 2020

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 27^η Απριλίου 2020 από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Γ. ΤΟΥΛΟΥΜΗ (Επιβλέπουσα)

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ



Ε. ΚΡΙΤΣΩΤΑΚΗΣ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ



Φ. ΣΙΑΝΝΗΣ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ



ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2020

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα «Πολυεπίπεδη διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων με την χρήση ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης» πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Βιοστατιστική της Ιατρικής Σχολής και του Τμήματος Μαθηματικών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το έτος 2020. Αξίζει, να αφιερώσω την παρούσα σελίδα για να ευχαριστήσω ειλικρινά ορισμένα άτομα για τη βοήθεια που μου προσέφεραν.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Βαγγέλη Κριτσωτάκη για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς επίσης και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Γιώτα Τουλούμη, η οποία με παρότρυνε να επιλέξω την παρούσα διπλωματική εργασία και μου προσέφερε τη βοήθειά της όποτε την χρειαζόμουν, καθώς και τον κύριο Φώτη Σιάννη για τον χρόνο που αφιέρωσε προκειμένου να μελετήσει την εργασία μου.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Τέλος, το μεγαλύτερο «ευχαριστώ» το οφείλω στους γονείς μου, που με έμαθαν να προσπερνάω κάθε εμπόδιο, αποδέχθηκαν όλες τις επιλογές μου και μου παρείχαν στήριξη όλο αυτό το διάστημα, χωρίς την οποία τίποτα από όσα έχω καταφέρει μέχρι σήμερα δε θα ήταν πραγματικότητα.

Μαχαίρα Θεοδώρα

Αθήνα, 2020

Περιεχόμενα

| | |
|---|----------|
| Κεφάλαιο 1ο: Ανασκόπηση των ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης..... | 1 |
| 1. Εισαγωγή..... | 1 |
| 1.1 Το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης και οι υποθέσεις που το διέπουν..... | 2 |
| Εκτίμηση των παραμέτρων της ευθείας και των συντελεστών παλινδρόμησης..... | 3 |
| Προϋποθέσεις εφαρμογής γραμμικής παλινδρόμησης..... | 4 |
| Επέκταση σε πολυεπίπεδο μοντέλο παλινδρόμησης..... | 6 |
| Γιατί είναι χρήσιμα τα πολυεπίπεδα μοντέλα παλινδρόμησης..... | 7 |
| Ιεραρχική δομή δεδομένων – Παράδειγμα..... | 8 |
| Γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης (Linear Regression Model)..... | 10 |
| 1.1.1 Γραμμικό μοντέλο με συνεχή ανεξάρτητη μεταβλητή..... | 10 |
| 1.1.2 Προσθήκη δίτιμης επεξηγηματικής μεταβλητής στο γραμμικό μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή..... | 11 |
| 1.1.3 Προσθήκη κατηγορικής επεξηγηματικής μεταβλητής με περισσότερες από 2 κατηγορίες στο γραμμικό μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή..... | 12 |
| 1.1.4 Προσθήκη κατηγορικής επεξηγηματικής μεταβλητής σε πολυεπίπεδο μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή..... | 13 |
| 1.2 Είδη πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης..... | 14 |
| Βασικές υποθέσεις πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης..... | 15 |
| 1.2.1 Πολυεπίπεδα μοντέλα τυχαίων σταθερών..... | 15 |
| Μηδενικό μοντέλο τυχαίων σταθερών..... | 15 |
| Συντελεστής Ενδοταξικής Συσχέτισης..... | 17 |
| Μοντέλο τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο πρώτο επίπεδο..... | 18 |
| Μοντέλο τυχαίων κλίσεων..... | 18 |
| Μοντέλο τυχαίων κλίσεων και τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο πρώτο επίπεδο..... | 19 |

| | |
|--|----|
| Μοντέλο τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο δεύτερο επίπεδο..... | 20 |
| Μοντέλο τυχαίων σταθερών και κλίσεων με επεξηγηματικές μεταβλητές στο πρώτο και δεύτερο επίπεδο..... | 21 |
| Ανασκόπηση τριεπίπεδου μοντέλου παλινδρόμησης..... | 22 |
| 1.3 Πολυεπίπεδο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με δυαδική μεταβλητή απόκρισης..... | 23 |
| 1.3.1 Κλασικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στην περίπτωση δίτιμης εξαρτημένης μεταβλητής..... | 23 |
| 1.3.2 Πολυεπίπεδο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στην περίπτωση δίτιμης εξαρτημένης μεταβλητής..... | 25 |
| Μηδενικό μοντέλο τυχαίων σταθερών..... | 26 |
| Υποθέσεις (πολυεπίπεδου) μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης..... | 27 |
| 1.3.3 Πολυεπίπεδα μοντέλα με κατηγορική μεταβλητή απόκρισης (πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση)..... | 28 |
| 1.3.4 Πολυεπίπεδη Poisson παλινδρόμηση (count data)..... | 29 |
| 1.4 Μέθοδοι εκτίμησης παραμέτρων στα ιεραρχικά μοντέλα παλινδρόμησης..... | 29 |
| 1.4.1 Εκτίμηση με μεθόδους μέγιστης πιθανοφάνειας..... | 30 |
| 1.4.2 Εκτίμηση με τη μέθοδο Σταθμισμένων Ελαχίστων Τετραγώνων (Weighted Least Squares – WLS)..... | 34 |
| 1.4.3 Μέθοδος Γενικευμένων Ελαχίστων Τετραγώνων (Generalized Least Squares - GLS)..... | 34 |
| 1.4.4 Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης (Generalised Estimating Equations - GEE)..... | 34 |
| 1.4.5 Μπεϋζιανές μέθοδοι εκτίμησης (Bayesian estimation methods)..... | 35 |
| 1.4.6 Μέθοδος εκτίμησης Bootstrap..... | 36 |
| 1.4.7 Σύγκριση μεθόδων εκτίμησης..... | 37 |
| 1.5 Έλεγχοι υποθέσεων και διαστήματα εμπιστοσύνης..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5.1 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας των συντελεστών παλινδρόμησης (σταθερές επιδράσεις) και των συνιστωσών διακύμανσης (τυχαίες επιδράσεις) ενός μοντέλου..... | 38 |
| 1.5.1.1 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας των σταθερών επιδράσεων..... | 41 |
| Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 41 |
| Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 41 |
| 1.5.1.2 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για τους τυχαίους συντελεστές του πρώτου επιπέδου..... | 44 |
| Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 44 |
| Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 44 |
| 1.5.1.3 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για τους συντελεστές διακύμανσης και συνδιακύμανσης..... | 44 |
| Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 44 |
| Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι..... | 45 |
| 1.5.2 Σύγκριση εμφωλευμένων μοντέλων..... | 45 |
| 1.5.3 Σύγκριση μη εμφωλευμένων μοντέλων..... | 46 |
| 1.6 Ελλείπουσες τιμές (Missing data)..... | 47 |
| 1.7 Μέγεθος δείγματος..... | 49 |
| 1.7.1 Επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος (design effect - deff)..... | 52 |
| 1.8 Διαστήματα Εμπιστοσύνης..... | 55 |
| Κεφάλαιο 2ο : Παρουσίαση μελέτης - Εφαρμογή ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης σε πραγματικά δεδομένα..... | 57 |
| 2.1 Περιγραφή της πηγής δεδομένων..... | 57 |
| 2.2 Ανάλυση - Αποτελέσματα..... | 57 |
| 2.2.1 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων (ανά έτος)..... | 58 |
| 2.2.1.1 Για το έτος 2012 με μεταβλητή ενδιαφέροντος τη λήψη αντιβιοτικών..... | 58 |

| | |
|--|----|
| 2.2.1.2 Για το έτος 2016 με μεταβλητή ενδιαφέροντος τη λήψη αντιβιοτικών..... | 62 |
| 2.2.2 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έχουν γίνει στα νοσοκομεία τα δύο έτη..... | 65 |
| 2.2.3 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων (ανά έτος)..... | 66 |
| 2.2.3.1 Για το έτος 2012 με μεταβλητή ενδιαφέροντος την την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης..... | 66 |
| 2.2.3.2 Για το έτος 2016 με μεταβλητή ενδιαφέροντος την την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης..... | 69 |
| 2.2.4 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έχουν γίνει στα νοσοκομεία τα δύο έτη..... | 70 |
| 2.2.5 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικών των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων..... | 71 |
| 2.2.5.1 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012..... | 71 |
| Ερμηνεία συντελεστών παλινδρόμησης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 72 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 73 |
| 2.2.5.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016..... | 74 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 75 |
| 2.2.5.3 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το συνδυασμό των δύο ετών..... | 76 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 77 |

| | |
|---|----|
| 2.2.6 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικών των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών (ανά έτος)..... | 78 |
| 2.2.6.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2012..... | 78 |
| Ερμηνεία μοντέλου..... | 78 |
| Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)..... | 79 |
| 2.2.6.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012 με εξαρτημένη μεταβλητή την χρήση ή μη αντιβιοτικών..... | 80 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 81 |
| 2.2.6.3 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2016..... | 81 |
| Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)..... | 81 |
| 2.2.6.4 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016 με εξαρτημένη μεταβλητή την χρήση ή μη αντιβιοτικών..... | 81 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 82 |
| 2.2.7 Συνδυασμός των δύο ετών με εξαρτημένη μεταβλητή τη λήψη αντιβιοτικών..... | 83 |
| 2.2.7.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης..... | 83 |
| 2.2.7.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση συγκρίνοντας τα δύο έτη καταγραφής..... | 83 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 84 |
| 2.2.8 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων..... | 85 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.8.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2012..... | 85 |
| Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)..... | 85 |
| 2.2.8.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012 με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία νοσοκομειακής λοίμωξης..... | 85 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 87 |
| 2.2.8.3 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2016..... | 87 |
| Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)..... | 87 |
| 2.2.8.4 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016 με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων..... | 87 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 89 |
| 2.2.9 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικών των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων (συνδυασμός των δύο ετών)..... | 89 |
| 2.2.9.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης..... | 89 |
| 2.2.9.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση συγκρίνοντας τα δύο έτη καταγραφής..... | 89 |
| Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου..... | 91 |
| 2.3 Συμπεράσματα-Συζήτηση..... | 91 |
| Επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών..... | 91 |
| Επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων..... | 92 |
| Παράρτημα 1. Στατιστική ανάλυση στο πακέτο Stata..... | 94 |
| Βιβλιογραφία..... | 101 |

Περίληψη

Εισαγωγή και σκοπός

Στοχεύοντας στον προσδιορισμό μεθόδων ελέγχου των λοιμώξεων στα νοσοκομεία καθώς και διαχείρισης της υπερβολικής χρήσης αντιβιοτικών στην Ελλάδα, διερευνήσαμε την περιφερειακή μεταβλητότητα (ανά υγειονομική περιφέρεια) καθώς και τη νοσοκομειακή μεταβλητότητα στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών. Επειδή οι υγειονομικές περιφερειακές ενδέχεται να εφαρμόζουν προγράμματα για την προώθηση της συνετής χρήσης των αντιβιοτικών και την ενίσχυση των πρακτικών ελέγχου των λοιμώξεων (εκτός από εκείνες που εφαρμόζονται από μεμονωμένα νοσοκομεία), χρησιμοποιήσαμε στατιστικά μοντέλα πολλαπλών επιπέδων για να εκτιμήσουμε τόσο την ατομική επίδραση των νοσοκομείων όσο και την περιφερειακή επίδραση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει αρχικά μια σύντομη παρουσίαση των ιεραρχικών ή πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης, συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων παραλλαγών στο συνηθισμένο γραμμικό μοντέλο που έχουν προταθεί για τον χειρισμό ιεραρχικών δεδομένων και των μεθόδων εκτίμησης των παραμέτρων τους, καθώς και να εφαρμοστούν ιεραρχικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για να αξιολογηθεί η διαφοροποίηση του επιπολασμού χρήσης των αντιβιοτικών και του επιπολασμού νοσοκομειακών λοιμώξεων ανά υγειονομική περιφέρεια, να εκτιμηθεί η διακύμανση που υπολείπεται σε επίπεδο περιφέρειας όταν γίνει προσαρμογή ως προς μεταβλητές σε επίπεδο ασθενών αλλά και σε επίπεδο νοσοκομείου, αλλά και να διαπιστωθεί ποια χαρακτηριστικά των νοσοκομείων ή των ασθενών τους σχετίζονται με αυξημένη χρήση αντιβιοτικών αλλά και με αυξημένο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Μέθοδοι

Αναλύθηκαν δεδομένα δύο ετών που προήλθαν από επαναλαμβανόμενη συγχρονική μελέτη (μελέτη επιπολασμού) των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων σε 37 ελληνικά νοσοκομεία το 2012 και το 2016. Διενεργήθηκε πολυεπίπεδη λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων και τον επιπολασμό της χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων. Αρχικά η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε τρία επίπεδα, με τους ασθενείς να είναι εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία, τα οποία με τη σειρά τους ήταν εμφωλευμένα σε υγειονομικές περιφέρειες, ώστε να διερευνηθούν πιθανές διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών της χώρας. Επειδή δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιφερειών, ακολούθησε η ανάλυση με την προσαρμογή μοντέλων δύο επιπέδων (ασθενείς εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία), ώστε να διερευνηθούν διαφορές στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων και χρήσης αντιβιοτικών μεταξύ των νοσοκομείων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό Stata version 14.

Αποτελέσματα

Ο συνολικός επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών για τα έτη 2012 και 2016 είναι 55.4% και 56.4% αντίστοιχα. Ο επιπολασμός χρήσης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια κυμάνθηκε από 48.9% έως 58.8% στα δεδομένα του 2012 και από 50.3% έως 61.6% το 2016.

Ο επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων ήταν 9.3% και 9.4% για τα έτη 2012 και 2016, αντίστοιχα. Ανά υγειονομική περιφέρεια ο επιπολασμός κυμάνθηκε από 7.3% έως 13.4% για το 2012 και από 7% έως 12% για το 2016.

Στα “κενά” μοντέλα τριών ή δύο επιπέδων με εξαρτημένη μεταβλητή τη λήψη αντιβιοτικών, παρατηρήσαμε ότι το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών που εξηγείται από διαφορές μεταξύ των υγειονομικών υπηρεσιών είναι πολύ μικρό, ενώ το ποσοστό που εξηγείται από διαφορές μεταξύ νοσοκομείων (της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας) είναι 2.7% (για το έτος 2012) και 2.9% (για το έτος 2016). Λαμβάνοντας υπόψη χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων σε μοντέλο δύο επιπέδων, η μεταβλητότητα στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών, βρέθηκε ότι εξηγείται κυρίως από την ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, ένα μικρό ποσοστό εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων, ενώ οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι τόσο μικρές που δε φάνηκε να επηρεάζουν τη λήψη αντιβιοτικών.

Για τον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων, για το έτος 2012, η προσαρμογή του “κενού” λογιστικού μοντέλου τριών επιπέδων έδειξε ότι το 1.7% της μεταβλητότητας στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών. Επιπλέον το 10% της συνολικής μεταβλητότητας εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων. Κατά την καταγραφή του 2016, προέκυψαν αντίστοιχα ποσοστά 0.4% και 9.6%, ενώ, λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο έτη καταγραφής, τα αντίστοιχα ποσοστά διαμορφώθηκαν σε 0.9% για το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων που εξηγούνται από διαφορές μεταξύ υγειονομικών περιφερειών και 8.2% για το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων που εξηγούνται από διαφορές μεταξύ νοσοκομείων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων, σε μοντέλο τριών επιπέδων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης, παρατηρήθηκε ότι η μεταβλητότητα στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται κυρίως από την ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, ένα μικρό ποσοστό της τάξης 8-10% εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό από 0.4-1.7% εξηγούν οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν και οι αναλύσεις δύο επιπέδων (ασθενείς εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία).

Συμπεράσματα

Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών εξηγούν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τη μεταβλητότητα που εμφανίζεται μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών και μεταξύ των νοσοκομείων, τόσο στον επιπολασμό λήψης αντιβιοτικών, όσο και στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ωστόσο, ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων, παραμένουν ανεξήγητες κάποιες σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα νοσοκομεία, όχι όμως ανάμεσα στις υγειονομικές περιφέρειες.

Abstract

Introduction & Aim

Aiming to identify methods for controlling infections and managing the overuse of antibiotics in hospitals in Greece, we investigated regional and hospital variability in the prevalence of hospital acquired infections and the prevalence of antibiotic use. Because health care providers may be implementing programs to promote the prudent use of antibiotics and enhance infection control practices (other than those applied by individual hospitals), we used multilevel regression models to assess both hospital and regional impact. The purpose of this study was, on the one hand, to briefly present the hierarchical or multilevel regression models, including

the variations in the usual linear model proposed for analyzing hierarchical data and the methods for evaluating their parameters and, on the other hand, to implement multilevel modelling to assess the difference in the prevalence of antibiotic use and the prevalence of hospital acquired infections per health region, assess the variance remaining at the regional level when adjusting for patient and hospital characteristics and determine which hospitals' or patients' characteristics that are associated with increased use of antibiotics and/or increased prevalence of hospital acquired infections.

Methods

Data from a repeated cross-sectional study (prevalence study) of hospital acquired infections and the use of antibiotics in 37 Greek hospitals, in 2012 and 2016, were analyzed. Multilevel logistic regression has been performed to investigate the factors associated with increased incidence of hospital acquired infections. Similarly methods used in order to determine the factors associated with increased prevalence of antibiotic use. Initially, the analysis was performed at three levels, with patients clustered within hospitals and hospitals clustered within health regions, in order to investigate possible differences between the country's health regions. Due to the lack of significant differences between health regions, the analysis was followed by the adaptation of two-level models (patients clustered within hospitals), in order to investigate differences in the prevalence of hospital acquired infections and the use of antibiotics between hospitals. All statistical analyses were conducted using Stata software version 14.

Results

The overall prevalence of antibiotic use for the years 2012 and 2016 is 55.3% and 56.4% respectively. The mapping of the prevalence of antibiotic use per health region showed little variability, ranging from 48.9% to 58.8% in 2012 data and from 50.3% to 61.6%.

Similarly, the overall prevalence of hospital acquired infections is 9.34% and 9.38% for the years 2012 and 2016, respectively. The prevalence ranges from 7.3% to 13.4% for the year 2012 and from 7% to 12% for the year 2016, per health region.

In unconditional model of three levels with dependent variable the use or not of antibiotics, we observed that the percentage of variability in the prevalence of antibiotic use explained by differences between health regions is very small, while the percentage explained by differences between hospitals (within the same health region) are 2.7% (for the year 2012) and 2.9% (for the year 2016). Then, taking into account the characteristics of patients and hospitals in the two-level model, the variability in the prevalence of antibiotic use was found to be explained mainly by heterogeneity between patients, a small percentage is explained by differences between hospitals, and differences between health regions are so small that they did not appear to affect antibiotic intake.

Regarding the analyses on the prevalence of hospital acquired infections, for the year 2012, with the adaptation of the unconditional three-level logistic model, it emerged that 1.7% of the variability in the prevalence of hospital acquired infections is explained by differences between health regions. In addition, 10% of the total variability is explained by differences between hospitals. In the data of 2016, the respective percentages are 0.4% and 9.6%. Taking into account both years of recording, the corresponding percentages were 0.9% for the percentage of variability in the prevalence of hospital acquired infections explained by differences between health regions and 8.2. % for the percentage of variability in the prevalence of hospital acquired infections explained by differences between hospitals

Taking into account the characteristics of patients and hospitals, in the three-level analyses with dependent variable the presence of hospital acquired infection, it was observed that the variability in the prevalence of hospital acquired infections is explained mainly by heterogeneity among patients, a small percentage of 8-10% is explained differences between hospitals, while a very small percentage of 0.4-1.7% explain the differences between health regions.

Two-level analyses (patients clustered within hospitals) give similar results, as the variability in antibiotic prevalence is explained mainly by heterogeneity among patients, while a percentage of 9.6% is explained by differences between hospitals.

Conclusion

The differences between patients explain to a large extent the variability between health regions as well as between hospitals, both in the prevalence of antibiotic use and in the prevalence of hospital acquired infections. However, even when the characteristics of patients and hospitals are taken into account, some important differences between hospitals remain unexplained, but not between health districts.

Κεφάλαιο 1ο :

Ανασκόπηση των ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης

1. Εισαγωγή

Η Ελλάδα κατέχει μια από τις πρώτες θέσεις παγκοσμίως και είναι πρώτη στην Ευρωπαϊκή Ένωση στην χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων. Ως αποτέλεσμα της υπερκατανάλωσης των αντιβιοτικών, το ποσοστό της μικροβιακής αντοχής στη χώρα μας είναι ένα από τα υψηλότερα παγκοσμίως. Είναι επομένως εξαιρετικής σημασίας να διερευνηθούν τρόποι ελάττωσης της υπερβολικής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων.

Το 2012 και το 2016 διεξήχθησαν δύο πανελλαδικές δειγματοληπτικές μελέτες του επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων, στις οποίες καταγράφηκαν και δεδομένα που αφορούν την χρήση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν την ύπαρξη μεταβλητότητας στον επιπολασμό χορήγησης αντιβιοτικών τόσο συνολικά όσο και για συγκεκριμένα φάρμακα ανά υγειονομική περιφέρεια της χώρας. Είναι σημαντικό να εξακριβωθεί αν πραγματικά υπάρχει ανάγκη παρέμβασης ανά υγειονομική περιφέρεια, για την εναρμόνιση των στρατηγικών ελέγχου της χρήσης αντιβιοτικών. Ωστόσο δεν έχει διερευνηθεί αν αυτή η γεωγραφική διακύμανση θα μπορούσε να εξηγηθεί από τοπικές διαφορές σε επίπεδο νοσοκομείων ή από το διαφορετικό προφίλ των νοσηλεύομενων ασθενών ανά νοσοκομείο.

Για τον σκοπό αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ιεραρχική δομή των δεδομένων, δηλαδή η ύπαρξη εξάρτησης ανάμεσα σε νοσοκομεία της ίδιας περιφέρειας ή μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο, και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης.

Η παρούσα εργασία ξεκινά με μια ανασκόπηση και παρουσίαση των κλασικών μοντέλων γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι λόγοι που τα μοντέλα αυτά δεν είναι κατάλληλα για να εξηγήσουν δεδομένα με ιεραρχική δομή με αποτέλεσμα την ανάγκη χρήσης άλλου είδους μοντέλων. Παρουσιάζονται τα ιεραρχικά ή πολυεπίπεδα μοντέλα παλινδρόμησης τα οποία φαίνονται τα πλέον κατάλληλα για να εφαρμοστούν σε δεδομένα με τέτοιου είδους δομή, συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων παραλλαγών στο συνηθισμένο γραμμικό πολυεπίπεδο μοντέλο που έχουν προταθεί για τον χειρισμό ιεραρχικών δεδομένων και των μεθόδων εκτίμησης των παραμέτρων τους, αλλά και των απαιτούμενων δομών δεδομένων.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας παρουσιάζεται η εφαρμοσμένη στατιστική ανάλυση των δεδομένων από 37 δημόσια νοσοκομεία τα οποία συμμετείχαν στη συγχρονική δειγματοληψία του 2012 και από τα 36 εξ αυτών, τα οποία επανέλαβαν τις μετρήσεις τους και το 2016. Επιλέχθηκε η εφαρμογή ιεραρχικών μοντέλων για να αξιολογηθεί η διαφοροποίηση του επιπολασμού χρήσης των αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια, έτσι ώστε αν παρατηρηθούν διαφορές ανά υγειονομική περιφέρεια, να εκτιμηθεί η διακύμανση που υπολείπεται (σε επίπεδο περιφέρειας) όταν γίνει προσαρμογή ως προς μεταβλητές σε επίπεδο νοσοκομείου, αλλά και να διαπιστωθεί ποια χαρακτηριστικά των νοσοκομείων ή των ασθενών τους σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών. Η ανάλυση επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας ως μεταβλητή έκβασης τον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκαν οι εξής αναλύσεις:

Ανάλυση 1: Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων και στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων (ανά έτος).

Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = νοσοκομείο

Επίπεδο 3 = γεωγραφική/υγειονομική περιφέρεια

Ανάλυση 2: Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων και στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων στα συγκεντρωτικά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έχουν γίνει στα νοσοκομεία τα δύο έτη.

Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = έτος-νοσοκομείο

Επίπεδο 3 = νοσοκομείο

Επίπεδο 4 = γεωγραφική/υγειονομική περιφέρεια

Ανάλυση 3: Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της χρήσης αντιβιοτικών και των νοσοκομειακών λοιμώξεων (ανά έτος).

Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = νοσοκομείο

Ανάλυση 4: Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της χρήσης αντιβιοτικών και των νοσοκομειακών λοιμώξεων (συγκεντρωτικά δεδομένα δύο ετών).

Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = έτος-νοσοκομείο

Επίπεδο 3 = νοσοκομείο

Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων στο στατιστικό πακέτο Stata δίνεται σε ειδικό παράρτημα.

1.1 Το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression model) και οι υποθέσεις που το διέπουν

Σε πολλές στατιστικές εφαρμογές διερευνάται η ύπαρξη πιθανών σχέσεων μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών, μίας ή περισσότερων **ανεξάρτητων ή προβλεπουσών μεταβλητών** και μίας **εξαρτημένης ή προβλεπόμενης τυχαίας μεταβλητής**. Το ενδιαφέρον έγκειται στο πώς μεταβάλλεται μια τυχαία μεταβλητή Y σε σχέση με μια ή περισσότερες μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_n . Αν ένα μοντέλο είναι τέτοιας μορφής όπου εξετάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ της τυχαίας μεταβλητής Y και των ανεξάρτητων μεταβλητών, τότε πρόκειται για ένα γραμμικό μοντέλο (linear model). Τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης είναι τα πιο κοινά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην προγνωστική ανάλυση.

Για τη μελέτη της σχέσης δύο ή περισσότερων μεταβλητών, το πρώτο βήμα είναι η κατασκευή μιας μαθηματικής εξίσωσης (μοντέλου) που να περιγράφει τη σχέση μεταξύ των υπό μελέτη μεταβλητών.

Η απλούστερη μορφή τέτοιας σχέσης αιτίας-αποτελέσματος, είναι η $Y = a + b \cdot X$, όπου a και b είναι σταθερές. Η μεταβλητή X αντιπροσωπεύει την αιτία, ενώ η μεταβλητή Y το αποτέλεσμα.

Η μεταβλητή X είναι η **ανεξάρτητη μεταβλητή** (independent variable) ενώ η τυχαία μεταβλητή Y είναι η **εξαρτημένη** (dependent variable).

Παράδειγμα 1.1

Έστω ότι διεξάγεται μία μελέτη προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της ηλικίας. Σκοπός είναι να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της ηλικίας, ή ισοδύναμα, αν η ηλικία επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Για τον σκοπό αυτό συγκεντρώνονται δεδομένα για την ολική χοληστερόλη (mmol/L) από ένα τυχαίο δείγμα ασθενών που νοσηλεύονται σε διάφορες κλινικές (παθολογική, χειρουργική, οφθαλμιατρική κλπ) σε νοσοκομεία της Ελλάδας, καθώς και η ηλικία αυτών. Σκοπός είναι να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της ηλικίας, ή ισοδύναμα, αν η ηλικία επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Έστω ότι για ένα συμμετέχον ηλικίας 53 ετών τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο αίμα μετριοούνται στα 6.2 mmol/L. Αν επαναληφθεί η δειγματοληψία και γίνει η καταγραφή των ίδιων χαρακτηριστικών σε ένα άλλο τυχαίο δείγμα n ατόμων, σε ένα άτομο επίσης 53 ετών, είναι μάλλον απίθανο τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο αίμα του να είναι ακριβώς 6.2 mmol/L.

Έτσι, αντί για το ντετερμινιστικό μοντέλο $Y = a + b \cdot X$ είναι πιο ορθή η χρήση ενός στοχαστικού μοντέλου:

$$Y_i = a + b \cdot X_i + e_i, \text{ για } i=1, \dots, n.$$

Το e_i είναι τυχαία μεταβλητή και αντιπροσωπεύει ένα **τυχαίο σφάλμα** και το μοντέλο αυτό που περιλαμβάνει μία ανεξάρτητη μεταβλητή ονομάζεται **μοντέλο απλής παλινδρόμησης** (48). Στην περίπτωση όπου θα υπήρχε τέλεια γραμμική σχέση μεταξύ των μεταβλητών Y και X για όλα τα $i = 1, 2, \dots, n$ τότε τα e_i θα ήταν μηδέν. Επιπλέον θεωρείται ότι τα σφάλματα αυτά είναι τυχαία και όχι συστηματικά, γι' αυτό η μέση τιμή τους είναι μηδέν, δηλαδή:

$$E(e_i) = 0$$

Τέλος, θεωρείται ότι η τυχαία μεταβλητή Y ακολουθεί κάποια κατανομή σύμφωνα με την οποία, για δοθέν X , η μέση τιμή εξαρτάται γραμμικά από το X , δηλαδή:

$$E(Y_i | x_i) = \mu_{Y_i | x_i} = a + b \cdot x_i$$

Η τελευταία παράσταση ονομάζεται **ευθεία γραμμικής παλινδρόμησης** (linear regression line) και οι συντελεστές a και b **συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης** (linear regression coefficients).

Συγκεκριμένα, ο συντελεστής a ονομάζεται σταθερός όρος (intercept) και παριστάνει την αναμενόμενη τιμή της μεταβλητής Y όταν το X είναι μηδέν, ενώ το b παριστάνει την κλίση (slope) της ευθείας ή αλλιώς, ο συντελεστής παλινδρόμησης (regression coefficient).

Εκτίμηση των παραμέτρων της ευθείας και των συντελεστών παλινδρόμησης

Για την εκτίμηση των τιμών των παραμέτρων a και b από τα n ζεύγη των δειγματικών παρατηρήσεων (y_i, x_i) , χρησιμοποιείται η **μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων** (method of least squares). Η μέθοδος αυτή εκτιμά την ευθεία παλινδρόμησης,

$$\hat{y} = \hat{a} + \hat{b} \cdot x$$

έτσι ώστε το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών των εκτιμήσεων Y_i από το μοντέλο τιμών $\hat{Y}_i = \hat{a} + \hat{b} \cdot x$ να είναι το ελάχιστο. Οι συμβολισμοί \hat{a} και \hat{b} αφορούν τις εκτιμώμενες από το δείγμα τιμές των συντελεστών παλινδρόμησης a και b αντίστοιχα, από τις πραγματικές παρατηρήσεις, δηλαδή:

$$SSE = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y_i)^2 = \sum_{i=1}^n (\hat{a} + \hat{b} \cdot x_i - Y_i)^2.$$

Για τις ζητούμενες τιμές των a και b ισχύει ότι:

$$\frac{\partial(SSE)}{\partial a} = 0 \Leftrightarrow 2 \cdot \sum_{i=1}^n (\hat{a} + \hat{b} \cdot x_i - y_i) = 0$$

και

$$\frac{\partial(SSE)}{\partial b} = 0 \Leftrightarrow 2 \cdot \sum_{i=1}^n (\hat{a} + \hat{b} \cdot x_i - y_i) \cdot x_i = 0$$

Από τις σχέσεις αυτές προκύπτει ότι:

$$n \cdot \hat{a} + \hat{b} \cdot \sum_{i=1}^n x_i = \sum_{i=1}^n y_i$$

και

$$\hat{a} \cdot \sum_{i=1}^n x_i + \hat{b} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$$

Οι εξισώσεις αυτές ονομάζονται **κανονικές εξισώσεις ελαχίστων τετραγώνων** και από τη λύση του συστήματός τους προκύπτουν οι εκτιμώμενες από το δείγμα τιμές των συντελεστών παλινδρόμησης \hat{a} και \hat{b} , οι οποίες είναι:

$$\hat{b} = \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - (\sum_{i=1}^n x_i) \cdot (\sum_{i=1}^n y_i)}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}$$

και

$$\hat{a} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i - \hat{b} \cdot \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

Η αντίστοιχη ευθεία $\hat{y} = \hat{a} + \hat{b} \cdot x$ καλείται **ευθεία ελαχίστων τετραγώνων ή ευθεία παλινδρόμησης** της Y στη X .

Προϋποθέσεις εφαρμογής γραμμικής παλινδρόμησης

Για να θεωρηθεί το γραμμικό μοντέλο κατάλληλο για να περιγράψει τα δεδομένα, πρέπει να πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Η γενική παραδοχή που διέπει ένα μοντέλο παλινδρόμησης (γραμμικό ή μη), είναι ότι η μεταβλητή X μετράται χωρίς σφάλμα και ότι η Y , για κάθε τιμή x_i της X , είναι τυχαία μεταβλητή με πεπερασμένη μέση τιμή και διασπορά. Για το απλό γραμμικό μοντέλο ισχύουν επιπλέον οι ακόλουθες υποθέσεις-παραδοχές (8):

1) Γραμμικότητα του μοντέλου παλινδρόμησης (linearity).

Η κατανομή της εξαρτημένης μεταβλητής Y έχει, για τις διάφορες τιμές x_i για $i = 1, \dots, n$ της X , μέση τιμή:

$$E(Y|X = x_i) = a + b \cdot x_i$$

ή

$$E(Y|X) = a + b \cdot X,$$

όπου a και b παράμετροι που εκτιμώνται από το δείγμα (y_i, x_i) για $i = 1, \dots, n$. Δηλαδή, υποθέτουμε ότι οι μέσες τιμές της Y , για τις διάφορες παρατηρούμενες τιμές της X , είναι γραμμικές συναρτήσεις της X . Σημειώνεται ότι στο μοντέλο $Y = a + b \cdot X + e$, τυχαίες μεταβλητές είναι μόνο οι Y και e .

Εάν παραβιάζεται η γραμμικότητα, τότε το μοντέλο που έχει επιλεγεί είναι λάθος, αφού σε δεδομένα που σχετίζονται μη γραμμικά μεταξύ τους, γίνεται προσαρμογή ενός γραμμικού μοντέλου. Η μη γραμμικότητα ανιχνεύεται συνήθως μέσω ενός διαγράμματος των παρατηρούμενων με τις αναμενόμενες τιμές ή στο διάγραμμα των καταλοίπων με τις προβλεπόμενες τιμές, τα οποία προκύπτουν ως αποτέλεσμα της τυπικής γραμμικής παλινδρόμησης. Τα σημεία πρέπει να κατανέμονται συμμετρικά γύρω από μια διαγώνια γραμμή στο πρώτο διάγραμμα ή γύρω από μια οριζόντια γραμμή στο δεύτερο διάγραμμα. Εάν παρατηρηθεί για παράδειγμα κάποιο τοξοειδές σχέδιο, αυτό είναι ένδειξη ότι το μοντέλο κάνει συστηματικά λάθος. Για να διορθωθεί η παραβίαση της γραμμικότητας, χρειάζεται να συμπεριληφθεί στο μοντέλο κάποιος μη γραμμικός μετασχηματισμός της ανεξάρτητης ή/και της εξαρτημένης μεταβλητής.

Παραδείγματος χάριν, εάν ύστερα από την προσαρμογή ενός γραμμικού μοντέλου η γραφική παράσταση των καταλοίπων με τις αναμενόμενες τιμές είναι μια παραβολική καμπύλη, τότε είναι λογικό να χρειάζεται να προστεθεί στο μοντέλο επιπλέον και ο όρος X^2 .

2) Ομοσκεδαστικότητα - Σταθερότητα της διασποράς (Homoscedasticity - Variance Stability).

Οι κατανομές της Y έχουν ίδια διασπορά για όλες τις τιμές x_i της X , δηλαδή,

$$Var(Y|X = x_i) = \sigma^2.$$

3) Ανεξαρτησία Καταλοίπων (Independence of error terms) και ανεξαρτησία παρατηρήσεων Y_i .

Τα κατάλοιπα e_i για $i = 1, \dots, n$ είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους, ή ισοδύναμα οι τιμές y_i της Y που αντιστοιχούν στις διάφορες τιμές x_i της X , είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Όταν για παράδειγμα λαμβάνονται πολλαπλές μετρήσεις από το ίδιο υποκείμενο τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες τεχνικές ανάλυσης.

4) Απουσία αυτοσυσχέτισης (autocorrelation) ή σειριακής συσχέτισης (serial correlation)

Μία από τις υποθέσεις των παραπάνω μαθηματικών μοντέλων είναι η ανεξαρτησία των καταλοίπων. Με άλλα λόγια, τα κατάλοιπα (σφάλματα) e_i για διαφορετικές παρατηρήσεις x_i πρέπει να είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Η υπόθεση αυτή ουσιαστικά σημαίνει ότι οι διάφορες τιμές του σφάλματος e δε συσχετίζονται. Εάν αυτή η υπόθεση δεν ικανοποιείται, τότε έχουμε το φαινόμενο της αυτοσυσχέτισης (autocorrelation) ή αυτοπαλινδρόμησης (autoregression).

Η απουσία αυτοσυσχέτισης υποδηλώνει ότι δεν πρέπει τα τυχαία κατάλοιπα e_i και e_j να εμφανίζουν κάποια μορφή συσχέτισης μεταξύ τους. Με άλλα λόγια, πρέπει να ισχύει

$$Cov(e_i, e_j|X) = 0$$

ή ισοδύναμα,

$$E(e_i \cdot e_j) = 0.$$

Το φαινόμενο αυτό είναι σύνηθες όταν χρησιμοποιούνται στοιχεία από χρονολογικές σειρές, αλλά και όταν γίνεται χρήση διαστρωματοποιημένων δεδομένων. Για να διαπιστωθεί η ύπαρξη πιθανής αυτοσυσχέτισης, υπάρχουν διάφοροι έλεγχοι για την ανίχνευσή της όπως ο στατιστικός έλεγχος ροών

(Runs Test) (17), Durbin-Watson (DW Test) (27) κ.ά., οι οποίοι ελέγχουν την υπόθεση:

H_0 : Δεν υπάρχει αυτοσυσχέτιση, έναντι της εναλλακτικής

H_a : Υπάρχει αυτοσυσχέτιση.

5)Κανονικότητα (Normality)

Η κατανομή της Y για τις διάφορες τιμές της X είναι κανονική. Ισοδύναμα προκύπτει ότι και τα κατάλοιπα-σφάλματα e πρέπει να ακολουθούν κανονική κατανομή για τις διάφορες τιμές της X , η οποία μπορεί να ελεγχθεί μέσω ελέγχων, όπως για παράδειγμα Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk κ.ά. (9).

6)Ομοσκεδαστικότητα (Homoscedasticity) (8)

Βασική προϋπόθεση εφαρμογής του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης είναι η σταθερή και ίση διασπορά των καταλοίπων, δηλαδή για όλα τα $i=1, \dots, n$ να ισχύει

$$\text{Var}(e_i|x_i) = \sigma^2 .$$

Η υπόθεση της ομοσκεδαστικότητας (ομοιογένειας των διασπορών) των καταλοίπων σημαίνει ότι η διασπορά των τιμών τους γύρω από τον μέσο δεν εξαρτάται από τις τιμές της ερμηνευτικής μεταβλητής X . Οι εκτιμητές των συντελεστών του μοντέλου που προκύπτουν με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων, όταν υπάρχει ετεροσκεδαστικότητα, εξακολουθούν να είναι γραμμικοί και αμερόληπτοι.

Το πρόβλημα που δημιουργείται αφορά κυρίως στις εκτιμήσεις των διακυμάνσεων τους και την αποτελεσματικότητά τους. Δηλαδή οι εκτιμητές ελαχίστων τετραγώνων δεν έχουν την μικρότερη διακύμανση (συνήθως γίνεται υποεκτίμηση των διακυμάνσεων). Λόγω της υποτίμησης των διακυμάνσεων, εκτιμώνται υψηλότερες τιμές των στατιστικών t και F . Τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι συνήθως πάρα πολύ εκτεταμένα ή πάρα πολύ περιορισμένα και οι προβλέψεις του υποδείγματος είναι μη αποτελεσματικές. Τα συμπεράσματα για τις παραμέτρους του πληθυσμού θα είναι μη αξιόπιστα. Οι εκτιμητές όμως εξακολουθούν να είναι αμερόληπτοι και συνεπείς. Αυτό συμβαίνει γιατί καμία από τις ερμηνευτικές μεταβλητές δε συσχετίζεται με τον όρο του σφάλματος. Έτσι, οι τιμές των εκτιμήσεων των συντελεστών θα είναι πολύ κοντά στις πραγματικές παραμέτρους.

Κάποιοι βασικοί έλεγχοι ετεροσκεδαστικότητας είναι το κριτήριο Breusch-Pagan, το κριτήριο Barlett, ο συντελεστής συσχέτισης Spearman κ.ά. (8). Επιπλέον, μπορεί να ελεγχθεί η παραβίαση της ομοσκεδαστικότητας εξετάζοντας τα διαγράμματα των καταλοίπων με τις προβλεπόμενες τιμές και προσέχοντας για στοιχεία των καταλοίπων που γίνονται μεγαλύτερα ως συνάρτηση της προβλεφθείσας τιμής. Αν στο νέφος των παρατηρήσεων στο διάγραμμα δεν υπάρχει κάποια συστηματική σχέση (π.χ. δευτέρου βαθμού, εκθετική κ.λ.π), τότε τα κατάλοιπα είναι ομοσκεδαστικά.

Επέκταση σε πολυεπίπεδο μοντέλο παλινδρόμησης

Η ανάπτυξη των πολυεπίπεδων μοντέλων δεν υπονοεί ότι τα κλασικά γραμμικά ή γενικευμένα μοντέλα παλινδρόμησης δεν είναι ικανά να δώσουν εκτιμήσεις για τις παραμέτρους που θα εμφανιστούν στο μοντέλο, ωστόσο η προσαρμογή τέτοιων μοντέλων σε δεδομένα με ιεραρχική δομή δεν είναι ορθή, εφόσον τα κλασικά μοντέλα θα θεωρήσουν ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις οι οποίες στην πραγματικότητα δεν είναι. Άτομα που «μοιράζονται» την ίδια ομάδα έχουν προφανώς κάτι κοινό, μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά λόγω του ότι βρίσκονται στην ίδια ομάδα.

Ομοίως και στην περίπτωση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, όταν έχουμε πολλαπλές μετρήσεις που αφορούν το ίδιο άτομο, οι μετρήσεις αυτές είναι πιθανό να επηρεάζονται από την ιδιοσυγκρασία

του ατόμου κάθε χρονική στιγμή που λαμβάνεται πληροφορία από αυτό το άτομο.

Συνεπώς, το πρόβλημα που προκύπτει όταν υπάρχει εμφωλευμένη δομή στα δεδομένα είναι ότι λόγω της συσχέτισης ή εξάρτησης που εμφανίζεται εντός της κάθε ομάδας, δεν μπορούν πλέον να αντιμετωπιστούν ως ανεξάρτητα και να εφαρμοστούν σε αυτά μέθοδοι κλασικής παλινδρόμησης, ή μέθοδοι κλασικής ανάλυσης διασποράς, γιατί έτσι παραβιάζονται ορισμένες υποθέσεις που απαιτούνται κατά την εφαρμογή τους, όπως είναι η ανεξαρτησία μεταξύ των παρατηρήσεων.

Η ειδοποιός διαφορά των κλασικών μοντέλων έναντι των πολυεπίπεδων είναι ότι, στην ανάλυση με χρήση πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης λαμβάνεται υπόψη η ιεραρχία που υπάρχει στα δεδομένα, δηλαδή η ύπαρξη εξάρτησης μεταξύ των παρατηρήσεων. Επιπλέον, όταν αγνοείται η ύπαρξη εξάρτησης μεταξύ των παρατηρήσεων, θεωρείται ότι κάθε παρατήρηση προσφέρει 100% καινούρια πληροφορία. Αντιθέτως, στα πολυεπίπεδα μοντέλα, λόγω της ομαδοποίησης που λαμβάνεται υπόψη (π.χ. ασθενείς εμφωλευμένοι σε κλινικές), κάθε παρατήρηση παρέχει χαμηλότερο ποσοστό πληροφορίας.

Ένα άλλο σημαντικό σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η πιθανή ύπαρξη ετεροσκεδαστικότητας μεταξύ των ομάδων. Αυτό σημαίνει ότι σε κάθε ομάδα είναι πιθανό να έχουμε άνισο αριθμό παρατηρήσεων, δηλαδή διαφορετικά μεγέθη δείγματος και πιθανόν διαφορετικά επίπεδα μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρήσεων των ομάδων. Η ύπαρξη διαφορετικής διακύμανσης μεταξύ των διαφορετικών ομάδων συνεπάγεται μη τήρηση της ομοσκεδαστικότητας που απαιτείται στην κλασική παλινδρόμηση.

Γιατί είναι χρήσιμα τα πολυεπίπεδα μοντέλα παλινδρόμησης (44)

Σωστή συμπερασματολογία: Οι παραδοσιακές τεχνικές πολλαπλής παλινδρόμησης αντιμετωπίζουν τις μονάδες ανάλυσης ως ανεξάρτητες παρατηρήσεις. Μια συνέπεια της αδυναμίας αναγνώρισης των ιεραρχικών δομών είναι ότι τα τυπικά σφάλματα των συντελεστών παλινδρόμησης θα υποτιμηθούν, οδηγώντας σε υπερεκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας. Τα τυπικά σφάλματα για τους συντελεστές μεταβλητών πρόβλεψης των υψηλότερων επιπέδων είναι αυτά που θα επηρεαστούν περισσότερο από την αφαίρεση της ομαδοποίησης.

Ενδιαφέρον για τις επιδράσεις που έχει η ομαδοποίηση: Σε πολλές περιπτώσεις έχει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον η επίδραση των ανώτερων επιπέδων σε μεταβλητές που μετρώνται στο χαμηλότερο επίπεδο. Στις μετρήσεις της χοληστερόλης των ασθενών ανά κλινική (ασθενείς ομαδοποιημένοι ανά κλινικές), στο **παράδειγμα 1.1**, το ενδιαφέρον μπορεί να έγκειται στο κατά πόσο επιδρούν οι κλινικές στις τιμές της χοληστερόλης των ασθενών, δηλαδή εάν η κλινική στην οποία νοσηλεύεται κάποιος μπορεί να επηρεάζει και την τιμή χοληστερόλης του. Οι επιδράσεις αυτές αντιστοιχούν στους όρους των υπολειμμάτων-σφαλμάτων του επιπέδου των κλινικών σε ένα πολυεπίπεδο μοντέλο στο οποίο έχει γίνει προσαρμογή για την ηλικία.

Ταυτόχρονη εκτίμηση των επιδράσεων κάθε επιπέδου (group effects) και των επιδράσεων των προγνωστικών παραγόντων κάθε επιπέδου: Ένας τρόπος για να ελεγχθεί η επίδραση κάθε επιπέδου είναι να συμπεριληφθούν ψευδομεταβλητές για τις διάφορες ομάδες σε ένα κλασικό μοντέλο παλινδρόμησης. Ένα τέτοιο μοντέλο ονομάζεται μοντέλο ανάλυσης διασποράς (ANalysis Of VAriance – ANOVA) ή μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model). Οι προγνωστικοί παράγοντες για τους οποίους θα γίνει προσαρμογή σε ένα μοντέλο, μπορεί να μετρώνται σε οποιοδήποτε επίπεδο. Για το **παράδειγμα 1.1**, μπορεί να αφορούν είτε τις κλινικές (πρώτο επίπεδο) π.χ. το ποσοστό ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών, είτε τα νοσοκομεία (δεύτερο επίπεδο) π.χ. αν το νοσοκομείο είναι ιδιωτικό ή δημόσιο. Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων, οι επιδράσεις των προγνωστικών παραγόντων συγχέονται με τις επιδράσεις των ομάδων, δηλαδή δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν οι επιδράσεις λόγω των παρατηρούμενων και μη παρατηρούμενων χαρακτηριστικών των επιπέδων. Σε ένα πολυεπίπεδο μοντέλο ή μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model), οι

επιδράσεις και των δύο τύπων (είτε των μεταβλητών είτε των επιπέδων) μπορούν να εκτιμηθούν.

Γενίκευση των συμπερασμάτων: Σε ένα πολυεπίπεδο μοντέλο οι ομάδες του δείγματος αντιμετωπίζονται ως τυχαίο δείγμα από έναν πληθυσμό ομάδων. Αντίθετα, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων, τα συμπεράσματα δεν μπορούν να γενικευτούν πέρα από τις ομάδες του δείγματος.

Ιεραρχική δομή δεδομένων

Παράδειγμα 1.2 (Συνεχής μεταβλητή απόκρισης)

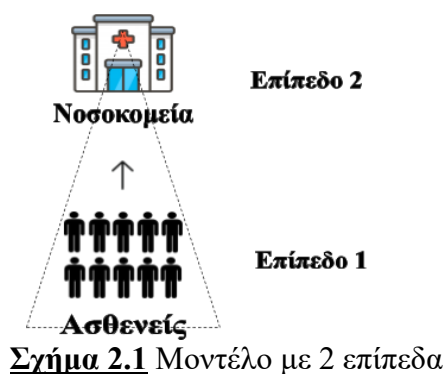
Θυμόμαστε το παράδειγμα 1.1 όπου διεξάγεται μία μελέτη προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της ηλικίας. Έστω ότι καταγράφεται η τιμή της ολικής χοληστερόλης (mmol/L) σε ένα τυχαίο δείγμα ασθενών που νοσηλεύονται σε διάφορες κλινικές (παθολογική, χειρουργική, οφθαλμιατρική κλπ) από νοσοκομεία της Ελλάδας, καθώς και η ηλικία αυτών. Σκοπός είναι να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της ηλικίας, ή ισοδύναμα, αν η ηλικία επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Εάν εφαρμοστεί κλασική παλινδρόμηση, με χρήση γραμμικών ή γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, για να διερευνηθεί η ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ της χοληστερόλης και άλλων παραγόντων, τότε θεωρείται ως δεδομένο ότι οι πληροφορίες που λαμβάνονται από κάθε ασθενή είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους.

Είναι όμως πραγματικά ανεξάρτητες; Ασθενείς που νοσηλεύονται στην ίδια κλινική είναι παρόμοιοι μεταξύ τους ως προς τα υποκείμενα νοσήματά τους και τη σοβαρότητα της κατάστασης της υγείας τους. Ασθενείς του ίδιου νοσοκομείου δέχονται φροντίδα που εξαρτάται από τις στρατηγικές υγειονομικής περίθαλψης σε επίπεδο νοσοκομείου, τη στελέχωση σε υγειονομικό προσωπικό και τις υποδομές που διαθέτει το νοσοκομείο. Νοσοκομεία της ίδιας περιοχής υπάγονται στις ίδιες περιφερειακές αρχές δημόσιας υγείας (ΥΠΕ - υγειονομικές περιφέρειες Ελλάδας) και επομένως ενδέχεται να παρέχουν φροντίδα που επηρεάζεται από τις εφαρμοζόμενες περιφερειακές πολιτικές και πρακτικές όπως η προώθηση κατευθυντήριων οδηγιών πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων, η εφαρμογή περιφερειακών προγραμμάτων διαχείρισης της χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων, η διεξαγωγή ελέγχων, οι περιφερειακές στρατηγικές βελτίωσης των υποδομών των νοσοκομείων, η περιφερειακή χρηματοδότηση κ.ά.

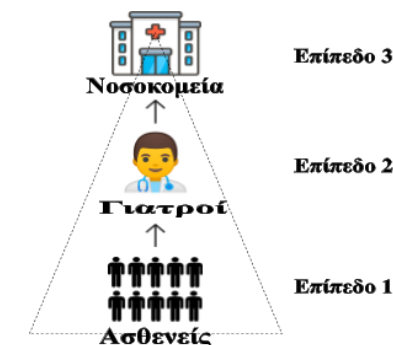
Είναι φανερό ότι μπορούν να δημιουργηθούν ομαδοποιημένες δομές όπως φαίνεται παρακάτω:

1) Οι ασθενείς είναι εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία.

Η περίπτωση αυτή είναι γνωστή ως μοντέλο παλινδρόμησης δύο επιπέδων, όπου οι ασθενείς αποτελούν το πρώτο επίπεδο του μοντέλου αυτού, ενώ τα νοσοκομεία αποτελούν το δεύτερο επίπεδο (Σχήμα 2.1).



2) Είναι δυνατό να γίνει επέκταση και σε πολλαπλές εμφωλευμένες δομές. Για παράδειγμα, είναι εύκολο να σκεφτεί κανείς ότι αρκετοί ασθενείς κουράρονται από τον ίδιο γιατρό, οι οποίοι γιατροί με τη σειρά τους δουλεύουν σε συγκεκριμένο νοσοκομείο. Αυτή η δομή αποτελεί το μοντέλο παλινδρόμησης τριών επιπέδων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν το πρώτο επίπεδο, είναι εμφωλευμένοι σε γιατρούς, οι οποίοι αποτελούν το δεύτερο επίπεδο, οι οποίοι με τη σειρά τους είναι εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία, τα οποία αποτελούν το τρίτο επίπεδο του μοντέλου αυτού (Σχήμα 1.2).



Σχήμα 2.2 Μοντέλο με 3 επίπεδα

3) Η χρήση πολυεπίπεδων μοντέλων είναι κατάλληλη και στην περίπτωση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που αφορούν τα ίδια άτομα. Εάν για παράδειγμα έχει γίνει καταγραφή της εβδομαδιαίας κατανάλωσης φαρμάκων σε ασθενείς με υπέρταση, τότε εμφανίζεται η εξής ιεραρχική δομή (Σχήμα 1.3):



Σχήμα 1.3 Μοντέλο δύο επιπέδων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Είναι φανερό ότι μοιάζει με το μοντέλο δύο επιπέδων (Σχήμα 1.1) που αναφέρθηκε προηγουμένως. Η πολυεπίπεδη ανάλυση είναι ένας τύπος ανάλυσης παλινδρόμησης για δεδομένα πολλαπλών επιπέδων όπου η εξαρτημένη μεταβλητή μετράται στο χαμηλότερο επίπεδο, ενώ οι επεξηγηματικές μεταβλητές μπορούν να οριστούν σε οποιοδήποτε επίπεδο (39). Εκτός από τον όρο «πολυεπίπεδα μοντέλα», συχνά τα συναντάμε και με άλλες ονομασίες όπως:

- Ιεραρχικά μοντέλα παλινδρόμησης (hierarchical models)
- Μοντέλα μικτών επιδράσεων (mixed-effects models)
- Μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (random-effects models)

Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα γίνει αναφορά των διαφόρων όρων που εμφανίζονται στα πολύ-επίπεδα μοντέλα παλινδρόμησης.

Γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης (Linear Regression Model)

1.1.1 Γραμμικό μοντέλο με συνεχή ανεξάρτητη μεταβλητή

Θα βασιστούμε στο παράδειγμα 1.2. Διεξάγεται μία μελέτη προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ολικής χοληστερόλης (mmol/L) και της ηλικίας. Για τον σκοπό αυτό συγκεντρώνονται δεδομένα από ένα τυχαίο δείγμα, N στο πλήθος, ασθενών που νοσηλεύονται σε διάφορες κλινικές (παθολογική, χειρουργική, οφθαλμιατρική κλπ) σε δέκα νοσοκομεία της Ελλάδας. Από το κάθε άτομο λαμβάνονται δεδομένα για:

- Τη συνολική χοληστερόλη (tchol)
- Το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύεται ο ασθενής (mdoct = 1,2,...,10)
- Την ηλικία (age)
- Το φύλο (gender=0,1)

Η μορφή του γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης για τη διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της συνολικής χοληστερόλης στο αίμα και της ηλικίας είναι η εξής:

Μοντέλο 1.1.1

$$tchol_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_i + e_i \quad , \text{ για } i = 1, \dots, N$$

Όπου $tchol_i$ είναι η μεταβλητή απόκρισης ή εξαρτημένη μεταβλητή ,

age_i είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή ,

β_1 είναι ο συντελεστής παλινδρόμησης για την ηλικία ,

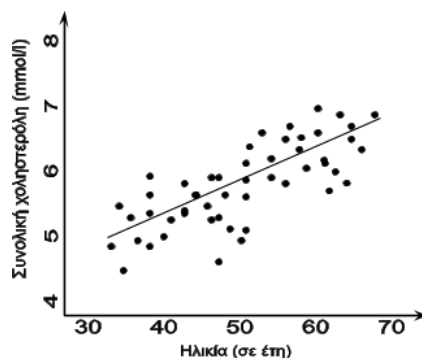
β_0 είναι ο σταθερός όρος και

e_i είναι το σφάλμα ή κατάλοιπο, δηλαδή η διαφορά της αναμενόμενης τιμής της πίεσης, \hat{y}_i από την παρατηρούμενη, έστω y_i , δηλαδή $e_i = y_i - \hat{y}_i$.

Η ερμηνεία των συντελεστών παλινδρόμησης είναι πολύ απλή.

Το β_0 είναι η μέση τιμή της μεταβλητής απόκρισης (χοληστερόλη) όταν η ανεξάρτητη μεταβλητή (ηλικία) είναι μηδέν. Το β_1 ερμηνεύεται ως η μέση μεταβολή της συνολικής χοληστερόλης για 1 έτος αύξησης της ηλικίας, με άλλα λόγια, η κατά μέσο όρο διαφορά στη συνολική χοληστερόλη δύο ατόμων που διαφέρουν ηλικιακά κατά 1 έτος.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την προσαρμογή του προηγούμενου γραμμικού μοντέλου, αναπαρίστανται στο παρακάτω γράφημα (Σχήμα 1.1.1):



Σχήμα 1.1.1

Η μορφή του γραφήματος (Σχήμα 1.1.1) δεν προκαλεί έκπληξη, αφού η προσαρμογή γραμμικού

μοντέλου παλινδρόμησης υπονοεί ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ της ηλικίας και της χοληστερόλης, με το β_1 να αποτελεί την κλίση της ευθείας παλινδρόμησης.

1.1.2 Προσθήκη δίτιμης επεξηγηματικής μεταβλητής στο γραμμικό μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή

Έστω ότι στην ανάλυση γίνεται διόρθωση για το φύλο, δηλαδή εισάγεται και η μεταβλητή που αφορά το φύλο (*gender*) στο μοντέλο, για να ελεγχθεί εάν υπάρχει διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Γίνεται προσαρμογή του εξής γραμμικού μοντέλου:

Μοντέλο 1.1.2

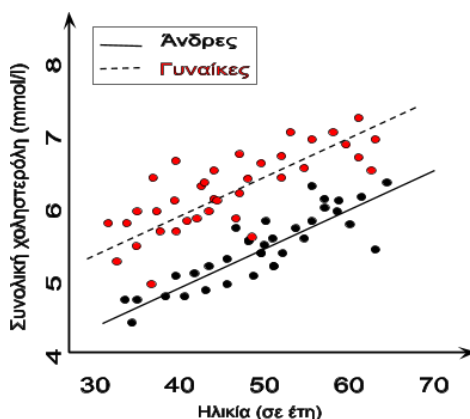
$$tchol_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_i + \beta_2 \cdot gender_i + e_i \quad , \text{ για } i = 1, \dots, N$$

όπου β_2 είναι ο συντελεστής παλινδρόμησης για το φύλο. Οι ερμηνείες αλλάζουν πλέον. Έστω ότι:

$$\text{φύλο}(gender) = \begin{cases} 1, & \text{Γυναίκα} \\ 0, & \text{Ανδρας (κατηγορία αναφοράς για το φύλο)} \end{cases}$$

- Το β_0 είναι η μέση τιμή της μεταβλητής απόκρισης (χοληστερόλη) των ανδρών (κατηγορία αναφοράς του φύλου), ηλικίας μηδέν.
- Το β_1 ερμηνεύεται ως η μέση μεταβολή της συνολικής χοληστερόλης για 1 έτος αύξησης της ηλικίας ανεξαρτήτως φύλου, με άλλα λόγια, η κατά μέσο όρο διαφορά στη συνολική χοληστερόλη δύο ατόμων ίδιου φύλου, που διαφέρουν ηλικιακά κατά 1 έτος.
- Το β_2 ερμηνεύεται ως η κατά μέσο όρο διαφορά στη συνολική χοληστερόλη δύο ατόμων διαφορετικού φύλου, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά την προσαρμογή του προηγούμενου γραμμικού μοντέλου, αναπαρίστανται στο Σχήμα 1.1.2:



Σχήμα 1.1.2

Η διόρθωση που γίνεται με την προσθήκη της μεταβλητής που αφορά το φύλο στο μοντέλο, ουσιαστικά επιτρέπει στον σταθερό όρο να διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο, με το μοντέλο για τη

διερεύνηση σχέσης χοληστερόλης-ηλικίας στους άνδρες να είναι:

$$tchol_{i_{\text{φύλο}=\text{Ανδρας}}} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

Ενώ για τις γυναίκες να είναι:

$$tchol_{i_{\text{φύλο}=\text{Γυναίκα}}} = \beta_0 + \beta_2 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

Τα δύο μοντέλα έχουν ίδια κλίση, β_1 , γι' αυτό και οι ευθείες παλινδρόμησης ανδρών και γυναικών θα είναι παράλληλες.

1.1.3 Προσθήκη κατηγορικής επεξηγηματικής μεταβλητής με περισσότερες από 2 κατηγορίες στο γραμμικό μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή

Έστω ότι γίνεται επιπλέον διορθώση στην αρχική ανάλυση (Μοντέλο 1.1.1) για το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύεται κάθε ασθενής, δηλαδή εισάγεται και η μεταβλητή m_{doct} στο μοντέλο, για να ελεγχθεί εάν η σχέση μεταξύ χοληστερόλης και ηλικίας επηρεάζεται από το σε ποιο νοσοκομείο νοσηλεύεται ο ασθενής. Έστω ότι η μεταβλητή m_{doct} έχει 10 κατηγορίες, δηλαδή τα διαφορετικά νοσοκομεία που φιλοξενούν τους ασθενείς του δείγματος είναι 10 στο πλήθος.

Συνεπώς, θα δημιουργηθούν 9 ψευδομεταβλητές, οι οποίες θα εισαχθούν στο μοντέλο. Ως κατηγορία αναφοράς θεωρείται το νοσοκομείο με κωδικό 1. Δημιουργείται λοιπόν το Μοντέλο 1.1.3 το οποίο αναπαρίσταται στο Σχήμα 1.1.3:

Μοντέλο 1.1.3

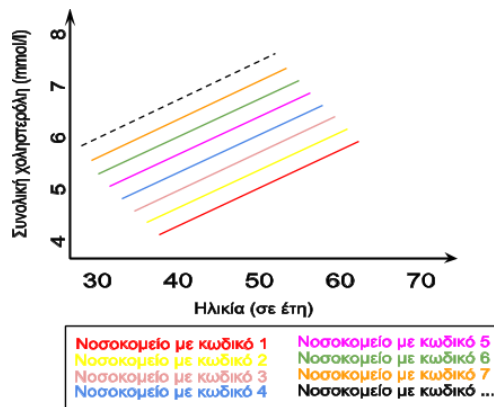
$$tchol_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_i + \beta_2 \cdot m_{doct_{2_i}} + \beta_3 \cdot m_{doct_{3_i}} + \dots + \beta_9 \cdot m_{doct_{9_i}} + e_i \quad ,$$

για $i = 1, \dots, N$

όπου κάθε ψευδομεταβλητή λαμβάνει τιμές:

$$m_{doct_{j_i}} = \begin{cases} 1, & \text{ο ασθενής } i \text{ νοσηλεύεται στο νοσοκομείο } j \\ 0, & \text{ο ασθενής } i \text{ δε νοσηλεύεται στο νοσοκομείο } j \end{cases}$$

για $i = 1, \dots, N$ και $j = 1, \dots, 9$.



Σχήμα 1.1.3

Και εδώ, η διόρθωση που γίνεται με την προσθήκη της μεταβλητής που αφορά το νοσοκομείο στο μοντέλο, διαφοροποιεί τον σταθερό όρο ανάλογα με το νοσοκομείο που νοσηλεύτηκε κανείς, ενώ η κλίση παραμένει η ίδια ανεξαρτήτως νοσοκομείου, αφού τα μοντέλα που δημιουργούνται ανάλογα με το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύτηκε κανείς είναι:

$$tchol_{i_{\text{Νοσοκομείο}1}} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

$$tchol_{i_{\text{Νοσοκομείο}2}} = \beta_0 + \beta_2 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

$$tchol_{i_{\text{Νοσοκομείο}3}} = \beta_0 + \beta_3 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

$$tchol_{i_{\text{Νοσοκομείο}4}} = \beta_0 + \beta_4 + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

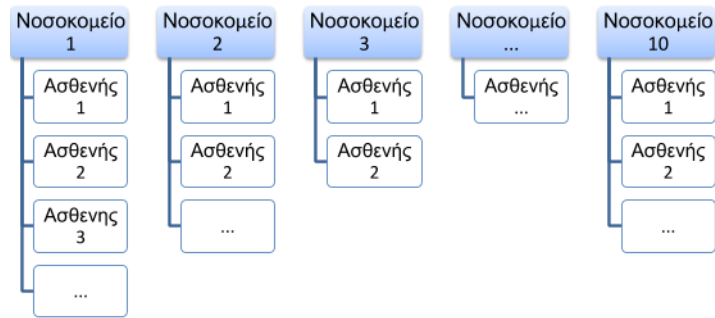
·
·
·

$$tchol_{i_{\text{Νοσοκομείο}10}} = \beta_0 + \beta_{10} + \beta_1 \cdot age_i + e_i$$

Συνεπώς, όταν προστίθεται η μεταβλητή που αφορά το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύτηκε κάθε άτομο, πρέπει να εκτιμηθούν συνολικά 11 συντελεστές παλινδρόμησης, πράγμα που μειώνει την ισχύ του μοντέλου.

1.1.4 Προσθήκη κατηγορικής επεξηγηματικής μεταβλητής σε πολυεπίπεδο μοντέλο με συνεχή επεξηγηματική μεταβλητή

Ένας πολύ πιο αποτελεσματικός τρόπος διόρθωσης του μοντέλου για τη μεταβλητή που αφορά το γιατρό και γενικότερα για κατηγορική μεταβλητή με πολλές κατηγορίες, είναι η πολυεπίπεδη ανάλυση. Φαίνεται ξεκάθαρα η ιεραρχική δομή των δύο επιπέδων που έχει δημιουργηθεί στα δεδομένα, αφού οι ασθενείς (επίπεδο 1) είναι εμφωλευμένοι στα νοσοκομεία (επίπεδο 2) καθώς στο ίδιο νοσοκομείο μπορεί να νοσηλεύονται περισσότερα από ένα άτομα (Σχήμα 1.1.4).



Σχήμα 1.1.4

1.2 Είδη πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης

Το απλούστερο γραμμικό μοντέλο είναι το μηδενικό (ή «κενό») μοντέλο, το οποίο δεν περιέχει καθόλου επεξηγηματικές μεταβλητές:

$$Y_i = \beta_0 + e_i$$

Το μοντέλο αυτό εκτιμά τη μέση τιμή του Y όταν δεν έχει συμπεριληφθεί καμία επεξηγηματική μεταβλητή.

Έστω τώρα ότι διερευνάται η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της μεταβλητής Y και μιας ανεξάρτητης μεταβλητής X , τότε το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης που προσαρμόζεται στα δεδομένα είναι:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_i + e_i$$

Εδώ, το β_1 αντιπροσωπεύει την κλίση της ευθείας παλινδρόμησης, δηλαδή της ευθείας που προσαρμόζεται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο στα δεδομένα μας και ερμηνεύεται ως η μέση μεταβολή της τιμής της Y για 1 μονάδα μεταβολής της τιμής της X . Το β_0 είναι ο σταθερός όρος της ευθείας παλινδρόμησης, δηλαδή η μέση τιμή της μεταβλητής Y όταν το X είναι 0. Τέλος το e αφορά το σφάλμα ή κατάλοιπο λόγω της μεταβλητότητας που υπάρχει από άτομο σε άτομο.

Βλέπουμε ότι στο κλασικό γραμμικό μοντέλο, ο σταθερός όρος και η κλίση, είναι κοινά για όλα τα άτομα του πληθυσμού. Σε περιπτώσεις όμως όπου τα άτομα είναι εμφωλευμένα σε επιμέρους ομάδες (π.χ. ασθενείς εμφωλευμένοι σε κλινικές ή μαθητές εμφωλευμένοι σε τάξεις ή τάξεις εμφωλευμένες σε σχολεία) είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν διαφορετικές τάσεις σε κάθε ομάδα με αποτέλεσμα να είναι διαφορετικός ο σταθερός όρος και διαφορετική η κλίση σε κάθε ομάδα, δηλαδή το μοντέλο μπορεί να πάρει τη μορφή:

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$$

με το δείκτη j να υποδηλώνει την ομάδα στην οποία ανήκει το άτομο.

Έτσι, δημιουργείται ένας διαχωρισμός των πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης σε τρεις κατηγορίες:

1. Μοντέλα τυχαίων σταθερών
2. Μοντέλα τυχαίων κλίσεων
3. Μοντέλα τυχαίων σταθερών και τυχαίων κλίσεων

Βασικές υποθέσεις πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης

Πριν γίνει αναφορά στις κατηγορίες των πολυεπίπεδων μοντέλων, θα επισημανθούν οι παραδοχές στις οποίες βασίζονται τα πολυεπίπεδα μοντέλα παλινδρόμησης. Προηγουμένως έγινε αναφορά σε προϋποθέσεις που λόγω μη πλήρωσής τους, δεν επιτρέπεται η εφαρμογή κλασικής παλινδρόμησης στην περίπτωση ομαδοποιημένων δεδομένων. Γενικά, κάθε στατιστικό μοντέλο, για να μπορέσει να εφαρμοστεί, πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις. Έτσι λοιπόν και η χρήση πολυεπίπεδων μοντέλων παλινδρόμησης προϋποθέτει την πλήρωση συγκεκριμένων συνθηκών. Εάν δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις εφαρμογής ιεραρχικού μοντέλου παλινδρόμησης, οι εκτιμήσεις που θα προκύψουν θα παρουσιάζουν ανακρίβειες.

Έστω ότι εφαρμόζεται ένα διεπίπεδο μοντέλο παλινδρόμησης. Οι υποθέσεις που το διέπουν είναι οι εξής:

- Τα κατάλοιπα του δευτέρου επιπέδου είναι ανεξάρτητα μεταξύ των ομάδων. Δηλαδή, τα κατάλοιπα του δευτέρου επιπέδου που προκύπτουν στην περίπτωση όπου εφαρμόζεται μοντέλο τυχαίων σταθερών ή/και τυχαίων κλίσεων είναι ανεξάρτητα μεταξύ των ομάδων.
- Τα κατάλοιπα του δευτέρου επιπέδου (αυτά που αφορούν τις ομάδες) είναι ανεξάρτητα των καταλοίπων του πρώτου επιπέδου (αυτά που αφορούν τα άτομα εντός της κάθε ομάδας).
- Τρίτη υπόθεση είναι η κανονικότητα των καταλοίπων του πρώτου επιπέδου και η σταθερή διασπορά τους. Η υπόθεση αυτή γίνεται και στην κλασική γραμμική παλινδρόμηση.
- Τέλος, το διάνυσμα των καταλοίπων του δευτέρου επιπέδου που προκύπτει στην περίπτωση μοντέλου τυχαίων σταθερών ή/και τυχαίων κλίσεων ακολουθεί πολυδιάστατη κανονική κατανομή με σταθερή διασπορά Σ , όπου Σ είναι ο πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης.

1.2.1 Πολυεπίπεδα μοντέλα τυχαίων σταθερών

Μηδενικό μοντέλο τυχαίων σταθερών

Η εισαγωγή στα πολυεπίπεδα μοντέλα θα γίνει με την παρουσίαση του απλού μοντέλου που είναι το μηδενικό (ή «κενό») μοντέλο, δηλαδή το μοντέλο χωρίς καμία επεξηγηματική μεταβλητή (unconditional model), στο οποίο έστω ότι υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των σταθερών όρων των ομάδων. Το μοντέλο αυτό θα έχει τη μορφή:

Μοντέλο 1.2.1.1

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

Εφόσον υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των σταθερών όρων, οδηγούμαστε επίσης στη μοντελοποίηση του β_{0j} ως:

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

Όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$.

Οι υποδείκτες j και i υποδηλώνουν την ομάδα (επίπεδο 2) και το άτομο (επίπεδο 1), αντίστοιχα. Συνεπώς, το Y_{ij} αναφέρεται στην τιμή της μεταβλητής Y που παρατηρήθηκε στο i άτομο της ομάδας j .

Το γ_{00} είναι η μέση τιμή του σταθερού όρου που προκύπτει από το άθροισμα όλων των σταθερών όρων των ομάδων, διαιρεμένο με το πλήθος των ομάδων. Η τιμή αυτή είναι σταθερή για όλες τις ομάδες.

Το u_{0j} διαφέρει από ομάδα σε ομάδα του δευτέρου επιπέδου και αντιπροσωπεύει το κατά πόσο διαφέρει ο σταθερός όρος της j -οστής ομάδας από τον μέσο σταθερό όρο όλων των ομάδων γ_{00} .

Το γ_{00} μπορεί να χαρακτηριστεί ως σταθερή επίδραση εφόσον παραμένει ίδια για όλες τις ομάδες, ενώ το u_{0j} ως τυχαία επίδραση, αφού διαφοροποιείται ανάλογα με την ομάδα.

Γράφοντας τα μοντέλα των επιπέδων 1 και 2 ως μία αλληλουχία προκύπτει το εξής μοντέλο:

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} \Leftrightarrow Y_{ij} = \gamma_{00} + u_{0j} + e_{ij}$$

Συνεπώς μπορεί να αντιμετωπιστεί το u_{0j} ως ένα είδος σφάλματος που επιδρά στο Y_{ij} , όπως ακριβώς αντιμετωπίζεται και το e_{ij} .

Η διασπορά $\sigma_{u_0}^2$ του u_{0j} αφορά την επίδραση της ομάδας στην εξαρτημένη μεταβλητή και συνεπώς να την χρησιμοποιηθεί και σε έλεγχο υποθέσεων με μηδενική υπόθεση την:

H_0 : Η ομαδοποίηση δεν έχει επίδραση στην εξαρτημένη μεταβλητή.

έναντι της εναλλακτική υπόθεσης:

H_a : Η ομαδοποίηση έχει επίδραση στην εξαρτημένη μεταβλητή.

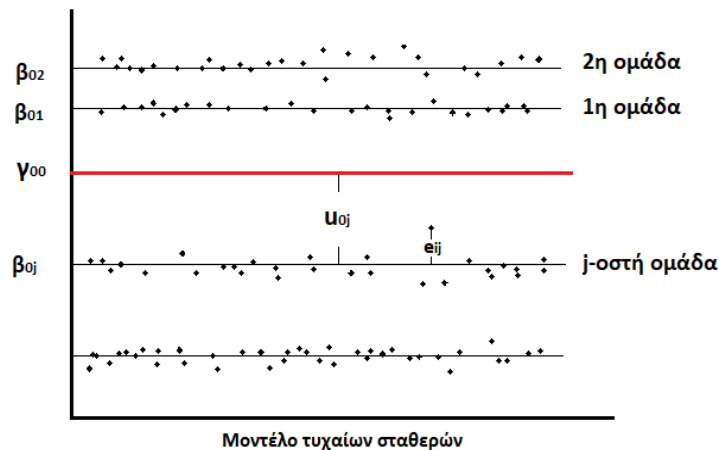
Απορρίπτοντας τη μηδενική υπόθεση, υπονοείται ότι η ομάδα που ανήκει κάποιος επηρεάζει την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής. Επιπλέον, θεωρείται ότι η διασπορά των u_{0j} και η διασπορά των e_{ij} είναι μεγέθη ασυσχέτιστα.

Το μηδενικό μοντέλο παρόλο που δεν παρέχει πληροφορία σχετικά με την επίδραση κάποιας ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη, είναι πολύ σημαντικό διότι χρησιμοποιείται για να διερευνηθεί πως η διασπορά της εξαρτημένης μεταβλητής Y κατανέμεται μεταξύ της διασποράς που υπάρχει μεταξύ των ατόμων (σ_e^2) και της διασποράς που υπάρχει μεταξύ των ομάδων ($\sigma_{u_0}^2$), καθώς η διασπορά της εξαρτημένης μεταβλητής υπολογίζεται από το άθροισμά των διασπορών αυτών.

Γράφοντας το μοντέλο στη συγχωνευμένη του μορφή, φαίνεται ότι αποτελείται από ένα σταθερό μέρος (γ_{00}) και από ένα τυχαίο μέρος ($u_{0j} + e_{ij}$).

Το μοντέλο αυτό ονομάζεται **μοντέλο τυχαίων σταθερών**, λόγω της ετερογένειας που παρουσιάζεται στους σταθερούς όρους μεταξύ των ομάδων.

Μια σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου τυχαίων σταθερών είναι το Σχήμα 1.2.1 με την κάθε ευθεία να έχει μηδενική κλίση και να αντιστοιχεί σε κάθε ομάδα (όπως υποδεικνύεται από τον δείκτη j).



Σχήμα 1.2.1

Συντελεστής Ενδοταξικής Συσχέτισης (Intraclass Correlation Coefficient - ICC)

Η διασπορά μεταξύ των ατόμων μιας ομάδας σ_{ε}^2 και η διασπορά μεταξύ των ομάδων $\sigma_{u_0}^2$ δεν χρησιμεύουν μόνο στον υπολογισμό της διασποράς της εξαρτημένης μεταβλητής. Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης ρ_I είναι ένα μέτρο υπολογισμού της συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ των ομάδων, δηλαδή ένα μέτρο υπολογισμού της μεταβλητότητας που υπάρχει ανάμεσα στις παρατηρήσεις κάθε ομάδας.

Η βασική ιδέα του συντελεστή ενδοταξικής συσχέτισης (19) είναι να συγκρίνει τη μεταβλητότητα που υπάρχει στις μετρήσεις μεταξύ των ατόμων μέσα στην ίδια ομάδα (π.χ. κατά πόσο διαφέρουν τα επίπεδα χοληστερόλης στα άτομα του ίδιου νοσοκομείου), με τη μεταβλητότητα που υπάρχει μεταξύ ομάδων ίδιων μετρήσεων (π.χ. πόσο διαφέρουν τα επίπεδα χοληστερόλης κατά μέσο όρο σε ασθενείς διαφορετικών νοσοκομείων). Εναλλακτικά θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η συσχέτιση που υπάρχει για την εξαρτημένη μεταβλητή, μεταξύ δύο τυχαία επιλεγμένων ατόμων μιας ομάδας.

Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης δίνεται από τον τύπο:

$$\rho_I = \frac{\sigma_{u_0}^2}{\sigma_{u_0}^2 + \sigma_{\varepsilon}^2}$$

Οι τιμές που παίρνει κυμαίνονται από το 0 έως το 1, με το 0 (ουσιαστικά όταν $\sigma_{u_0}^2 = 0$) να υποδηλώνει την απουσία μεταβλητότητας μεταξύ των ομάδων και το 1 (όταν $\sigma_{u_0}^2 = \sigma_{u_0}^2 + \sigma_{\varepsilon}^2$ ή ισοδύναμα $\sigma_{\varepsilon}^2 = 0$) να υποδηλώνει απουσία μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρήσεων της ίδιας ομάδας, όμως παρουσία μεταβλητότητας μεταξύ των ομάδων. Όσο πιο κοντά στο 1 βρίσκεται ο ICC, τόσο πιο χρήσιμο είναι το πολυεπίπεδο μοντέλο.

Αντιθέτως, εάν ο ICC τείνει να είναι 0, αυτό υποδεικνύει ότι η ομαδοποίηση δε φαίνεται να επηρεάζει τις παρατηρήσεις, άρα δεν είναι η καλύτερη δυνατή η προσαρμογή τέτοιου είδους μοντέλου στα δεδομένα. Συγκεκριμένα, τιμές μικρότερες του 0.5 υποδηλώνουν την απουσία χρησιμότητας του πολυεπίπεδου μοντέλου, τιμές μεταξύ 0.5 και 0.75 μέτρια χρησιμότητα, ενώ τιμές μεταξύ 0.75 και 0.9 ή και μεγαλύτερες του 0.90 υποδεικνύουν ότι η προσαρμογή πολυεπίπεδου μοντέλου είναι απαραίτητη (19).

Μοντέλο τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο πρώτο επίπεδο

Μοντέλο τυχαίων σταθερών έχουμε και στην παρακάτω περίπτωση (Μοντέλο 1.2.1.2) όπου εισάγεται στο μοντέλο μία επεξηγηματική μεταβλητή, της οποίας ο συντελεστής παλινδρόμησης είναι ίδιος για κάθε ομάδα, δηλαδή είναι ίδια η κλίση της ευθείας παλινδρόμησης κάθε ομάδας. Όπως και πριν (Μοντέλο 1.2.1.1), η ετερογένεια συνεχίζει να υφίστανται ανάμεσα στους σταθερούς όρους των ομάδων, ενώ είναι σταθερή η επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής X στην εξαρτημένη Y , ανεξαρτήτως ομαδοποίησης.

Μοντέλο 1.2.1.2

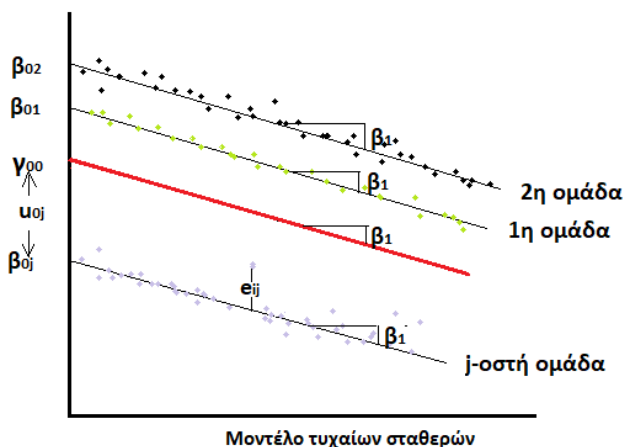
$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 \cdot X_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$.

Η αλληλουχία που δημιουργείται εάν συγχωνευτούν σε ένα μοντέλο, τα μοντέλα των επιπέδων 1 και 2 είναι $Y_{ij} = \gamma_{00} + u_{0j} + \beta_1 \cdot X_{ij} + e_{ij}$, η οποία επίσης αποτελείται από ένα σταθερό μέρος, το $\gamma_{00} + \beta_1 \cdot X_{ij}$ και από ένα τυχαίο μέρος, το $u_{0j} + e_{ij}$.

Η γραφική αναπαράσταση αυτού του μοντέλου είναι η παρακάτω:



Σχήμα 1.2.2

Μοντέλο τυχαίων κλίσεων

Το μοντέλο τυχαίων κλίσεων αφορά την παρακάτω περίπτωση όπου ο σταθερός όρος δε μεταβάλλεται μεταξύ των ομάδων, ενώ εισάγεται στο μοντέλο μία επεξηγηματική μεταβλητή, έστω X , η οποία ωστόσο διαφοροποιείται ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκει κανείς. Υπάρχει δηλαδή μη σταθερή επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής X στην εξαρτημένη Y .

Μοντέλο 1.2.1.3

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

όπου $u_{1j} \sim N(0, \sigma_{u_1}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$.

Τα παραπάνω μοντέλα συνοψίζονται από το εξής μοντέλο:

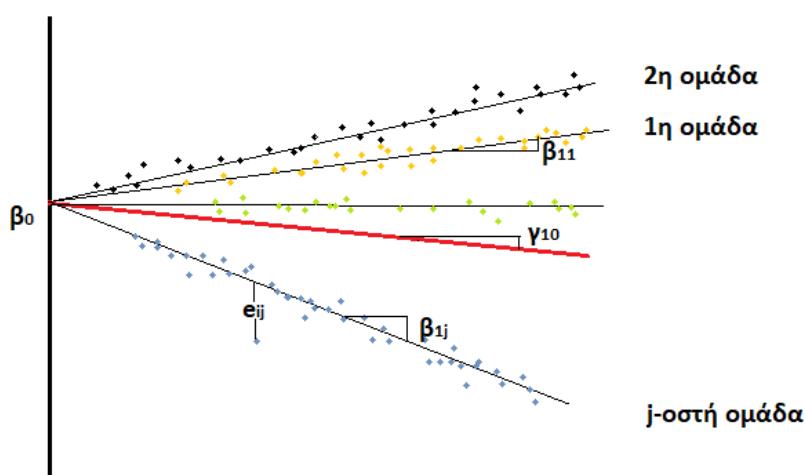
$$Y_{ij} = \beta_0 + (\gamma_{10} + u_{1j}) \cdot X_{ij} + e_{ij}$$

ή ισοδύναμα,

$$Y_{ij} = \beta_0 + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij},$$

με τον όρο $\beta_0 + \gamma_{10} \cdot X_{ij}$ να αποτελεί το σταθερό μέρος, ενώ τον όρο $u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$ να αποτελεί το τυχαίο μέρος.

Μια γραφική απεικόνιση του μοντέλου τυχαίων κλίσεων θα ήταν η εξής:



Μοντέλο τυχαίων κλίσεων

Σχήμα 1.2.3

Μοντέλο τυχαίων κλίσεων και τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο πρώτο επίπεδο

Υπάρχει περίπτωση η επεξηγηματική μεταβλητή X που θα εισαχθεί στο μοντέλο να εμφανίζει ετερογένεια μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Τότε, ο συντελεστής της παραμέτρου αυτής μοντελοποιείται ως το άθροισμα ενός σταθερού και ενός τυχαίου μέρους. Το μοντέλο αυτό ονομάζεται μοντέλο τυχαίων σταθερών-τυχαίων κλίσεων, αφού όπως φαίνεται και από τη μορφή του εκτός από τον σταθερό όρο, πλέον διαφοροποιείται και η κλίση ανά ομάδα j .

Μοντέλο 1.2.1.4

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

Εφόσον υπάρχει ετερογένεια ανά ομάδα j τόσο μεταξύ των σταθερών όρων, όσο και των κλίσεων, πραγματοποιείται επίσης μοντελοποίηση των β_{0j}, β_{1j} ως:

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j}$$

και $\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j}$ (Επίπεδο 2)

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j}$$

$$\text{Όπου } e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2) \text{ και } \begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{u_0}^2 & \sigma_{01} \\ \sigma_{10} & \sigma_{u_1}^2 \end{pmatrix} \right).$$

Τα παραπάνω μοντέλα μπορούν να συγχωνευτούν σε ένα μοντέλο με την εξής μορφή:

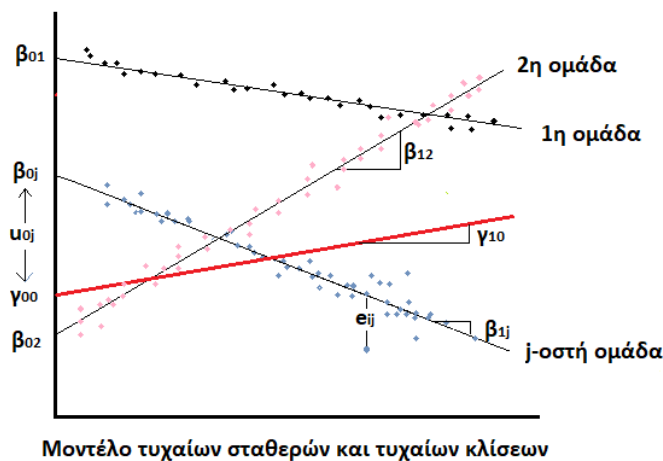
$$Y_{ij} = \gamma_{00} + u_{0j} + (\gamma_{10} + u_{1j}) \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

ή ισοδύναμα

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

με τον όρο $\gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij}$ να αποτελεί το σταθερό μέρος, ενώ τον όρο $u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$ να αποτελεί το τυχαίο μέρος.

Το μοντέλο τυχαίων σταθερών και τυχαίων κλίσεων θα μπορούσε να αναπαρασταθεί γραφικά ως εξής:



Σχήμα 1.2.4

Μοντέλο τυχαίων σταθερών με μία επεξηγηματική μεταβλητή στο δεύτερο επίπεδο

Υπάρχει ωστόσο και η περίπτωση όπου εισάγεται στο μοντέλο μία επεξηγηματική μεταβλητή η οποία αφορά το δεύτερο επίπεδο. Στο παράδειγμα 1.1 όπου μελετώνται τα επίπεδα χοληστερόλης σε ασθενείς διαφόρων νοσοκομείων της χώρας, οι ασθενείς είναι εμφωλευμένοι στα νοσοκομεία. Έστω ότι υπάρχει υποψία ότι το είδος του νοσοκομείου πιθανόν να επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης των ασθενών του (για παράδειγμα, σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο πιθανόν να νοσηλεύονται οι πιο “βαριές” περιπτώσεις απ’ ότι σε ένα κέντρο υγείας). Για να διερευνηθεί αυτό, εισάγεται στο μοντέλο μια μεταβλητή που αφορά στο αν το νοσοκομείο είναι κέντρο υγείας ή πανεπιστημιακό. Η μεταβλητή αυτή αφορά προφανώς τα νοσοκομεία (επίπεδο 2) και όχι τους ασθενείς (επίπεδο 1). Ένα τέτοιο μοντέλο θα είναι της μορφής:

Μοντέλο 1.2.1.5

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$.

Η μεταβλητή Z_j είναι μια δίτιμη μεταβλητή που αφορά το είδος του νοσοκομείου (κέντρο υγείας ή πανεπιστημιακό).

Μοντέλο τυχαίων σταθερών και κλίσεων με επεξηγηματικές μεταβλητές στο πρώτο και δεύτερο επίπεδο

Στο μοντέλο 1.2.1.4, δηλαδή στο μοντέλο τυχαίων σταθερών και τυχαίων κλίσεων :

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

η εξαρτημένη μεταβλητή Y_{ij} είναι μία συνάρτηση της ανεξάρτητης μεταβλητής X_{ij} καθώς επίσης και των τυχαίων καταλοίπων e_{ij} του πρώτου επιπέδου και των τυχαίων καταλοίπων u_{0j} και u_{1j} του δεύτερου επιπέδου.

Έστω ότι στο μοντέλο αυτό (1.2.1.4) προστείνονται επεξηγηματικές μεταβλητές τόσο στο πρώτο επίπεδο (X_{ij}) όσο και στο δεύτερο επίπεδο (Z_j). Για να γίνει αυτό κατανοητό, θεωρούμε το παρακάτω παράδειγμα.

Παράδειγμα 1.2.1.6

Εάν μελετώνται τα επίπεδα χοληστερόλης των ασθενών (πρώτο επίπεδο) που νοσηλεύονται σε διάφορα νοσοκομεία (δεύτερο επίπεδο), η ηλικία (X_{ij}) είναι μία μεταβλητή που αφορά τους ασθενείς, δηλαδή το πρώτο επίπεδο του μοντέλου, ενώ για παράδειγμα ο τύπος του νοσοκομείου (κέντρο υγείας ή πανεπιστημιακό νοσοκομείο) (Z_j), είναι μια μεταβλητή που αφορά τα νοσοκομεία, δηλαδή το δεύτερο επίπεδο του μοντέλου.

Το μοντέλο αυτό θα αποτελείται από δύο επιμέρους τμήματα, ένα τμήμα που θα εξηγεί την σχέση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών (X_{ij}) και των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα και ένα τμήμα που θα περιγράφει τους συντελεστές του πρώτου επιπέδου ως συνάρτηση της μεταβλητής που αφορά το δεύτερο επίπεδο, δηλαδή το είδος του νοσοκομείου (Z_j).

Συνεπώς, το μοντέλο με το οποίο εκφράζονται τα παραπάνω είναι το εξής:

Μοντέλο 1.2.1.6

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + u_{0j}$$

και (Επίπεδο 2)

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11} \cdot Z_j + u_{1j}$$

Όπου $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$ και $\begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{u_0}^2 & \sigma_{01} \\ \sigma_{10} & \sigma_{u_1}^2 \end{pmatrix}\right)$.

Τα παραπάνω μοντέλα μπορούν να συγχωνευτούν σε ένα μοντέλο με την εξής μορφή:

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + u_{0j} + (\gamma_{10} + \gamma_{11} \cdot Z_j + u_{1j}) \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

ή ισοδύναμα

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + \gamma_{11} \cdot Z_j \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$$

Αυτό είναι ένα παράδειγμα **μοντέλου τυχαίων σταθερών και τυχαίων κλίσεων**.

Ανασκόπηση τριεπίπεδου μοντέλου παλινδρόμησης

Θα μπορούσε το μοντέλο να γίνει ακόμη πιο περίπλοκο στην περίπτωση όπου εκτός από τους ασθενείς οι οποίοι είναι εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία, τα νοσοκομεία να είναι και αυτά με τη σειρά τους εμφωλευμένα σε υγειονομικές περιφέρειες της χώρας και έτσι να δημιουργηθεί μία δομή τριών επιπέδων.

Μέχρι στιγμής την εξαρτημένη μεταβλητή Y ακολουθούσαν δύο δείκτες, ο i και ο j , με το δείκτη « i » να δηλώνει τον ασθενή (επίπεδο 1) και το δείκτη « j » να υποδηλώνει το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύεται ο ασθενής (επίπεδο 2). Συνεπώς, εφόσον η δομή τώρα γίνεται 3-επίπεδη, έρχεται ένας ακόμη δείκτης να προστεθεί, έστω « k », ο οποίος υποδηλώνει τις υγειονομικές περιφέρειες στις οποίες ανήκουν με τη σειρά τους τα νοσοκομεία. Άρα, η εξαρτημένη μεταβλητή Y παίρνει τη μορφή Y_{ijk} .

Αρχικά θα πρέπει να ελεγχθεί εάν οι κλίσεις και οι σταθεροί όροι είναι τυχαίοι στα μοντέλα των επιπέδων 1, 2 και 3. Με την υπόθεση ότι είναι τυχαίοι και στα τρία επίπεδα και έστω ότι εισάγεται μία επεξηγηματική μεταβλητή που αφορά το 1^ο επίπεδο του μοντέλου (π.χ. η ηλικία των ασθενών που νοσηλεύονται), θα πάρει την εξής μορφή το μοντέλο:

Μοντέλο 1.2.1.7

$$Y_{ijk} = \beta_{0jk} + \beta_{1jk} \cdot X_{ijk} + e_{ijk} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0jk} = \gamma_{00k} + u_{0jk} \quad \text{και} \quad \beta_{1jk} = \gamma_{10k} + u_{1jk} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

$$\gamma_{00k} = \delta_{000} + v_{00k} \quad \text{και} \quad \gamma_{10k} = \delta_{100} + v_{10k} \quad (\text{Επίπεδο 3})$$

Γράφοντας τα μοντέλα των επιπέδων 2 και 3 ως μία αλληλουχία, προκύπτει η παρακάτω μορφή:

$$\beta_{0jk} = \delta_{000} + v_{00k} + u_{0jk}$$

$$\beta_{1jk} = \delta_{100} + v_{10k} + u_{1jk}$$

Συγχωνεύοντας τις αλληλουχίες των μοντέλων των επιπέδων 1, 2 και 3 σε μία, προκύπτει το πλήρες 3-επίπεδο μοντέλο που είναι το παρακάτω:

$$Y_{ijk} = \delta_{000} + v_{00k} + u_{0jk} + (\delta_{100} + v_{10k} + u_{1jk}) \cdot X_{ijk} + e_{ijk} ,$$

ή ισοδύναμα

$$Y_{ijk} = \delta_{000} + \delta_{100} \cdot X_{ijk} + u_{0jk} + v_{00k} + u_{1jk} \cdot X_{ijk} + v_{10k} \cdot X_{ijk} + e_{ijk} ,$$

με τον όρο $\delta_{000} + \delta_{100} \cdot X_{ijk}$ να αποτελεί το σταθερό μέρος, ενώ τον όρο $u_{0jk} + v_{00k} + u_{1jk} \cdot X_{ijk} + v_{10k} \cdot X_{ijk} + e_{ijk}$ να αποτελεί το τυχαίο μέρος.

Το μοντέλο αυτό εκφράζει τα επίπεδα χοληστερόλης που μετρώνται στους νοσηλευόμενους ασθενείς, ως συνάρτηση σταθερών και τυχαίων συνιστωσών που αφορούν το νοσοκομείο στο οποίο νοσηλεύονται ($\gamma_{00k}, \gamma_{10k}, u_{0jk}, u_{1jk}$), την υγειονομική περιφέρεια στην οποία ανήκει το νοσοκομείο ($\delta_{000}, \delta_{100}, v_{00k}, v_{10k}$), την ηλικία τους (X_{ijk}), καθώς και τυχαίων καταλοίπων που αφορούν καθαρά τους ίδιους τους ασθενείς (e_{ijk}).

Φυσικά, είναι δυνατό και στα επίπεδο 3 να προστεθούν επεξηγηματικές μεταβλητές, όπως προηγουμένως στο 2-επίπεδο μοντέλο. Είναι φανερό ότι δομές πολύ περισσότερων επιπέδων είναι πιθανό να εμφανιστούν σε διάφορα προβλήματα, ωστόσο η μορφή του γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκη.

1.3 Πολυεπίπεδο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με δυαδική μεταβλητή απόκρισης

1.3.1 Κλασικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στην περίπτωση δίτιμης εξαρτημένης μεταβλητής

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως στην περίπτωση όπου η εξαρτημένη μεταβλητή είναι δυαδική (π.χ. μεταβλητή Y που αφορά το αν οι ασθενείς έλαβαν ή όχι αντιβιοτικά φάρμακα στη διάρκεια της νοσηλείας τους) είναι η λογιστική παλινδρόμηση. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης έχει τύπο:

$$\log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X \quad (1.3.1.1)$$

Εδώ, η μεταβλητή Y είναι η μεταβλητή ενδιαφέροντος-εξαρτημένη μεταβλητή, η οποία παίρνει δύο τιμές, έστω 0 ή 1 και το 1 είναι τυπικά το ενδεχόμενο ενδιαφέροντος, ενώ η κωδικοποίηση 0 θεωρείται κατηγορία αναφοράς της μεταβλητής αυτής. Μέσα στο λογάριθμο εμφανίζεται το πηλίκο $\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}$, το οποίο μεταφράζεται ως “τα odds του ενδεχομένου $Y=1$ ” και είναι ουσιαστικά το πηλίκο δύο συμπληρωματικών πιθανοτήτων, με τον αριθμητή να αφορά την πιθανότητα του ενδεχομένου $Y=1$, ενώ τον παρονομαστή την πιθανότητα του ενδεχομένου $Y=0$, η οποία είναι συμπληρωματική της προηγούμενης, γι’ αυτό ισούται με $1 - P(Y=1)$.

Η εξαρτημένη αυτή μεταβλητή, συνδέεται με μία ανεξάρτητη μεταβλητή X μέσω της κλίσης β_0 και του σταθερού όρου β_1 . Η δεξιά πλευρά του μοντέλου 1.3.1.1 είναι ουσιαστικά ταυτόσημη με αυτό που εμφανίζεται στο κλασικό μοντέλο γραμμική παλινδρόμησης. Το αριστερό μέρος του μοντέλου είναι γνωστό και ως “logit” και αλλάζει αρκετά σε σχέση με ότι εμφανιζόταν στο γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης, γι’ αυτό πλέον αλλάζουν και οι ερμηνείες των συντελεστών του μοντέλου. Έστω το παρακάτω παράδειγμα:

Παράδειγμα 1.3.1

Για ασθενείς που νοσηλεύονται στην παθολογική κλινική διαφόρων νοσοκομείων της χώρας, καταγράφεται το αν αυτοί έλαβαν ή όχι αντιβιοτικά φάρμακα, το αν έχουν ή όχι ενδοноσοκομειακή λοίμωξη, καθώς και η ηλικία αυτών. Η κωδικοποίηση των μεταβλητών είναι:

$$Y = \begin{cases} 1, & \text{εάν ο ασθενής έλαβε αντιβιοτικά στη διάρκεια της νοσηλείας του} \\ 0, & \text{εάν ο ασθενής δεν έλαβε αντιβιοτικά στη διάρκεια της νοσηλείας του} \end{cases}$$

$$X = \begin{cases} 1, & \text{εάν ο ασθενής εμφάνισε λοίμωξη στη διάρκεια της νοσηλείας του} \\ 0, & \text{εάν ο ασθενής δεν εμφάνισε λοίμωξη στη διάρκεια της νοσηλείας του} \end{cases}$$

$Z = \text{ηλικία (συνεχής μεταβλητή)}$

Στην περίπτωση όπου η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι η ηλικία, ένα μοντέλο θα ήταν το εξής:

$$\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών}}) = \log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Z \quad (1.3.1.2)$$

Το β_0 παριστάνει τα \log) για ασθενείς ηλικίας $Z=0$ ετών.

Η ερμηνεία του β_1 είναι λίγο πιο περίπλοκη. Το μοντέλο για ένα έτος αύξησης της ηλικίας είναι:

$$\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|ηλικία+1}}) = \log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot (Z+1) =$$

$$\Leftrightarrow \log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|ηλικία+1}}) = (\beta_0 + \beta_1) + \beta_1 \cdot Z \quad (1.3.1.3)$$

Συνεπώς, ισχύει ότι:

$$\frac{\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|ηλικία+1}}}{\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|ηλικία}}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 + \beta_1 \cdot Z}}{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot Z}} = \frac{e^{\beta_0} \cdot e^{\beta_1} \cdot e^{\beta_1 \cdot Z}}{e^{\beta_0} \cdot e^{\beta_1 \cdot Z}} = e^{\beta_1}$$

Ο όρος e^{β_1} ερμηνεύεται ως εξής :

“ένα έτος αύξησης στην ηλικία αυξάνει ή μειώνει (ανάλογα με το πρόσημο του β_1) τα odds χρήσης αντιβιοτικών κατά e^{β_1} μονάδες”, ή εναλλακτικά, “το odds ratio χρήσης αντιβιοτικών για ένα έτος αύξησης της ηλικίας είναι e^{β_1} ”, όπου ο όρος “**odds ratio**” αναφέρεται στο πηλίκο-λόγο των odds.

Σημειώνεται ότι το “log” που εμφανίζεται στη λογιστική παλινδρόμηση, είναι στην ουσία ο φυσικός ή νεπέριος λογάριθμος, δηλαδή “ln” και όχι ο δεκαδικός λογάριθμος “log₁₀”. Άρα, το β_1 είναι ο φυσικός ή νεπέριος λογάριθμος αυτού του odds ratio.

Στην περίπτωση όπου η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι η παρουσία ή απουσία ενδονοσοκομειακής λοίμωξης (X), το μοντέλο θα ήταν το εξής:

$$\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών}}) = \log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X \quad (1.3.1.4)$$

Το οποίο, στην περίπτωση παρουσίας ενδονοσοκομειακής λοίμωξης ($X=1$) παίρνει τη μορφή:

$$\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|παρουσία λοίμωξης}}) = \log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 \quad (1.3.1.5)$$

ενώ σε περίπτωση απουσίας λοίμωξης ($X=0$) παίρνει τη μορφή:

$$\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|απουσία λοίμωξης}}) = \log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \beta_0 \quad (1.3.1.6)$$

Όσον αφορά τις ερμηνείες των συντελεστών, το β_0 αναφέρεται στα $\log(\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών}})$ για ασθενείς που δεν έχουν ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ($X=0$), όπως προκύπτει από το μοντέλο 1.3.1.6, ενώ η ερμηνεία του β_1 και πάλι είναι πιο περίπλοκη.

Ισχύει ότι:

$$\frac{\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|παρουσία λοίμωξης}}}{\text{odds}_{\text{χρήσης αντιβιοτικών|απουσία λοίμωξης}}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1}}{e^{\beta_0}} = \frac{e^{\beta_0} \cdot e^{\beta_1}}{e^{\beta_0}} = e^{\beta_1}$$

συνεπώς, το e^{β_1} ερμηνεύεται ως εξής :

“Οι ασθενείς που έχουν τη λοίμωξη ($X=1$) έχουν αυξημένα ή μειωμένα odds χρήσης αντιβιοτικών (ανάλογα με το πρόσημο του β_1) κατά e^{β_1} μονάδες σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν την λοίμωξη ($X=0$)”. Δηλαδή, στην περίπτωση όπου η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι κατηγορική, ουσιαστικά συγκρίνεται κάθε κατηγορία της μεταβλητής (εδώ υπάρχει μόνο η $X=1$ κατηγορία που αφορά την παρουσία της λοίμωξης) με την κατηγορία αναφοράς (εδώ ως κατηγορία αναφοράς για τη μεταβλητή X λαμβάνεται η μικρότερη τιμή της, δηλαδή $X=0$, άρα το να μην έχει κάποιος τη λοίμωξη).

Και πάλι, το e^{β_1} μπορεί να ερμηνευθεί ως το “odds ratio χρήσης αντιβιοτικών για τα άτομα που έχουν τη λοίμωξη σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν τη λοίμωξη”. Άρα, το β_1 είναι ο φυσικός ή νεπέριος λογάριθμος αυτού του odds ratio.

1.3.2 Πολυεπίπεδο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στην περίπτωση δίτιμης εξαρτημένης μεταβλητής

Στην προηγούμενη ενότητα έγινε μια σύντομη αναφορά στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, το οποίο είναι πολύ χρήσιμο σε περίπτωση δίτιμης μεταβλητής απόκρισης. Στην περίπτωση ωστόσο που τα δεδομένα εμφανίζουν μια εμφωλευμένη δομή, όπως και στην περίπτωση της γραμμικής παλινδρόμησης, το κλασικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης δεν θα είναι κατάλληλο να ερμηνεύσει πιθανές σχέσεις που υπάρχουν, γι' αυτό χρειάζεται η προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης.

Για το Παράδειγμα 1.3.1, το οποίο αφορούσε δεδομένα ασθενών που νοσηλεύονται στην παθολογική κλινική διάφορων νοσοκομείων της χώρας όπως το αν αυτοί έλαβαν ή όχι αντιβιοτικά φάρμακα, το αν έχουν ή όχι ενδονοσοκομειακή λοίμωξη, καθώς και την ηλικία τους, δεν είναι κατάλληλη η επιλογή ενός κλασικού μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης, καθώς δε λαμβάνει υπόψη την εμφωλευμένη δομή των δεδομένων (ασθενείς εμφωλευμένοι σε νοσοκομεία) και την έλλειψη ανεξαρτησίας μεταξύ των παρατηρήσεων.

Για να γίνει απόλυτα κατανοητός ο όρος “ανεξαρτησία”, που φαίνεται να υπάρχει στην περίπτωση εμφωλευμένων δομών, πρέπει να τονιστεί ότι εφόσον έχει προηγηθεί η επιλογή των νοσοκομείων της χώρας από τα οποία στη συνέχεια επιλέγονται ασθενείς τους, είναι γνωστό εξ' αρχής το “κοινό” που έχουν μεταξύ τους οι ασθενείς (νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο). Γι' αυτό υπάρχει εξάρτηση μεταξύ των παρατηρήσεων και χρειάζεται να προσαρμοστεί ένα πολυεπίπεδο μοντέλο.

Οι τρεις τύποι πολυεπίπεδων μοντέλων (τυχαίων σταθερών, τυχαίων κλίσεων, τυχαίων σταθερών-κλίσεων) γενικεύονται οποιοδήποτε κι αν είναι το είδος της εξαρτημένης μεταβλητής. Για παράδειγμα, αν η μεταβλητή ενδιαφέροντος είναι δίτιμη και η δομή των δεδομένων εμφανίζει ιεραρχία, τότε υπάρχει αντίστοιχα η πολυεπίπεδη λογιστική παλινδρόμηση, εάν πρόκειται για δεδομένα συχνοτήτων, π.χ. ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων, τότε υπάρχει αντίστοιχα η πολυεπίπεδη Poisson παλινδρόμηση. Το μόνο που αλλάζει στα προηγούμενα μοντέλα, είναι το αριστερό μέρος της εξίσωσης. Για παράδειγμα, στην πολυεπίπεδη λογιστική παλινδρόμηση περιλαμβάνεται ο λογάριθμος του λόγου πιθανοφανειών. Μια σύντομη αναφορά τέτοιου είδους μοντέλων γίνεται στη συνέχεια.

Μηδενικό μοντέλο τυχαίων σταθερών

Όπως και στην περίπτωση πολυεπίπεδου γραμμικού μοντέλου, το απλούστερο δυνατό μοντέλο είναι το μηδενικό ή «κενό», δηλαδή το μοντέλο απουσία προγνωστικών παραγόντων, στο οποίο εάν θεωρήσουμε ότι υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των σταθερών όρων των ομάδων, θα έχει τη μορφή:

Μοντέλο 1.3.1.7

$$\log\left(\frac{P(Y_{ij}=1)}{1-P(Y_{ij}=1)}\right) = \beta_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$.

Γράφοντας τα μοντέλα των επιπέδων 1 και 2 ως μία αλληλουχία προκύπτει το εξής μοντέλο:

$$\log\left(\frac{P(Y_{ij} = 1)}{1 - P(Y_{ij} = 1)}\right) = \gamma_{00} + u_{0j}$$

Όπως αλλάζει μορφή που παίρνει το μοντέλο όταν αλλάζει το είδος της μεταβλητής ενδιαφέροντος, έτσι αλλάζει και ο τύπος υπολογισμού του συντελεστή ενδοταξικής συσχέτισης. Επειδή στα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης δεν περιέχονται κατάλοιπα στο πρώτο επίπεδο (όπως ήταν τα κατάλοιπα e_{ij} του πρώτου επιπέδου στο πολυεπίπεδο γραμμικό μοντέλο) ο τύπος υπολογισμού του ICC εμφανίζεται λίγο διαφοροποιημένος από τον τύπο που είχε σημειωθεί στην ενότητα 1.2.1, συγκεκριμένα είναι (14):

$$p_I = \frac{\sigma_{u_0}^2}{\sigma_{u_0}^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$

Το $\frac{\pi^2}{3} \simeq 3.29$ παριστάνει την υποτιθέμενη μεταβλητότητα του πρώτου επιπέδου, μιας που στο επίπεδο αυτό δεν υπάρχει ο όρος καταλοίπων (14). Ο συντελεστής ICC ποσοτικοποιεί το βαθμό της ομοιογένειας που έχει η μεταβλητή απόκρισης εντός των ομάδων.

Οι τιμές του κυμαίνονται από 0 έως 1. Στην περίπτωση όπου ICC=0, αυτό υποδηλώνει ότι οι παρατηρήσεις δεν επηρεάζονται από την ομαδοποίηση. Στο παράδειγμα 1.3.1 όπου η μεταβλητή ενδιαφέροντος είναι η λήψη, ή μη, αντιβιοτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, το επίπεδο 1 είναι οι ασθενείς και το επίπεδο 2 είναι τα νοσοκομεία, τιμή του ICC ίση με 0 θα σήμαινε ότι η πιθανότητα κάποιος ασθενής να λαμβάνει αντιβιοτικά φάρμακα, δε διαφέρει από το ένα νοσοκομείο στο άλλο, δηλαδή ασθενείς διαφορετικών νοσοκομείων έχουν την ίδια πιθανότητα να λάβουν αντιβιοτικά φάρμακα στη διάρκεια της νοσηλείας τους. Άρα, δεν υπάρχει διακύμανση στις παρατηρήσεις της εξαρτημένης μεταβλητής μεταξύ των νοσοκομείων (between-groups variation), δηλαδή τα νοσοκομεία είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους.

Στην ουσία, όταν η τιμή του ICC είναι 0 ή πολύ κοντά στο 0, τότε πρέπει να εξεταστεί και το ενδεχόμενο προσαρμογής του κλασικού μοντέλου παλινδρόμησης (γραμμική, λογιστικής κλπ), ή αφαίρεση επιπέδου από την ιεραρχική δομή, συγκεκριμένα, του επιπέδου εκείνου του οποίου οι παρατηρήσεις προκύπτουν ανεξάρτητες. Από την άλλη πλευρά, ICC που τείνει στο 1, υποδηλώνει ότι υπάρχει διακύμανση των παρατηρήσεων μόνο μεταξύ των ομάδων και όχι μεταξύ των παρατηρήσεων εντός της κάθε ομάδας. Άρα, ασθενείς του ίδιου νοσοκομείου είτε λαμβάνουν όλοι αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, είτε δε λαμβάνει κανείς. Έστω ότι προκύπτει τιμή ICC=0.28. Η τιμή

αυτή υποδηλώνει ότι το 28% της μεταβλητότητας των παρατηρήσεων εξηγείται από τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των ομάδων, ή ισοδύναμα, το 72% της μεταβλητότητας των παρατηρήσεων εξηγείται από τη διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των παρατηρήσεων εντός των ομάδων. Ο παραπάνω τύπος αφορά εκτός των άλλων ένα 2-επίπεδο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Στην περίπτωση ιεραρχικής δομής τριών επιπέδων, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση που εκτός από τους ασθενείς οι οποίοι είναι εμφωλευμένοι στα νοσοκομεία, και τα νοσοκομεία με τη σειρά τους είναι εμφωλευμένα σε υγειονομικές περιφέρειες, μπορούν να υπολογιστούν, περισσότεροι από έναν, ενδοταξικοί συντελεστές συσχέτισης. Συγκεκριμένα, το μηδενικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης τριών επιπέδων είναι:

$$\log\left(\frac{P(Y_{ijk}=1)}{1-P(Y_{ijk}=1)}\right) = \beta_{0jk} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0jk} = \gamma_{00k} + u_{0jk} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

$$\gamma_{00k} = \delta_{000} + v_{00k} \quad (\text{Επίπεδο 3})$$

Η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων δύο τυχαίων ασθενών που νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο είναι:

$$\text{ICC(Νοσοκομείου)} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_v^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$

Δεδομένου ότι ασθενείς που νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο προφανώς είναι αδύνατο να βρίσκονται σε διαφορετικές υγειονομικές περιφέρειες, η τιμή ICC(Νοσοκομείου), χρησιμεύει μόνο ως μέτρο σύγκρισης της ομοιότητας που εμφανίζουν οι παρατηρήσεις διαφορετικών νοσοκομείων της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας.

Η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων δύο τυχαίων ασθενών που νοσηλεύονται στην ίδια υγειονομική περιφέρεια (δηλαδή νοσηλεύονται σε νοσοκομεία της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας) είναι:

$$\text{ICC(Υγειονομικής Περιφέρειας)} = \frac{\sigma_v^2}{\sigma_u^2 + \sigma_v^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$

Η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων δύο τυχαίων ασθενών που νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο και στην ίδια υγειονομική περιφέρεια είναι:

$$\text{ICC(Νοσοκομείου-Υγειονομικής Περιφέρειας)} = \frac{\sigma_u^2 + \sigma_v^2}{\sigma_u^2 + \sigma_v^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$

Υποθέσεις (πολυεπίπεδου) μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης (42)

Σε αντίθεση με τα μοντέλα γραμμικής απλής ή πολυεπίπεδης παλινδρόμησης, τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (κλασικά ή πολυεπίπεδα) δεν έχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις. Στη λογιστική παλινδρόμηση δεν απαιτείται γραμμική σχέση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και των ανεξάρτητων μεταβλητών. Επιπλέον, οι όροι των σφαλμάτων δεν χρειάζεται να ακολουθούν την κανονική κατανομή όπως ίσχυε στην γραμμική παλινδρόμηση.

Υπάρχουν ορισμένες υποθέσεις που πρέπει να ικανοποιούνται. Καταρχάς, πρέπει να υπάρχει είτε καθόλου, είτε ελάχιστη πολυσυγγραμμικότητα μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών, δηλαδή δεν

πρέπει να υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ αυτών. Επιπροσθέτως, η λογιστική παλινδρόμηση υποθέτει γραμμική σχέση μεταξύ των log odds και των ανεξάρτητων μεταβλητών

Πρέπει ακόμη να επισημανθούν οι απαιτήσεις σε μέγεθος δείγματος που αφορούν τη λογιστική παλινδρόμηση. Σε γενικές γραμμές, απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος, συγκεκριμένα για κάθε μία ανεξάρτητη μεταβλητή που θα εισάγεται στο μοντέλο, πρέπει να εμφανίζονται τουλάχιστον 10 περιστατικά για τη λιγότερο συχνή από τις δύο εκβάσεις της εξαρτημένης μεταβλητής. Για παράδειγμα, η εισαγωγή 5 ανεξάρτητων μεταβλητών σε μοντέλο όπου η συχνότητα εμφάνισης της λιγότερο συχνής έκβασης της ανεξάρτητης μεταβλητής είναι 10%, απαιτεί μέγεθος δείγματος τουλάχιστον $\frac{10 \cdot 5}{0.10} = 500$ παρατηρήσεων. Λεπτομερής αναφορά για το μέγεθος δείγματος που απαιτείται στην πολυεπίπεδη ανάλυση, γίνεται στην ενότητα 1.7.

1.3.3 Πολυεπίπεδα μοντέλα με κατηγορική μεταβλητή απόκρισης (πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση)

Εάν η μεταβλητή ενδιαφέροντος, Y , αφορούσε για παράδειγμα τις εισαγωγές ασθενών σε νοσοκομεία, για την οποία ισχύει:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{δεν έχει γίνει ποτέ εισαγωγή στο νοσοκομείο} \\ 1, & \text{εισαγωγή τον τελευταίο χρόνο} \\ 2, & \text{εισαγωγή πάνω από έναν χρόνο πριν} \end{cases}$$

Είναι προφανές ότι η εξαρτημένη μεταβλητή παύει να είναι δίτιμη, άρα δεν μπορεί να εφαρμοστεί πολυεπίπεδη λογιστική ανάλυση. Σε μία τέτοια περίπτωση η πολυεπίπεδη πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση (multilevel multinomial logistic regression) έρχεται να λύσει το πρόβλημα.

Η διαφορά που υπάρχει από την απλή λογιστική παλινδρόμηση είναι ότι ενώ σε εκείνη την περίπτωση ουσιαστικά πραγματοποιούνταν οι συγκρίσεις των πιθανοτήτων των ενδεχομένων $Y=1$ vs. $Y=0$, όπου ως $Y=0$ θεωρούνταν η κατηγορία αναφοράς της εξαρτημένης μεταβλητής, στην πολυωνυμική ανάλυση γίνονται επιμέρους συγκρίσεις των πιθανοτήτων των ενδεχομένων $Y=1$ vs. $Y=0$, $Y=2$ vs. $Y=0$ κλπ. Ενώ στην κλασική λογιστική παλινδρόμηση ισχύει $P(Y=1) + P(Y=0) = 1$, στην πολυωνυμική λογιστική παλινδρόμηση ισχύει: $P(Y=0) + P(Y=1) + P(Y=2) = 1$.

Η πολυωνυμική λογική παλινδρόμηση είναι ουσιαστικά ένα πλήθος ανεξάρτητων λογιστικών παλινδρομήσεων. Εάν η εξαρτημένη μεταβλητή έχει K κατηγορίες, τότε χρειάζεται ουσιαστικά να πραγματοποιηθούν $K-1$ ανεξάρτητες λογιστικές παλινδρομήσεις. Στην περίπτωση όπου η μεταβλητή παίρνει τις τιμές 0, 1 και 2, με την κατηγορία 0 να θεωρείται κατηγορία αναφοράς, τότε προκύπτουν:

| | |
|---|---|
| $\log\left(\frac{P(Y_{ij} = 1)}{P(Y_{ij} = 0)}\right) = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij}$ <p>(Επίπεδο 1)</p> $\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j}$ <p>και</p> $\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j}$ | $\log\left(\frac{P(Y_{ij}=2)}{P(Y_{ij}=0)}\right) = \beta_{2j} + \beta_{3j} \cdot X_{ij}$ <p>(Επίπεδο 1)</p> $\beta_{2j} = \gamma_{20} + u_{2j}$ <p>και</p> $\beta_{3j} = \gamma_{30} + u_{3j}$ |
| <p>} (Επίπεδο 2)</p> | <p>} (Επίπεδο 2)</p> |

1.3.4 Πολυεπίπεδη Poisson παλινδρόμηση (count data)

Θα μπορούσε η μεταβλητή Y να μετράει το πλήθος των ασθενών που νοσηλεύονται σε κάθε νοσοκομείο ή το πλήθος των ασθενών που παθαίνουν κάποια ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ανά ημέρα. Τότε, η μεταβλητή Y ακολουθεί κατανομή Poisson με συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας :

$$P(Y_{ij}=r)=e^{-\lambda_{ij}} \cdot \frac{\lambda_{ij}^r}{r!}, r=0,1,2,\dots$$

Η μέση τιμή και η διασπορά της κατανομής Poisson είναι:

$$E(Y_{ij})=\lambda_{ij} \text{ και } \text{Var}(Y_{ij})= \lambda_{ij},$$

όπου λ είναι ο ρυθμός επέλευσης του γεγονότος στη μονάδα του χρόνου, π.χ. ο ρυθμός με τον οποίο καταφθάνουν νέοι ασθενείς για νοσηλεία, ή ο ρυθμός με τον οποίο εμφανίζεται νέο περιστατικό ενδονοσοκομειακής λοίμωξης κλπ.

Στην Poisson παλινδρόμηση μοντελοποιείται ο ρυθμός αυτός μέσω του μοντέλου

$$\log(\lambda) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X.$$

Περνώντας τώρα στο πολύ-επίπεδο Poisson μοντέλο, η μορφή της 2-επίπεδης δομής στην περίπτωση τυχαίων σταθερών και τυχαίων κλίσεων με μία ανεξάρτητη μεταβλητή που αφορά το επίπεδο 1 θα είναι:

$$\log(\lambda_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j}$$

$$\text{και} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j}$$

1.4 Μέθοδοι εκτίμησης παραμέτρων στα ιεραρχικά μοντέλα παλινδρόμησης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, υπάρχουν διάφοροι τύποι πολυεπίπεδων μοντέλων, τα οποία διαφέρουν ως προς τον αριθμό των επιπέδων, τον σχεδιασμό (μοντέλο τυχαίων σταθερών, μοντέλο τυχαίων κλίσεων, μοντέλο τυχαίων σταθερών και κλίσεων), το είδος της μεταβλητής έκβασης (συνεχής, δίτιμη, κατηγορική κ.λ.π.). Στα πολυεπίπεδα μοντέλα, οι προς εκτίμηση ποσότητες είναι αυτές που αφορούν τους συντελεστές παλινδρόμησης και τις συνιστώσες διακύμανσης των καταλοίπων των διαφόρων επιπέδων των μοντέλων.

Τα πολυεπίπεδα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης μπορούν να θεωρηθούν ως μια γενίκευση των κλασικών γραμμικών μοντέλων στα οποία οι ίδιοι οι συντελεστές παλινδρόμησης αντιπροσωπεύουν ένα μοντέλο των οποίων οι παράμετροι υπολογίζονται επίσης από τα δεδομένα.

Οι πιο κοινές μέθοδοι εκτίμησης των παραμέτρων ενός πολυεπίπεδου μοντέλου βασίζονται στην πλήρη μέγιστη πιθανοφάνεια (full maximum likelihood - FML), στην περιορισμένη μέγιστη πιθανοφάνεια (restricted ή reduced maximum likelihood - REML), στην επαναλαμβανόμενη μέθοδο γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων (Iterative Generalized Least Squares - IGLS), σε γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (Generalised Estimating Equations - GEE), σε μεθόδους Bootstrap και σε Μπεϋζιανές μεθόδους (Bayesian methods) όπως η Μαρκοβιανή αλυσίδα Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo - MCMC). Κάθε τεχνική εκτίμησης έχει περιορισμούς και παραδοχές που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή τους.

1.4.1 Εκτίμηση με μεθόδους μέγιστης πιθανοφάνειας

Η εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας είναι μία μέθοδος η οποία βασίζεται στην εύρεση του «καλύτερου» εκτιμητή μιας πληθυσμιακής παραμέτρου από τα δεδομένα, δηλαδή εκείνου που μεγιστοποιεί την από κοινού συνάρτηση πυκνότητας-πιθανότητας (joint probability density function). Με άλλα λόγια, υπολογίζει την εκτίμηση μιας πληθυσμιακής παραμέτρου που κάνει τη βέλτιστη προσαρμογή στα παρατηρούμενα δεδομένα. Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά εύρωστη (robust method) και έχει πλεονεκτήματα έναντι άλλων μεθόδων, όπως ότι ο εκτιμητής που προκύπτει είναι ασυμπτωτικά συνεπής, δηλαδή προσεγγίζει με μεγάλη ακρίβεια την πραγματική τιμή της παραμέτρου όσο αυξάνεται το μέγεθος δείγματος. Με μεγάλα δείγματα, οι εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας είναι συνήθως εύρωστες έναντι μικρών παραβιάσεων των παραδοχών, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση μη κανονικών σφαλμάτων (6). Επιπλέον είναι και αποτελεσματικός, δηλαδή έχει τη μικρότερη διακύμανση από εκτιμητές που προκύπτουν με άλλες μεθόδους (6).

Με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας πραγματοποιείται ταυτόχρονη εκτίμηση των παραμέτρων του σταθερού και του τυχαίου μέρους του μοντέλου, μέσω της μεγιστοποίησης της συνάρτησης πιθανοφάνειας των δεδομένων. (6)

Δύο διαφορετικές μέθοδοι μέγιστης πιθανοφάνειας χρησιμοποιούνται στην πολυεπίπεδη μοντελοποίηση. Η πρώτη είναι η πλήρης μέγιστη πιθανοφάνεια (Full Maximum Likelihood - FML) σύμφωνα με την οποία οι συντελεστές παλινδρόμησης και οι συνιστώσες διακύμανσης εμπεριέχονται στη συνάρτηση πιθανοφάνειας.

Η άλλη μέθοδος εκτίμησης είναι η περιορισμένη μέγιστη πιθανότητα (Restricted Maximum Likelihood - REML), σύμφωνα με την οποία συμπεριλαμβάνονται μόνο οι συνιστώσες διακύμανσης στη συνάρτηση πιθανοφάνειας, ενώ οι συντελεστές παλινδρόμησης εκτιμώνται σε ένα δεύτερο βήμα. Και οι δύο μέθοδοι δίνουν εκτιμήσεις για τις παραμέτρους καθώς και τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα αυτών. Η κύρια διαφορά μεταξύ ML και REML είναι στην εκτίμηση των διακυμάνσεων (32). Κατά την εκτίμηση των συνιστωσών διακύμανσης των καταλοίπων ενός μοντέλου με τη μέθοδο πλήρους πιθανοφάνειας, οι συντελεστές παλινδρόμησης αντιμετωπίζονται ως σταθερές, αλλά άγνωστες ποσότητες, ενώ δε λαμβάνονται υπόψη οι βαθμοί ελευθερίας που εμπλέκονται στην εκτίμηση των σταθερών επιδράσεων (δηλαδή οι βαθμοί ελευθερίας που χάνονται).

Η μέθοδος πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας λειτουργεί καλά όταν τα μεγέθη δείγματος είναι μεγάλα και όταν υπάρχουν πολλές ομάδες στο δεύτερο επίπεδο. Ωστόσο, όταν δε συμβαίνει είτε ένα από τα δύο είτε και τα δύο, οι εκτιμήσεις των διακυμάνσεων που προκύπτουν είναι υποτιμημένες (33).

Για να γίνουν κατανοητές οι μέθοδοι μέγιστης και περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (47), ξεκινάμε με το κλασικό μοντέλο παλινδρόμησης :

$$Y_i = a + b \cdot X_i + e_i, \text{ για } i=1, \dots, n$$

όπου τα κατάλοιπα e_i κατανομούνται κανονικά με μηδενική μέση τιμή και διασπορά σ^2 για κάθε

$i=1, \dots, n$. Οι άγνωστες παράμετροι σε αυτό το μοντέλο είναι οι a, b, σ .

Παριστάνουμε τις τρεις αυτές παραμέτρους με το διάνυσμα $\theta=(a, b, \sigma)$. Ένας τρόπος για να γίνει εκτίμηση του θ είναι μέσω της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων (Ordinary Least Squares method - OLS). Η μέθοδος αυτή αντιστοιχεί σε κάθε άγνωστη παράμετρο μία εκτίμηση. Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων a και b έχουν διατυπωθεί αναλυτικά στην ενότητα 2.1. Δίνονται από τους τύπους :

$$\hat{b} = \frac{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - (\sum_{i=1}^n x_i) \cdot (\sum_{i=1}^n y_i)}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}$$

και

$$\hat{a} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i - \hat{b} \cdot \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$

Η εκτίμηση της διασποράς που προκύπτει μέσω της γραμμικής παλινδρόμησης με τη μέθοδο αυτή είναι:

$$\hat{\sigma}_{OLS}^2 = \frac{1}{n-2} \cdot \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{a} - \hat{b} \times X_i)^2.$$

Ο εκτιμητής $\hat{\sigma}$ είναι αμερόληπτος εκτιμητής για το σ , δηλαδή ισχύει ότι $E(\hat{\sigma})=\sigma$.

Θεωρούμε ότι οι τυχαίες μεταβλητές Y_i κατανέμονται κανονικά, με συνάρτηση πυκνότητας που δίνεται από τον τύπο:

$$f_i(Y_i, X_i, a, b, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(Y_i - a - b \times X_i)^2}{2\sigma^2}}, \text{ για κάθε } i=1, \dots, n.$$

Επειδή τα Y_i θεωρούνται ανεξάρτητα μεταξύ τους, η από κοινού συνάρτηση πυκνότητας των Y_1, Y_2, \dots, Y_n γράφεται ως γινόμενο των συναρτήσεων πυκνότητας f_1, f_2, \dots, f_n . Η παράσταση αυτή καλείται **συνάρτηση πιθανοφάνειας** (Likelihood function), συμβολίζεται με L και έχει τύπο:

$$\begin{aligned} L(Y_i, X_i, a, b, \sigma) &= \prod_{i=1}^n f_i(Y_i, X_i, a, b, \sigma) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(Y_i - a - b \times X_i)^2}{2\sigma^2}} = \\ &= \left(\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\right)^n \cdot e^{-\sum_{i=1}^n \frac{(Y_i - a - b \times X_i)^2}{2\sigma^2}} = \frac{1}{\sigma^n \cdot (2\pi)^{\frac{n}{2}}} \cdot e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (Y_i - a - b \times X_i)^2}. \end{aligned}$$

Το ερώτημα είναι πώς πρέπει να επιλεγεί το θ έτσι ώστε η συνάρτηση L να παίρνει τη μέγιστη τιμή της; Για πιο απλές μαθηματικές πράξεις, αρκεί να βρεθεί κατάλληλη επιλογή για το θ που να μεγιστοποιεί το λογάριθμο της συνάρτησης L , δηλαδή τη συνάρτηση $\ln L$, που δίνεται από τον τύπο:

$$\begin{aligned} \ln L(Y_i, X_i, a, b, \sigma) &= \ln \left(\frac{1}{\sigma^n \cdot (2\pi)^{\frac{n}{2}}} \cdot e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (Y_i - a - b \times X_i)^2} \right) = \\ &= -\frac{n}{2} \ln(2\pi) - \frac{n}{2} \ln(\sigma^2) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (Y_i - a - b \times X_i)^2 \end{aligned}$$

Πρέπει να μεγιστοποιήσουμε αυτή τη συνάρτηση ως προς τα a, b και σ . Αυτό γίνεται λαμβάνοντας τις μερικές παραγώγους της συνάρτησης $\ln L$ ως προς κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους, θέτοντάς τες ίσες με μηδέν και επιλύοντας τις αντίστοιχες εξισώσεις. Αποδεικνύεται ότι αυτές οι εξισώσεις δίνουν κλειστού τύπου εκφράσεις για τους εκτιμητές των a και b (47).

Η εκτίμηση για τη διασπορά σ^2 δίνεται από τον τύπο:

$$\hat{\sigma}_{ML}^2 = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{a} - \hat{b} \times X_i)^2.$$

Σημειώνεται ότι αυτή η εκτίμηση είναι σχεδόν η ίδια με την έκφραση που δίνει η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων. Στην πραγματικότητα, για τον εκτιμητή που προκύπτει μέσω της μεθόδου μέγιστης πιθανοφάνειας για τη διακύμανση ισχύει ότι:

$$\hat{\sigma}_{ML}^2 = \frac{n-2}{n} \cdot \hat{\sigma}_{OLS}^2.$$

Αν το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης περιέχει p επεξηγηματικές μεταβλητές, θα ήταν $\hat{\sigma}_{ML}^2 = \frac{n-p}{n} \cdot \hat{\sigma}_{OLS}^2$. Ο λόγος που ο εκτιμητής μέγιστης πιθανοφάνειας διαφέρει, είναι επειδή αγνοεί το γεγονός ότι εκτιμάται επίσης ο σταθερός όρος a και η κλίση b . Επομένως, χρειάζεται ένας μηχανισμός που να δίνει καλύτερους εκτιμητές μέγιστης πιθανοφάνειας, και εδώ εμφανίζεται η περιορισμένη μέγιστη πιθανοφάνεια. Η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας λειτουργεί ως εξής:

Το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης $Y_i = a + b \times X_i + e_i$ εναλλακτικά μπορεί να γραφεί ως:

$$Y_i = \mathbf{X}_i \times \boldsymbol{\beta} + e_i,$$

όπου $\mathbf{X}_i = (1 \ X_i)$ και $\boldsymbol{\beta} = (a \ b)^T$.

Λόγω της κανονικότητας που είναι βασική προϋπόθεση στην γραμμική παλινδρόμηση, ισχύει ότι:

$$Y_i \sim N(\mathbf{X}_i \times \boldsymbol{\beta}, \sigma^2).$$

Βασικό πρόβλημα της μέγιστης πιθανοφάνειας είναι ότι αγνοεί ότι πρέπει να εκτιμηθούν οι παράμετροι a και b που περιέχονται στη μέση τιμή της κατανομής των Y_i (στο $\boldsymbol{\beta}$). Το πρόβλημα θα μπορούσε να λυθεί εάν δεν υπήρχε καθόλου το $\boldsymbol{\beta}$ μέσα στην κατανομή.

Το μόνο που κάνει η REML είναι να εφαρμόσει ένα μικρό τέχνασμα για να αποφύγει να έχει οποιοδήποτε $\boldsymbol{\beta}$ στην κατανομή. Βρίσκει έναν πίνακα \mathbf{A} διάστασης $n \times (n - 2)$ ο οποίος είναι ορθογώνιος πίνακας του \mathbf{X}' , δηλαδή $\mathbf{A} \times \mathbf{X} = \mathbf{0}$, με αυτόν πολλαπλασιάζει το $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)'$ και στη συνέχεια εφαρμόζει τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας. Έτσι προκύπτει:

$$\mathbf{A}' \times \mathbf{Y} = \mathbf{A}' \times \mathbf{X} \times \boldsymbol{\beta} + \mathbf{A}' \times \mathbf{e} = \mathbf{0} + \mathbf{A}' \times \mathbf{e} = \mathbf{A}' \times \mathbf{e},$$

γι' αυτό η κατανομή του $\mathbf{A}' \times \mathbf{Y}$ είναι κανονική με $\mathbf{A}' \times \mathbf{Y} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \times \mathbf{A}' \times \mathbf{A})$ η οποία πλέον είναι ανεξάρτητη του $\boldsymbol{\beta}$. Εφαρμόζοντας τη διαδικασία της μεθόδου μέγιστης πιθανοφάνειας στην $\mathbf{A}' \times \mathbf{Y}$ προκύπτει αμερόληπτος εκτιμητής για το σ^2 .

Στην πράξη, οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων είναι συνήθως μικρές. Αν εντοπιστούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των εκτιμήσεων που δίνουν οι δύο μέθοδοι, προτιμάται η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (4).

Σε αυτό το σημείο, θα γίνει αναφορά σε ισορροπημένο ή μη ισορροπημένο σχεδιασμό και στην επιλογή κατάλληλης μεθόδου μέγιστης πιθανοφάνειας (7). Αν οι ομάδες που σχηματίζονται στο επίπεδο 2 ή σε μεγαλύτερα επίπεδα έχουν το ίδιο μέγεθος, ο σχεδιασμός είναι «ισορροπημένος». Όσο περισσότερες είναι οι διαφορές στο μέγεθος δείγματος της ομάδας, τόσο μεγαλύτερη είναι η απόκλιση του σχεδιασμού από την ισορροπία και τείνει να είναι μη ισορροπημένος.

Η πολυεπίπεδη μοντελοποίηση δεν προϋποθέτει ίδιο μέγεθος δείγματος σε όλες τις ομάδες ενός επιπέδου, ωστόσο, όσο μεγαλύτερες αποκλίσεις υπάρχουν στα μεγέθη των ομάδων, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εσφαλμένων εκτιμήσεων. Σε μη ισορροπημένο σχεδιασμό απαιτούνται μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων απ' ό,τι στον ισορροπημένο σχεδιασμό. Κατά κανόνα, αν ο λόγος των μεγεθών της

μεγαλύτερης προς τη μικρότερη ομάδα υπερβαίνει το 9:1, τότε ο σχεδιασμός είναι απόλυτα μη ισορροπημένος.

Η εκτίμηση περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας είναι πιο ισχυρή σε περίπτωση μη ισορροπημένων σχεδιασμών ή γενικότερα μικρών δειγμάτων απ' ότι είναι εκτίμηση πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας και γι' αυτό το λόγο συνίσταται για δεδομένα με ουσιαστικές διαφορές στα μεγέθη των ομάδων κάθε επιπέδου. Είναι δύσκολο να επιλεγεί η μία εξ' αυτών των μεθόδων ως ιδανική, καθώς και οι δύο έχουν το ίδιο πλεονέκτημα να βασίζονται στην αρχή της μέγιστης πιθανοφάνειας και έχουν την ίδια απαίτηση από άποψη υπολογισμών.

Στην ιδανική περίπτωση ενός εντελώς ισορροπημένου σχεδιασμού, η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας αποδίδει εκτιμήσεις για τις συνιστώσες διακύμανσης που είναι ταυτόσημες με εκείνες που λαμβάνονται με την κλασική ανάλυση διασποράς (ANOVA). Το χαρακτηριστικό αυτό θεωρείται ικανοποιητικό από πολλούς, οι οποίοι την προτιμούν έναντι της πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας (38).

Ο υπολογισμός των εκτιμήσεων μέγιστης πιθανοφάνειας απαιτεί επαναληπτική διαδικασία. Στην αρχή, το πρόγραμμα δίνει λογικές τιμές εκκίνησης στις διάφορες παραμέτρους (για παράδειγμα, βάσει εκτιμήσεων παλινδρόμησης ενός επιπέδου).

Στο επόμενο βήμα, ο αλγόριθμος προσπαθεί να βελτιώσει τις αρχικές τιμές και να παράγει καλύτερες εκτιμήσεις. Αυτό το δεύτερο βήμα επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Μετά από κάθε επανάληψη, ο αλγόριθμος ελέγχει κατά πόσο οι εκτιμήσεις άλλαξαν σε σχέση με το προηγούμενο βήμα. Εάν οι αλλαγές είναι πολύ μικρές, το πρόγραμμα καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η διαδικασία εκτίμησης έχει συγκλίνει και ότι έχει ολοκληρωθεί.

Ωστόσο, μερικές φορές προκύπτουν υπολογιστικά προβλήματα. Ένα κοινό πρόβλημα για τα προγράμματα που χρησιμοποιούν μια επαναληπτική διαδικασία μέγιστης πιθανοφάνειας είναι ότι η επαναληπτική διαδικασία δεν είναι πάντοτε εγγυημένο το πόσο γρήγορα και αν θα σταματήσει.

Γενικά, ο τρόπος που γίνεται η εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης του σταθερού μέρους του μοντέλου με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας, δε διαφέρει πολύ από τον τρόπο εκτίμησης με τη μέθοδο περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας (40). Αυτοί που διαφέρουν, ωστόσο, είναι οι τρόποι εκτίμησης των συντελεστών διακύμανσης. Η REML μέθοδος εκτιμά τους συντελεστές διακύμανσης λαμβάνοντας υπόψη την απώλεια βαθμών ελευθερίας λόγω της εκτίμησης των συντελεστών παλινδρόμησης ενώ η μέθοδος ML δεν το λαμβάνει υπόψη αυτό. Η διαφορά στις εκτιμήσεις των συντελεστών διακύμανσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περίπτωση μικρού μεγέθους δείγματος (μικρό αριθμό ομάδων). Όταν ωστόσο το μέγεθος δείγματος είναι μεγάλο, η διαφορά μεταξύ των εκτιμήσεων είναι ελάχιστη. Ως γενικός κανόνας, ισχύει ότι μεγάλο μέγεθος δείγματος σημαίνει τουλάχιστον περισσότερες από 30 παρατηρήσεις (ή ομάδες όταν αφορά πολυεπίπεδα μοντέλα).

Γενικά, προτείνεται η χρήση του εκτιμητή REML όσον αφορά την εκτίμηση των συντελεστών διακύμανσης.

Ο προσδιορισμός αυτών των εκτιμήσεων γίνεται με τη βοήθεια επαναληπτικών αλγορίθμων όπως είναι οι: Expectation Maximization - EM, Fisher scoring, Iterative Generalized Least Squares - IGLS, Restricted IGLS. Όλοι οι αλγόριθμοι οδηγούν στην ίδια εκτίμηση για την κάθε μέθοδο (ML ή REML). Στο μόνο που διαφέρουν οι αλγόριθμοι είναι ότι σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανόν να διαφέρει το πλήθος των επαναλήψεων που πραγματοποιούνται.

1.4.2 Εκτίμηση με τη μέθοδο Σταθμισμένων Ελαχίστων Τετραγώνων (Weighted Least Squares – WLS)

Η Μέθοδος Σταθμισμένων Ελαχίστων Τετραγώνων (Weighted Least Squares – WLS) είναι μια τροποποίηση της κλασικής μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων (Ordinary Least Squares - OLS) σύμφωνα με την οποία οι εκτιμώμενες παράμετροι βασίζονται σε σταθμισμένες τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής, όπου κάθε τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής πολλαπλασιάζεται με μια τιμή μια νέας μεταβλητής βαρών (weights) (13). Αυτή η μέθοδος εκτίμησης είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου η εξαρτημένη μεταβλητή μπορεί να είναι δίτιμη (binary), διατάξιμη (ordinal), ονομαστική (nominal) ή να αφορά δεδομένα συχνοτήτων (count data), καθώς και συνδυασμών συνεχών και κατηγορικών αποτελεσμάτων, όπου εκτιμήσεις τυχαίων επιδράσεων μπορούν να εκτιμηθούν χρησιμοποιώντας αριθμητική ολοκλήρωση (13).

1.4.3 Μέθοδος Γενικευμένων Ελαχίστων Τετραγώνων (Generalized Least Squares - GLS)

Η μέθοδος γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων (Generalized Least Squares - GLS) είναι μια επέκταση της κλασικής μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων (Ordinary Least Squares - OLS) στην περίπτωση όπου οι όροι των σφαλμάτων εμφανίζουν ετεροσκεδαστικότητα ή / και είναι συσχετισμένοι (13). Μία εκτίμηση που προκύπτει με τη μέθοδο γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων προσεγγίζει μια εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας και είναι ασυμπτωτικά ισοδύναμες, δηλαδή σε πολύ μεγάλα δείγματα είναι πρακτικά ίδιες (13). Η διαδικασία παραγωγής εκτιμήσεων γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων είναι όπως και την περίπτωση μέγιστης πιθανοφάνειας, με τη διαφορά ότι περιορίζεται ο αριθμός των επαναλήψεων σε μία, καθιστώντας την έτσι ταχύτερη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι μέθοδοι μέγιστης πιθανοφάνειας δε συγκλίνουν. Ωστόσο, προσομοιώσεις έχουν δείξει ότι οι εκτιμήσεις γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων είναι λιγότερο αποτελεσματικές και ότι τα τυπικά σφάλματα που προέρχονται από την εφαρμογή της μεθόδου αυτής είναι ανακριβή, για το λόγο αυτό θα πρέπει να προτιμάται η εκτίμηση με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας (23).

1.4.4 Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης (Generalised Estimating Equations - GEE)

Οι γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης εκτιμούν τις διακυμάνσεις και τις συνδιακυμάνσεις που αφορούν στο τυχαίο μέρος του πολυεπίπεδου μοντέλου απευθείας από τα κατάλοιπα, γεγονός που τις καθιστά πιο γρήγορες για υπολογισμό από τις πλήρεις εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας (24). Αφού γίνει η εκτίμηση των συντελεστών διακύμανσης, χρησιμοποιείται η μέθοδος γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων (GLS) για την εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης του σταθερού μέρους του πολυεπίπεδου μοντέλου.

Οι εκτιμήσεις με τη μέθοδο GEE είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τις εκτιμήσεις με τη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας (10). Αν το τυχαίο μέρος του μοντέλου είναι σωστά προσδιορισμένο, οι εκτιμητές μέγιστης πιθανοφάνειας είναι πιο αποδοτικοί και τα τυπικά σφάλματα είναι γενικά μικρότερα από τα τυπικά σφάλματα με βάση τη μέθοδο γενικευμένων εξισώσεων εκτίμησης. Εάν το τυχαίο μέρος του μοντέλου είναι λανθασμένο, οι εκτιμήσεις βάση της μεθόδου GEE εξακολουθούν να είναι συνεπείς. Έτσι, υπό την προϋπόθεση ότι το μέγεθος δείγματος είναι αρκετά μεγάλο, οι εκτιμητές GEE είναι εύρωστοι (robust) έναντι του μη ορθού προσδιορισμού του τυχαίου μέρους του μοντέλου, συμπεριλαμβανομένων παραβιάσεων της κανονικότητας.

Ένα μειονέκτημα της προσέγγισης GEE είναι ότι προσεγγίζει τις τυχαίες επιδράσεις, επομένως οι τυχαίες επιδράσεις δεν μπορούν να αναλυθούν λεπτομερώς.

1.4.5 Μπεϋζιανές μέθοδοι εκτίμησης (Bayesian estimation methods)

Σε πολλούς διαφορετικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένου και της πολυεπίπεδης ανάλυσης, οι Μπεϋζιανές μέθοδοι έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται κυρίως επειδή μπορούν να αντιμετωπίσουν κάθε είδους τεχνικά ζητήματα, όπως η πολυσυγγραμμικότητα, ή μη κανονικότητα, ή το μικρό μέγεθος δείγματος στο υψηλότερο επίπεδο (13).

Υπάρχουν τρία στοιχεία που αποτελούν τη βάση της μεθόδου αυτής (13). Το πρώτο αφορά προηγούμενη γνώση (εκ των προτέρων) σχετικά με τις παραμέτρους που περιλαμβάνονται στο μοντέλο που μελετάται, δηλαδή προτού δούμε τα δεδομένα. Για την υπό εκτίμηση παράμετρο χρησιμοποιείται η προηγούμενη πληροφορία που έχουμε για την τιμή της, δηλαδή αυτή που έχουμε πριν γίνει η εφαρμογή στα δεδομένα του παρόντος προβλήματος. Σε αυτό ακριβώς το σημείο έγκειται η βασική διαφορά της Μπεϋζιανής από την κλασική στατιστική, στη χρήση της εκ των προτέρων κατανομής (prior distribution), αφού η παράμετρος θεωρείται τυχαία μεταβλητή. Η εκ των προτέρων κατανομή είναι μια κατανομή πιθανοτήτων που αντικατοπτρίζει τις πεποιθήσεις των ερευνητών σχετικά με την τιμή της παραμέτρου στον πληθυσμό και το ποσοστό αβεβαιότητας που έχουν σχετικά με αυτή την πεποίθηση. Στην περίπτωση που ο βαθμός βεβαιότητας αναφορικά με τις πεποιθήσεις είναι μεγάλος, η εκ των προτέρων κατανομή ονομάζεται **πληροφοριακή** και έχει χαμηλή διακύμανση. Αντίθετα, σε περίπτωση πολύ μικρής βεβαιότητας στις πεποιθήσεις, η εκ των προτέρων κατανομή ονομάζεται **μη πληροφοριακή** και εμφανίζει μεγάλη διακύμανση.

Ως **υπερπαραμέτρους** ονομάζουμε τις πληροφορίες που λαμβάνονται από μια εκ των προτέρων κατανομή. Για παράδειγμα, στη περίπτωση της κανονικής εκ των προτέρων κατανομής $N(\mu, \sigma^2)$ για μία παράμετρο, το σ^2 είναι η εκ των προτέρων διασπορά και το μ είναι η μέση τιμή της κατανομής. Το μ μπορεί να βασιστεί σε εκ των προτέρων πληροφορία σχετικά με την τιμή της παραμέτρου του μοντέλου και το σ^2 να προσδιορίσει τη σιγουριά για την τιμή αυτή του μ . Όσο πιο πληροφοριακή είναι μία εκ των προτέρων κατανομή, τόσο μεγαλύτερο είναι ο αντίκτυπος που θα έχει στα τελικά αποτελέσματα του μοντέλου, ειδικά σε συνδυασμό με μικρό μέγεθος δείγματος. Μελέτες προσομοίωσης έχουν δείξει ότι όσο περισσότερες πληροφορίες λαμβάνονται μέσω της εκ των προτέρων κατανομής, τόσο μικρότερο μέγεθος δείγματος απαιτείται, διατηρώντας παράλληλα την ισχύ και την ακρίβεια των εκτιμήσεων.

Το δεύτερο στοιχείο που στη Μπεϋζιανή εκτιμητική είναι οι πληροφορίες που δίνουν τα ίδια τα δεδομένα, μέσω της συνάρτησης πιθανοφάνειας. Συγκεκριμένα, η συνάρτηση πιθανοφάνειας διερευνά, δεδομένου ενός συνόλου παραμέτρων, όπως ο μέσος όρος και / ή η διακύμανση, ποια είναι η πιθανότητα των συγκεκριμένων δεδομένων.

Το τρίτο στοιχείο βασίζεται στο συνδυασμό των δύο πρώτων και ονομάζεται **εκ των υστέρων κατανομή** (posterior distribution). Τα δύο πρώτα στοιχεία, δηλαδή η εκ των προτέρων κατανομή και η συνάρτηση πιθανοφάνειας, συνδυάζονται μεταξύ τους μέσω του θεωρήματος **Bayes** και συνοψίζονται μέσω της εκ των υστέρων κατανομής η οποία είναι ο συνδυασμός εκ των προτέρων και παρατηρούμενης γνώσης. Η εκ των υστέρων κατανομή αντικατοπτρίζει την “ενημερωμένη γνώση” κάποιου, εξισορροπώντας την προηγούμενη γνώση με τα παρατηρούμενα δεδομένα. Δεδομένου ότι είναι ένας συνδυασμός των “προηγούμενων” πληροφοριών και των παρατηρούμενων δεδομένων, μια πιο πληροφοριακή εκ των προτέρων κατανομή θα έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο και στην εκ των υστέρων κατανομή (άρα και στο τελικό αποτέλεσμα της εκτίμησης).

Χρησιμοποιούνται μέθοδοι Μαρκοβιανής Αλυσίδας Monte Carlo (Markov chain Monte Carlo - MCMC), όπου η εκτίμηση διεξάγεται μέσω της χρήσης μιας Μαρκοβιανής Αλυσίδας. Μια Μαρκοβιανή Αλυσίδα είναι μια ακολουθία τυχαίων μεταβλητών X_1, X_2, X_3, \dots , με δεδομένη την παρούσα κατάσταση. Οι παλαιότερες και οι μελλοντικές καταστάσεις είναι ανεξάρτητες. Δηλαδή, η δεσμευμένη πιθανότητα κάθε μελλοντικής περίπτωσης της διαδικασίας, δεδομένης οποιασδήποτε περασμένης περίπτωσης και της παρούσας κατάστασης, είναι ανεξάρτητη από την περασμένη περίπτωση και εξαρτάται μόνο από την παρούσα κατάσταση της διαδικασίας. Δεδομένου ότι η εκ των υστέρων κατανομή είναι μια κατανομή (και όχι ένας σταθερός αριθμός), πρέπει να γίνει δειγματοληψία από αυτήν προκειμένου να καταλήξουμε στην καλύτερη υπόθεση σχετικά με τη μορφή της εκ των υστέρων. Τα δείγματα που αντλούνται από την εκ των υστέρων κατανομή είναι αυτά που ορίζουν ουσιαστικά την αλυσίδα.

Κάθε παράμετρος μοντέλου έχει μια αλυσίδα που συνδέεται, και όταν η αλυσίδα έχει συγκλίνει (π.χ. η μέση τιμή συγκλίνει όταν η οριζόντια μέση της αλυσίδας σταθεροποιείται, η διακύμανση συγκλίνει όταν το ύψος της αλυσίδας σταθεροποιείται κ.λ.π.), χρησιμοποιούμε τις πληροφορίες στην αλυσίδα για την εξαγωγή των τελικών εκτιμήσεων του μοντέλου. Συχνά, το αρχικό τμήμα της αλυσίδας απορρίπτεται επειδή αντιπροσωπεύει ένα ασταθές τμήμα πριν επιτευχθεί η σύγκλιση. Αυτό το τμήμα της αλυσίδας ονομάζεται φάση burn-in. Το τελευταίο τμήμα της αλυσίδας, η φάση της αλυσίδας μετά την burn-in, χρησιμοποιείται ως η εκτιμώμενη εκ των υστέρων κατανομή όπου με αυτήν επιτυγχάνονται οι τελικές εκτιμήσεις μοντέλου.

Η εκ των προτέρων κατανομή έχει μεγάλο αντίκτυπο στα τελικά αποτελέσματα του μοντέλου (ακόμη και αν είναι μη πληροφοριακή). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αναφέρονται όλες τις λεπτομέρειες που την αφορούν και που περιλαμβάνουν: το σχήμα κατανομής που επιλέχθηκε, τις υπερπαράμετρους (άρα το πόσο πληροφοριακή είναι) και την πηγή της προηγούμενης πληροφορίας. Εξίσου σημαντικό είναι να γίνεται μια ανάλυση ευαισθησίας στις εκ των προτέρων κατανομές για να καταδείξουμε πόσο σταθερά θα είναι τελικά αποτελέσματα των μοντέλων όταν οι εκ των προτέρων κατανομές τροποποιηθούν ελαφρώς ή ακόμη και πολύ. Αυτό παρέχει μια καλύτερη εικόνα του πόσο σημαντικό ρόλου έχουν οι εκ των προτέρων κατανομές στην ανάλυση.

Τέλος, είναι επίσης σημαντικό να αναφέρονται όλες τις πληροφορίες σχετικά με τη σύγκλιση των αλυσίδων. Οι τελικές εκτιμήσεις των μοντέλων είναι αξιόπιστες μόνο αν η Μαρκοβιανή Αλυσίδα συγκλίνει επιτυχώς για κάθε παράμετρο του μοντέλου.

1.4.6 Μέθοδος εκτίμησης Bootstrap

Η μέθοδος bootstrap δεν είναι μια διαφορετική μέθοδος εκτίμησης. Στην απλούστερη μορφή της, είναι μια μέθοδος αναδειγματοληψίας για την εκτίμηση των παραμέτρων ενός μοντέλου και των τυπικών σφαλμάτων τους αυστηρά από το δείγμα, χωρίς αναφορά στη θεωρητική κατανομή του δείγματος. Η μέθοδος bootstrap ακολουθεί άμεσα τη λογική της στατιστικής συμπερασματολογίας. Δηλαδή, σε επαναλαμβανόμενες δειγματοληψίες, τα στατιστικά που υπολογίζονται σε κάθε δείγμα θα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Η μεταβλητότητα που υπάρχει μεταξύ των δειγμάτων μοντελοποιείται από μια θεωρητική κατανομή δειγματοληψίας, για παράδειγμα μια κανονική κατανομή, και λαμβάνονται από αυτήν οι εκτιμήσεις της αναμενόμενης τιμής και της μεταβλητότητας (13).

Στη μέθοδο bootstrap, αντλείται b φορές ένα δείγμα με αντικατάσταση (δηλαδή ένα δείγμα με αντικατάσταση μπορεί να περιέχει την ίδια τιμή του πληθυσμού περισσότερες από μία φορές) από το παρατηρούμενο δείγμα. Σε κάθε δείγμα, υπολογίζουμε τα στατιστικά στοιχεία ενδιαφέροντος και η παρατηρούμενη κατανομή των b στατιστικών χρησιμοποιείται για την κατανομή δειγματοληψίας. Οι

εκτιμήσεις της αναμενόμενης τιμής και της μεταβλητότητας προέρχονται από αυτήν την εμπειρική δειγματική κατανομή.

Στην περίπτωση εφαρμογής της μεθόδου bootstrap στην πολυεπίπεδη ανάλυση, σε κάθε δείγμα bootstrap πρέπει να εκτιμηθούν οι παράμετροι του μοντέλου, που αυτό συνήθως γίνεται με τη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας. Από τη στιγμή που η μέθοδος παίρνει τα παρατηρούμενα δεδομένα ως μοναδική πληροφορία για τον πληθυσμό, χρειάζεται ένα λογικό αρχικό μέγεθος δείγματος.

Προτείνεται το ελάχιστο μέγεθος δείγματος να είναι 50 παρατηρήσεις όταν η υποκείμενη κατανομή δεν είναι συμμετρική (11). Σε μελέτες σχετικά με την χρήση του bootstrapping σε μικρά δείγματα, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατόν να συσταθεί το ελάχιστο μέγεθος δείγματος για τη μέθοδο bootstrap, ωστόσο, γενικά η bootstrap φαίνεται ευνοϊκότερη έναντι άλλων ασυμπτωτικών μεθόδων (46).

Άλλες μελέτες (46) επισημαίνουν ότι, για ακριβή αποτελέσματα σε περίπτωση μεγάλων παραβιάσεων των παραδοχών κανονικότητας, η μέθοδος bootstrap χρειάζεται δείγμα άνω των 150 παρατηρήσεων (30). Δεδομένων αυτών των αποτελεσμάτων, η bootstrap δεν είναι η καλύτερη προσέγγιση όταν το κύριο πρόβλημα είναι ένα μικρό μέγεθος δείγματος.

Όταν το πρόβλημα είναι παραβιάσεις των παραδοχών ή ο προσδιορισμός εκτιμήσεων απαλλαγμένες από μεροληψία ή ο προσδιορισμός έγκυρων διαστημάτων εμπιστοσύνης για τους συντελεστές διακύμανσης, η μέθοδος bootstrap φαίνεται να είναι μια καλή λύση έναντι άλλων ασυμπτωτικών μεθόδων εκτίμησης. Ο αριθμός των επαναλήψεων bootstrap b είναι συνήθως μεγάλος, με το b να κυμαίνεται μεταξύ 1000 και 2000 (3). Εάν το ενδιαφέρον έγκειται στη δημιουργία πολύ ακριβών διαστημάτων εμπιστοσύνης, απαιτείται ακόμα μεγαλύτερος αριθμός επαναλήψεων, για παράδειγμα $b > 5000$.

Η εφαρμογή της μεθόδου bootstrap έχει και αυτή, όπως κάθε μέθοδος, ορισμένες προϋποθέσεις. Μια βασική παραδοχή είναι ότι το σχήμα αναδειγματοληψίας που χρησιμοποιείται στη μέθοδο bootstrap πρέπει να αντικατοπτρίζει τον πραγματικό μηχανισμό δειγματοληψίας που χρησιμοποιείται για τη συλλογή των δεδομένων. Αυτή η υπόθεση είναι πολύ σημαντική στην πολυεπίπεδη μοντελοποίηση, διότι σε δεδομένα πολλαπλών επιπέδων υπάρχει ένας ιεραρχικός μηχανισμός δειγματοληψίας, τον οποίο πρέπει να μιμηθεί η διαδικασία bootstrap. Οι εκτιμήσεις που προκύπτουν με τη μέθοδο bootstrap είναι σχεδόν ίδιες με τις εκτιμήσεις που δίνει η μέθοδος πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας.

1.4.7 Σύγκριση μεθόδων εκτίμησης

Η εκτίμηση με τη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας είναι χρήσιμη όταν το μέγεθος του δείγματος είναι μεγάλο, δηλαδή τουλάχιστον 30 ομάδες στο επίπεδο 2 με 30 μονάδες σε κάθε ομάδα. Η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας προτείνεται να εφαρμόζεται όταν στόχος της έρευνας είναι να εκτιμηθούν μόνο οι τυχαίες επιδράσεις (21). Στη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας η εξίσωση πιθανοφάνειας συμπεριλαμβάνει και τους συντελεστές παλινδρόμησης και τους συντελεστές διακύμανσης, ενώ στη μέθοδο περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας η εξίσωση συμπεριλαμβάνει μόνο τους συντελεστές διακύμανσης.

Η μέθοδος πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας μεταχειρίζεται τις εκτιμήσεις για τους συντελεστές παλινδρόμησης ως γνωστές ποσότητες, όταν εκτιμώνται οι συντελεστές διακύμανσης, ενώ η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας τις μεταχειρίζεται ως εκτιμήσεις που φέρουν κάποιο ποσό αβεβαιότητας (21). Δεδομένου ότι η περιορισμένη μέγιστη πιθανοφάνεια είναι πιο ρεαλιστική, αναμένεται να οδηγεί σε καλύτερες εκτιμήσεις, ειδικά όταν ο αριθμός των ομάδων είναι μικρός (5).

Ωστόσο, πρακτικά οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων δεν είναι πολύ μεγάλες. Η μέθοδος Bootstrap προτείνεται όταν παραβιάζονται οι παραδοχές κανονικότητας των καταλοίπων. Η Μπεϋζιανή προσέγγιση προτείνεται να χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν κάποιες εκ των προτέρων πληροφορίες για τις εκτιμήσεις. Οι προηγούμενες πληροφορίες έχουν ισχυρή επίδραση στην εκ των υστέρων κατανομή. Δεδομένου ότι η μέθοδος Bootstrap και η Μπεϋζιανή προσέγγιση συνεπάγονται σημαντικό χρόνο υπολογισμού, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για διερεύνηση μοντέλων. Αυτές οι μέθοδοι μπορεί να είναι χρήσιμες για την απόκτηση αμερόληπτων εκτιμήσεων και ακριβέστερων διαστημάτων εμπιστοσύνης για τις εκτιμήσεις στο τελικό στάδιο της ανάλυσης.

1.5 Έλεγχοι υποθέσεων και διαστήματα εμπιστοσύνης

Ας θυμηθούμε το μοντέλο τυχαίων σταθερών-τυχαίων κλίσεων **1.2.1.4** που περιγράφεται από τον τύπο:

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

με τον όρο $\gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij}$ να αποτελεί το σταθερό μέρος, ενώ τον όρο $u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$ να αποτελεί το τυχαίο μέρος.

Αυτό που συνήθως θέλουμε μετά την προσαρμογή κάποιου μοντέλου στα δεδομένα μας, είναι να έχουμε πρόσβαση στην ακρίβεια των εκτιμητών και τη «σημαντικότητα» των διάφορων όρων του μοντέλου ή ακόμα και να συγκρίνουμε το πόσο καλά προσαρμόζεται ένα μοντέλο στα δεδομένα μας σε σχέση με κάποιο άλλο μοντέλο.

Οι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας μπορεί να αφορούν είτε τις σταθερές επιδράσεις, δηλαδή μεμονωμένους όρους που εμπλέκονται στο σταθερό μέρος του μικτού μοντέλου, όπως είναι οι εκτιμήσεις του σταθερού όρου (γ_{00}) και της κλίσης (γ_{10}), είτε τυχαίες επιδράσεις, δηλαδή τις εκτιμήσεις των συντελεστών διακύμανσης ή συνδιακύμανσης των όρων του τυχαίου μέρους του μοντέλου, δηλαδή τους όρους:

$$Var(u_{0j}) \text{ ή } \tau_{00}^2, Var(u_{1j}) \text{ ή } \tau_{10}^2, Var(e_{ij}) \text{ ή } \sigma^2, Cov(u_{0j}, u_{1j}) \text{ ή } \tau_{01}.$$

Στη συνέχεια αναλύεται το ζήτημα του ελέγχου των στατιστικών υποθέσεων που αναφέρονται στις παραμέτρους των σταθερών καθώς και των τυχαίων επιδράσεων των μικτών μοντέλων. Έμφαση δίνεται στην περίπτωση που εκτός από την εκτίμηση και των έλεγχου των αγνώστων παραμέτρων, προκύπτει και το πρόβλημα της εκτίμησης και του ελέγχου των συνιστωσών της μεταβλητότητας αναφοράς.

1.5.1 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας των συντελεστών παλινδρόμησης (σταθερές επιδράσεις) και των συνιστωσών διακύμανσης (τυχαίες επιδράσεις) ενός μοντέλου

Οι μέθοδοι μέγιστης πιθανοφάνειας παράγουν εκτιμήσεις για τις παραμέτρους και τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα. Αυτές οι εκτιμήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διεξαγωγή ενός ελέγχου σημαντικότητας με στατιστικό κριτήριο $Z = \frac{\text{Εκτίμηση}}{\text{Τυπικό σφάλμα εκτίμησης}}$, όπου το Z ακολουθεί την τυπική κανονική κατανομή. Αυτός ο έλεγχος είναι γνωστός ως δοκιμή Wald. Τα τυπικά σφάλματα είναι ασυμπτωτικά, πράγμα που σημαίνει ότι είναι έγκυρα μόνο σε περίπτωση μεγάλου μεγέθους δείγματος.

Δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια πότε ένα μέγεθος δείγματος θεωρείται αρκετά μεγάλο ώστε να εξασφαλίζεται με σιγουριά η ακρίβεια των εκτιμήσεων. Έρευνες προσομοίωσης έχουν προτείνει ότι

για να είναι μεγάλη η ακρίβεια στα τυπικά σφάλματα των εκτιμήσεων των διακυμάνσεων του δεύτερου επιπέδου (σε ένα μοντέλο δύο επιπέδων), απαιτείται ένα σχετικά μεγάλο μέγεθος δείγματος στο δεύτερο επίπεδο (41). Για παράδειγμα, με λιγότερες από 100 ομάδες στο δεύτερο επίπεδο ενός μοντέλου δύο επιπέδων, οι εκτιμήσεις μέγιστης πιθανοφάνειας των συντελεστής διακύμανσης και τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα δε θα απόλυτα είναι ακριβή.

Οι σταθερές επιδράσεις του μοντέλου μικτών επιδράσεων (π.χ. γ_{00}, γ_{10}), ελέγχεται εάν διαφέρουν σημαντικά από το μηδέν μέσω του στατιστικού κριτηρίου z , το οποίο είναι το πηλίκο της εκτίμησης προς το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα, δηλαδή:

$$z = \frac{\hat{\gamma}}{SE(\hat{\gamma})}$$

όπου $\hat{\gamma}$ είναι η εκτίμηση του σταθερού όρου ή της κλίσης και $SE(\hat{\gamma})$ το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα της εκτίμησης. Το στατιστικό z ακολουθεί τυπική κανονική κατανομή. Ανάλογα με το στατιστικό πακέτο που χρησιμοποιείται για την ανάλυση πολυεπίπεδων δεδομένων, παρόλο που η μηδενική υπόθεση παραμένει η ίδια, το στατιστικό κριτήριο που παρουσιάζεται διαφέρει. Για παράδειγμα, κατά την ανάλυση μέσω του στατιστικού πακέτου Stata, παρουσιάζεται το στατιστικό κριτήριο z , κατά την ανάλυση με τη χρήση του πακέτου SPSS, παρουσιάζεται ο έλεγχος Wald, με το αντίστοιχο στατιστικό να είναι ίσο με το στατιστικό z υψωμένο στο τετράγωνο, με κατανομή χ^2 .

Έρευνες προσομοίωσης υποστηρίζουν ότι για τις σταθερές επιδράσεις είναι προτιμότερο χρησιμοποιηθεί το στατιστικό κριτήριο t με κατανομή t Student στους $J - P - 1$ βαθμούς ελευθερίας, όπου J είναι ο αριθμός των μονάδων του δευτέρου επιπέδου και P είναι ο συνολικός αριθμός επεξηγηματικών μεταβλητών στο μοντέλο (14).

Όταν ο αριθμός των ομάδων J είναι μεγάλος, η διαφορά μεταξύ του ασυμπτωτικού ελέγχου Wald και του εναλλακτικού ελέγχου t Student είναι πολύ μικρή. Ωστόσο, όταν ο αριθμός των ομάδων είναι μικρός, οι διαφορές μπορεί να γίνουν σημαντικές. Μια καλύτερη επιλογή για τους βαθμούς ελευθερίας στα πολυεπίπεδα μοντέλα είναι η προσέγγιση Satterthwaite ή η προσέγγιση Kenward-Roger (14). Και οι δύο προσεγγίσεις υπολογίζουν τον αριθμό βαθμών ελευθερίας χρησιμοποιώντας τις τιμές των διακυμάνσεων των καταλοίπων των διαφόρων επιπέδων και την κατανομή αυτών. Έρευνες προσομοίωσης έχουν δείξει ότι αυτές οι προσεγγίσεις λειτουργούν καλύτερα από τη δοκιμή Wald όταν το μέγεθος δείγματος είναι μικρό (π.χ. μικρότερο από 30). Η προσέγγιση Satterthwaite χρησιμοποιείται στα SAS, SPSS και Stata, η προσέγγιση Kenward-Roger είναι διαθέσιμη μόνο στο SAS. Το στατιστικό κριτήριο Wald δεν είναι κατάλληλο για ελέγχους που αφορούν διακυμάνσεις, διότι υποθέτει μια κανονική κατανομή, ενώ η κατανομή των διακυμάνσεων είναι λοξή, ειδικά όταν η διακύμανση είναι μικρή. Επιπλέον εάν έχουμε και μικρό πλήθος ομάδων και ένα συντελεστή διακύμανσης πολύ μικρό κοντά στο μηδέν, τότε η κατανομή του στατιστικού κριτηρίου του ελέγχου Wald είναι σαφώς μη κανονική. Για τον έλεγχο των συντελεστών διακύμανσης προτείνεται η χρήση χ^2 ελέγχου στα κατάλοιπα. Το στατιστικό χ^2 του ελέγχου χ^2 υπολογίζεται από τον τύπο: $\chi^2 = \sum \frac{(\hat{\beta}_j - \beta)^2}{\hat{v}_j}$, όπου $\hat{\beta}_j$ είναι ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων του συντελεστή παλινδρόμησης ξεχωριστά για κάθε ομάδα j , β είναι η εκτίμηση για όλες τις ομάδες και \hat{v}_j είναι η εκτιμώμενη διακύμανση για την ομάδα j . Το πλήθος των βαθμών ελευθερίας δίνεται από τον τύπο $df = J - P - 1$ όπου J είναι το πλήθος των στοιχείων του δευτέρου επιπέδου, δηλαδή το πλήθος των ομάδων και P είναι ο συνολικός αριθμός επεξηγηματικών μεταβλητών στο μοντέλο. Ομάδες που έχουν μικρό αριθμό παρατηρήσεων δε λαμβάνονται υπόψη σε αυτή τη δοκιμασία, επειδή οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων αυτών δεν είναι ακριβείς.

Μελέτες προσομοίωσης (14) τόσο για τη δοκιμή Wald για ένα συντελεστή διακύμανσης όσο και για την εναλλακτική δοκιμή χ^2 έδειξαν ότι και οι δύο δοκιμές έχουν πολύ χαμηλή ισχύ σε περίπτωση πολύ μικρού αριθμού ομάδων. Ο έλεγχος λόγου πιθανοφάνειών που χρησιμοποιεί το στατιστικό κριτήριο απόκλισης (Deviance) D και συγκρίνει ένα μοντέλο με και χωρίς τις παραμέτρους που εξετάζονται, είναι γενικά καλύτερος. Μόνο εάν η πιθανοφάνεια καθορίζεται με χαμηλή ακρίβεια,

όπως συμβαίνει με ορισμένες προσεγγίσεις μοντελοποίησης μη κανονικών δεδομένων, προτιμάται η δοκιμή Wald. Σημειώνεται ότι αν χρησιμοποιείται η δοκιμή Wald για μια συνιστώσα διακύμανσης, ο μονόπλευρος έλεγχος είναι ο πιο κατάλληλος.

Οι έλεγχοι των σταθερών επιδράσεων συνήθως πραγματοποιούνται είτε με δοκιμές Wald που αναφέρθηκαν προηγουμένως, είτε με τον έλεγχο λόγου πιθανοφανειών (Likelihood Ratio Test - LRT). Όσο το μέγεθος δείγματος μεγαλώνει, η δοκιμή Wald και ο έλεγχος λόγου πιθανοφανειών τείνουν να είναι ισοδύναμες. Όταν όμως το μέγεθος του δείγματος δεν είναι αρκετά μεγάλο ή όταν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων (δηλαδή πολυσυγγραμμικότητα), τα αποτελέσματα των δύο ελέγχων μπορεί να διαφέρουν σημαντικά.

Το πόσο μεγάλο πρέπει να είναι το μέγεθος δείγματος εξαρτάται και από τον τύπο μεταβλητής απόκρισης και το πλήθος των παρατηρήσεων στις ομάδες που σχηματίζονται. Με συνεχή μεταβλητή απόκρισης σε ένα γραμμικό μικτό μοντέλο, ένα μικρό πλήθος παρατηρήσεων ανά ομάδα, όπως για παράδειγμα πέντε, μπορεί να είναι αρκετό για να είναι παρόμοιοι οι δύο έλεγχοι. Από την άλλη πλευρά, όταν η μεταβλητή απόκρισης είναι δίτιμη και το ποσοστό εμφάνισης του γεγονότος που μας ενδιαφέρει είναι μικρό, τότε, ακόμη και πλήθος 100 παρατηρήσεων ανά ομάδα μπορεί να μην είναι αρκετά μεγάλο ώστε τα αποτελέσματα των δύο ελέγχων να είναι παρόμοια.

Ας θεωρήσουμε το παρακάτω μοντέλο τυχαίως σταθερών-τυχαίων κλίσεων (33):

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{1ij} + \beta_{2j} \cdot X_{2ij} + \dots + \beta_{Qj} \cdot X_{Qij} + e_{ij}$$

$$\Leftrightarrow Y_{ij} = \beta_{0j} + \sum_{q=1}^Q \beta_{qj} \cdot X_{qij} + e_{ij}$$

όπου $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$.

Το μοντέλο αυτό έχει $Q+1$ συντελεστές, εκ των οποίων κανένας δεν είναι σταθερός μεταξύ των ομάδων και X_{qij} για $q = 1, \dots, Q$ είναι οι προγνωστικοί παράγοντες του πρώτου επιπέδου.

Στο δεύτερο επίπεδο, κάθε συντελεστής β_{qj} μοντελοποιείται και για κάθε $q=1, \dots, Q$ ισχύει ότι:

$$\beta_{qj} = \gamma_{q0} + \gamma_{q1} \cdot W_{1j} + \gamma_{q2} \cdot W_{2j} + \dots + \gamma_{qs_q} \cdot W_{s_qj} + u_{qj} = \gamma_{q0} + \sum_{s=1}^{s_q} \gamma_{qs} \cdot W_{sj} + u_{qj}$$

όπου W_{sj} για $s = 1, \dots, s_q$ είναι οι προγνωστικοί παράγοντες του δευτέρου επιπέδου.

Επειδή κάθε συντελεστής β_{qj} που μοντελοποιείται έχει ένα σύνολο συντελεστών γ , προκύπτει ότι υπάρχουν $s_q + 1$ όροι σταθερών επιδράσεων (συντελεστές παλινδρόμησης) για κάθε β_{qj} , συνεπώς συνολικά $F = \sum_{q=1}^Q (s_q + 1)$ για όλα τα β στο δεύτερο επίπεδο.

Επιπλέον υποθέτουμε ότι για κάθε έναν τυχαίο συντελεστή u_{qj} ισχύει ότι:

$$Var(u_{qj}) = \sigma_{u_q}^2 = \tau_{qq}, \text{ για κάθε } q=1, \dots, Q.$$

Επιπλέον, για ένα ζεύγος τυχαίων επιδράσεων q και q' ισχύει ότι:

$$Cov(u_{qj}, u_{q'j}) = \tau_{qq'}.$$

Οι υποθέσεις μπορεί να ελέγχουν είτε τις σταθερές επιδράσεις (γ_{qs}), είτε τους τυχαίους συντελεστές

του πρώτου επιπέδου (β_{qj}), είτε τους συντελεστές διακύμανσης των καταλοίπων του δευτέρου επιπέδου u_{qj} (τ_{qq}). Επίσης, ο έλεγχος μπορεί να αφορά είτε μεμονωμένες παραμέτρους, είτε πολλές μαζί. Στον πίνακα 1.5.1.1 συνοψίζονται οι ελέγχοι αυτοί (33).

| Πίνακας 1.5.1.1 Τύποι ελέγχων υποθέσεων στην πολυεπίπεδη ανάλυση | | | |
|--|------------------------|---|----------------------------|
| Τύπος ελέγχου | Σταθερές Επιδράσεις | Τυχαίοι συντελεστές πρώτου επιπέδου β_{qj} | Συντελεστές διακύμανσης |
| <i>Μονοπαραμετρικός</i> | | | |
| H_0 | $\gamma_{qs} = 0$ | $\beta_{qj} = 0$ | $\tau_{qq} = 0$ |
| H_1 | $\gamma_{qs} \neq 0$ | $\beta_{qj} \neq 0$ | $\tau_{qq} \neq 0$ |
| <i>Πολυπαραμετρικός</i> | | | |
| H_0 | $C^T \gamma = 0$ | $C^T \beta = 0$ | $T = T_0$ |
| H_1 | $C^T \gamma \neq 0$ | $C^T \beta \neq 0$ | $T = T_1$ |

1.5.1.1 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας των σταθερών επιδράσεων

Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι

Η μηδενική υπόθεση είναι $H_0: \gamma_{qs} = 0$, η οποία υποδηλώνει ότι η επίδραση του προγνωστικού παράγοντα (του δευτέρου επιπέδου) W_{sj} στην παράμετρο (του δευτέρου επιπέδου) β_{qj} είναι μηδενική.

Το στατιστικό κριτήριο για την υπόθεση αυτή έχει τη μορφή $t = \frac{\hat{\gamma}_{qs}}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\gamma}_{qs})}}$ και ακολουθεί κατανομή t-

student με $J - s_q - 1$ βαθμούς ελευθερίας, όπου το J αναφέρεται στο μέγεθος δείγματος του δευτέρου επιπέδου (δηλαδή το πλήθος των ομάδων), ενώ το s_q στο πλήθος των προγνωστικών μεταβλητών του δευτέρου επιπέδου. Το στατιστικό αυτό ασυμπτωτικά ακολουθεί τυπική κανονική κατανομή, γι' αυτό, ανάλογα με το στατιστικό πακέτο που χρησιμοποιείται είναι πολύ πιθανό να εμφανίζεται το

στατιστικό $z = \frac{\hat{\gamma}_{qs}}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\gamma}_{qs})}} \sim N(0,1)$ (33).

Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι

Ας θυμηθούμε το Μοντέλο 1.2.1.6 και το Παράδειγμα 1.2.1.6

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + u_{0j} \quad \text{και} \quad \beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11} \cdot Z_j + u_{1j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

ή ως μία αλληλουχία $Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} \cdot Z_j + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + \gamma_{11} \cdot Z_j \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$

Όπου $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$, $Var(u_{0j}) = \sigma_{u_0}^2 = \tau_{00}$, $Var(u_{1j}) = \sigma_{u_1}^2 = \tau_{11}$ και $Cov(u_{0j}, u_{1j}) = \sigma_{01}$.

Η μεταβλητή Z_j αναφέρεται στο είδος του νοσοκομείου (κέντρο υγείας $Z_j=0$ ή πανεπιστημιακό νοσοκομείο $Z_j=1$).

Το μοντέλο για τα κέντρα υγείας ($Z_j=0$) γίνεται :

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

ενώ για τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία ($Z_j=1$) γίνεται:

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{01} + \gamma_{10} \cdot X_{ij} + \gamma_{11} \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij} ,$$

ή ισοδύναμα

$$Y_{ij} = (\gamma_{00} + \gamma_{10}) + (\gamma_{10} + \gamma_{11}) \cdot X_{ij} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{ij} + e_{ij}$$

Έστω ότι θέλουμε να ελέγξουμε εάν τα κέντρα υγείας και τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία έχουν ίδιο σταθερό όρο και ίδια κλίση, τότε πρέπει να ελέγξουμε εάν ταυτόχρονα τα γ_{01} και γ_{11} είναι μηδέν. Εάν δεν μπορούσαμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση, τότε η μεταβλητή Z_j δεν χρειάζεται να παραμείνει στο μοντέλο.

Για να γίνει κατανοητός ο πολυπαραγοντικός έλεγχος, το μοντέλο του δευτέρου επιπέδου γράφεται ως εξής:

$$\begin{pmatrix} \beta_{0j} \\ \beta_{1j} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & Z_j & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & Z_j \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \gamma_{00} \\ \gamma_{01} \\ \gamma_{10} \\ \gamma_{11} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} u_{0j} \\ u_{1j} \end{pmatrix}$$

εναλλακτικά,

$$\mathbf{\beta}_j = \mathbf{W}_j \cdot \boldsymbol{\gamma} + \mathbf{u}_j$$

Εμείς θα ελέγξουμε τη συνδυαστική μηδενική υπόθεση $H_0: \mathbf{C}^T \boldsymbol{\gamma} = 0$, όπου

$$\mathbf{C}^T = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

έτσι ώστε

$$H_0: \mathbf{C}^T \boldsymbol{\gamma} = 0$$

ή ισοδύναμα

$$H_0: \begin{pmatrix} \gamma_{01} \\ \gamma_{11} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Δεδομένου ότι η διακύμανση $Var(\hat{\beta}_j) = \Delta_j$ είναι γνωστή, η δειγματική διασπορά για το $\hat{\boldsymbol{\gamma}}$ είναι: $Var(\hat{\boldsymbol{\gamma}}) = (\sum_j W_j^T \cdot \Delta_j^{-1} \cdot W_j)^{-1} = V_{\hat{\boldsymbol{\gamma}}}$, συνεπώς, το διάλυσμα πινάκων $\mathbf{C}^T \hat{\boldsymbol{\gamma}}$ έχει διακύμανση $Var(\mathbf{C}^T \hat{\boldsymbol{\gamma}}) = \mathbf{C}^T V_{\hat{\boldsymbol{\gamma}}} \mathbf{C} = V_c$.

Όταν το $V_{\hat{\gamma}}$ δεν είναι γνωστό, αλλά εκτιμάται από την ποσότητα $\widehat{V}_{\hat{\gamma}} = \left(\sum_j W_j^T \cdot \hat{\Delta}_j^{-1} \cdot W_j \right)^{-1}$, ένα προσεγγιστικό στατιστικό κριτήριο για τη μηδενική υπόθεση $H_0 : C^T \gamma = 0$ δίνεται από τον τύπο $H = \hat{\gamma}^T C \widehat{V}_c^{-1} C^T \hat{\gamma}$ το οποίο για μεγάλο μέγεθος δείγματος ακολουθεί, υπό τη μηδενική υπόθεση, X^2 κατανομή με βαθμούς ελευθερίας όσοι και οι πίνακες που ελέγχονται (δηλαδή όσο το πλήθος των γραμμών του πίνακα C^T). (33)

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα οι γραμμές του πίνακα C^T είναι δύο, άρα οι βαθμοί ελευθερίας της κατανομής του στατιστικού κριτηρίου H είναι 2.

Οι πολυπαραμετρικοί έλεγχοι που αφορούν το γ είναι χρήσιμοι όταν θέλουμε να κάνουμε σύγκριση μεταξύ των κατηγοριών μιας κατηγορικής μεταβλητής του δευτέρου επιπέδου (π.χ. Οι ασθενείς των κέντρων υγείας έχουν σημαντικά χαμηλότερη ή υψηλότερη χοληστερόλη από τους ασθενείς των πανεπιστημιακών νοσοκομείων;) ή όταν θέλουμε να ελέγξουμε εάν ένα χαρακτηριστικό του δευτέρου επιπέδου αλληλεπιδρά με κάποιον παράγοντα του πρώτου επιπέδου (π.χ. Η επίδραση της ηλικίας στα επίπεδα χοληστερόλης εξαρτάται από το είδος του νοσοκομείου;) (33).

Μια άλλη προσέγγιση που πολυπαραμετρικού ελέγχου (33) είναι ο **έλεγχος λόγου πιθανοφανειών** (Likelihood Ratio Test - LRT). Στην περίπτωση των σταθερών επιδράσεων, ο έλεγχος αυτός είναι διαθέσιμος εφόσον η μέθοδος εκτίμησης είναι η **πλήρης μέγιστη πιθανοφάνεια**. Βασίζεται στην εκτίμηση και την σύγκριση αποτελεσμάτων από δύο μοντέλα. Το **μηδενικό μοντέλο** υποθέτει ότι οι σταθερές επιδράσεις είναι μηδέν και έτσι τις αποκλείει από το μοντέλο, ενώ, το **εναλλακτικό μοντέλο**, εκτιμά όλες τις επιδράσεις (σταθερές και τυχαίες). Από κάθε μοντέλο υπολογίζεται το στατιστικό κριτήριο D (Deviance) και η διαφορά μεταξύ των στατιστικών κριτηρίων D_0 (που αντιστοιχεί στο μηδενικό μοντέλο) και D_1 (που αντιστοιχεί στο εναλλακτικό μοντέλο) χρησιμοποιείται για τον πολυπαραμετρικό έλεγχο.

Το στατιστικό κριτήριο D είναι ένας δείκτης του πόσο καλή προσαρμογή κάνει το μοντέλο στα δεδομένα: όσο πιο υψηλή είναι η τιμή του στατιστικού τόσο λιγότερο καλή είναι η προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα.

Για το μηδενικό μοντέλο η τιμή του στατιστικού κριτηρίου D_0 υπολογίζεται από:

$D_0 = -2 \cdot \ln(L_0)$, όπου το L_0 είναι η τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας που σχετίζεται με την εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας υπό τη μηδενική υπόθεση (33). Αντίστοιχα, για το εναλλακτικό μοντέλο, η τιμή του κριτηρίου, D_1 , υπολογίζεται από τον τύπο $D_1 = -2 \cdot \ln(L_1)$, όπου το L_1 είναι η τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας που σχετίζεται με την εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας υπό την εναλλακτική υπόθεση.

Υπό τη μηδενική υπόθεση, η διαφορά των στατιστικών D_0 και D_1 , $D_0 - D_1$ ακολουθεί προσεγγιστικά κατανομή X^2 με βαθμούς ελευθερίας όσοι και η διαφορά στον αριθμό των προς εκτίμηση παραμέτρων των δύο μοντέλων. Μεγάλες τιμές του στατιστικού κριτηρίου υποδεικνύουν ότι η μηδενική υπόθεση είναι αδύνατη και το μηδενικό μοντέλο είναι πολύ απλό για να περιγράψει τα δεδομένα.

Ο έλεγχος λόγου πιθανοφανειών δίνει αποτελέσματα σχεδόν ίδια με τα αποτελέσματα του ελέγχου για την υπόθεση $H_0 : C^T \gamma = 0$. Όταν γίνεται η χρήση του ελέγχου λόγου πιθανοφανειών για τον έλεγχο των σταθερών επιδράσεων, οι συντελεστές διακύμανσης-συνδιακύμανσης πρέπει να είναι οι ίδιοι για το μηδενικό και το εναλλακτικό μοντέλο.

1.5.1.2 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για τους τυχαίους συντελεστές του πρώτου επιπέδου

Σε συνέχεια του παραδείγματος 1.2.1.6, έστω ότι θέλουμε να ελέγξουμε την υπόθεση αν ο συντελεστής παλινδρόμησης σε ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο είναι μηδέν, ή ότι ο συντελεστής παλινδρόμησης ενός νοσοκομείου είναι μεγαλύτερος απ' ότι σε ένα άλλο νοσοκομείο. Για τον έλεγχο της πρώτης υπόθεσης εμπλέκεται ένας συντελεστής παλινδρόμησης, οπότε θα πραγματοποιηθεί μονοπαραμετρικός έλεγχος, ενώ για τον έλεγχο της δεύτερης υπόθεσης, στην οποία εμπλέκονται περισσότεροι συντελεστές παλινδρόμησης, χρειάζεται πολυπαραμετρικός έλεγχος.

Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι

Η υπόθεση για έναν μεμονωμένο συντελεστή παλινδρόμησης για ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο είναι:

$$H_0: \beta_{qj} = 0$$

Ο κατάλληλος έλεγχος είναι αντίστοιχος με αυτόν στην περίπτωση των σταθερών επιδράσεων, δηλαδή υπολογίζεται ο λόγος της εκτίμησης προς τη ρίζα του τυπικού σφάλματος αυτής.

Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι

Εάν θεωρήσουμε ως β ολόκληρο το διάνυσμα των τυχαίων παραμέτρων, διάστασης $J \cdot (Q+1) \times 1$, τότε η γενική υπόθεση που σχετίζεται με το β είναι :

$$H_0: C^T \beta = 0$$

Αντίστοιχα με την περίπτωση των σταθερών επιδράσεων, το στατιστικό κριτήριο που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της υπόθεσης στην περίπτωση όπου μπορεί να υπολογιστεί ολόκληρο το διάνυσμα των εκτιμήσεων ελαχίστων τετραγώνων β (άρα σε κάθε ομάδα του δευτέρου επιπέδου να υπάρχει επαρκές μέγεθος δείγματος), είναι:

$$H_{OLS} = \hat{\beta}^T C (C^T \hat{V} C)^{-1} C^T \hat{\beta}$$

όπου \hat{V} είναι ο διαγώνιος πίνακας με κάθε στοιχείο της διαγωνίου να είναι ίσο με τον υποπίνακα διάστασης $(Q+1) \times (Q+1)$:

$$\hat{V}_j = \hat{\sigma}_\varepsilon^2 (X_j^T X_j)^{-1}$$

1.5.1.3 Έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για τους συντελεστές διακύμανσης και συνδιακύμανσης

Μονοπαραμετρικοί έλεγχοι

Αυτό που συνήθως μας ενδιαφέρει κατά της εφαρμογή της πολυεπίπεδης ανάλυσης είναι να αποφασίσουμε εάν οι συντελεστές παλινδρόμησης του πρώτου επιπέδου (δηλαδή τα β) πρέπει να μπουν ως σταθεροί ή όχι στο μοντέλο. Για να διερευνήσουμε εάν υπάρχει τυχαία μεταβλητότητα, μπορούμε να ελέγξουμε τη μηδενική υπόθεση:

$$H_0: \tau_{qq} = 0$$

$$\text{όπου } \tau_{qq} = \text{Var}(u_{qj}) = \sigma_{u_q}^2$$

Εάν η μηδενική υπόθεση απορριφθεί, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει τυχαία μεταβλητότητα στην β_q .

Ένας έλεγχος της υπόθεσης $H_0: \tau_{qq} = 0$ είναι δυνατό να εφαρμοστεί εφόσον υπάρχει επαρκές

μέγεθος δείγματος σε κάθε ομάδα, έτσι ώστε να υπολογιστούν οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων (OLS). Έστω ότι το \hat{V}_{qqj} αντιπροσωπεύει το q-οστό διαγώνιο στοιχείο του πίνακα $\hat{V}_j = \hat{\sigma}_\varepsilon^2 \cdot (X_j^T X_j)^{-1}$. Τότε, σύμφωνα με το μοντέλο υπό τη μηδενική υπόθεση $\beta_{qj} = \gamma_{q0} + \sum_{s=1}^{s_q} \gamma_{qs} \cdot W_{sj}$, το στατιστικό κριτήριο $\frac{\sum_{j=1}^J (\hat{\beta}_{qj} - \hat{\gamma}_{q0} - \sum_{s=1}^{s_q} \hat{\gamma}_{qs} \cdot W_{sj})^2}{V_{qqj}}$ ακολουθεί προσεγγιστικά κατανομή X^2 με $J - s_q - 1$ βαθμούς ελευθερίας.

Ένα δεύτερο κριτήριο για τον έλεγχο της υπόθεσης $H_0: \tau_{qq} = 0$ που βασίζεται στο τυπικό σφάλμα του $\hat{\tau}_{qq}$ είναι το στατιστικό z με τύπο:

$$z = \frac{\hat{\tau}_{qq}}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{qq})}}$$

το οποίο ακολουθεί ασυμπτωτικά τυπική κανονική κατανομή.

Πολυπαραμετρικοί έλεγχοι

Ο πιο γενική μορφή ελέγχου υποθέσεων για τις διακυμάνσεις και τις συνδιακυμάνσεις, βασίζεται στο LRT. Αυτός ο έλεγχος είναι διαθέσιμος σε οποιαδήποτε μέθοδο εκτίμησης μέγιστης πιθανοφάνειας (πλήρη ή περιορισμένη). Μια συνήθης χρήση του ελέγχου λόγου πιθανοφανειών είναι ο έλεγχος της υπόθεσης:

$$H_0: T = T_0$$

έναντι της εναλλακτικής

$$H_1: T = T_1$$

όπου ο πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης T_0 είναι μια ελαχιστοποιημένη μορφή του T_1 , για παράδειγμα, το στοιχείο της q γραμμής και q στήλης (ή ενός συνόλου γραμμών και στηλών) είναι μηδέν. Για τον έλεγχο της συνδυαστική υπόθεσης χρησιμοποιούνται τα στατιστικά κριτήρια απόκλισης D των μοντέλων και στη συνέχεια η διαφορά αυτών που είναι:

$$H = D_0 - D_1$$

η οποία ακολουθεί κατανομή X^2 με m βαθμούς ελευθερίας, όπου m είναι η διαφορά στον αριθμό των μοναδικών συντελεστών διακύμανσης και συνδιακύμανσης που εκτιμώνται στα δύο μοντέλα.

Για να γίνει η χρήση του ελέγχου λόγου πιθανοφανειών για συντελεστές διακύμανσης ή συνδιακύμανσης, πρέπει τα μοντέλα που συγκρίνονται να είναι ίδια ως προς τις σταθερές επιδράσεις.

Τέλος, κατά της εκτίμηση με τη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας, είναι δυνατόν να ελεγχθούν ταυτόχρονα και οι σταθερές επιδράσεις και οι συντελεστές διακύμανσης-συνδιακύμανσης. Η διαδικασία είναι ακριβώς η ίδια με τα όσα περιγράφονται προηγουμένως, με τη βοήθεια της διαφοράς των κριτηρίων απόκλισης D.

1.5.2 Σύγκριση εμφωλευμένων μοντέλων

Από τη συνάρτηση πιθανοφάνειας μπορεί να υπολογιστεί ένα στατιστικό κριτήριο που ονομάζεται **απόκλιση** (deviance) και συμβολίζεται με D, το οποίο δείχνει πόσο καλά προσαρμόζεται το μοντέλο στα δεδομένα. Το στατιστικό D ορίζεται ως $-2 \times \ln$ (πιθανοφάνειας), όπου η πιθανοφάνεια είναι η τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας κατά τη σύγκλιση, και ln είναι ο φυσικός λογάριθμος (2).

Γενικά, τα μοντέλα με χαμηλότερη απόκλιση κάνουν καλύτερη προσαρμογή στα δεδομένα από τα μοντέλα με υψηλότερη απόκλιση. Εάν δύο μοντέλα είναι **εμφωλευμένα ή ένθετα**, πράγμα που

σημαίνει ότι ένα συγκεκριμένο μοντέλο μπορεί να εξαχθεί από ένα γενικότερο μοντέλο αφαιρώντας παραμέτρους από το γενικό μοντέλο, τότε μπορούμε να τα συγκρίνουμε στατιστικά χρησιμοποιώντας τις αποκλίσεις τους (2). Η διαφορά των αποκλίσεων για δύο ένθετα μοντέλα ακολουθεί κατανομή X^2 , με βαθμούς ελευθερίας ίσους με τη διαφορά στον αριθμό των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν στα δύο μοντέλα. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ελέγξει αν το γενικότερο μοντέλο ταιριάζει σημαντικά καλύτερα στα δεδομένα από το απλούστερο μοντέλο. Ο έλεγχος διαφοράς των αποκλίσεων δύο μοντέλων αναφέρεται επίσης ως **έλεγχος λόγου πιθανοφανειών**, καθώς η αναλογία δύο πιθανοφανειών συγκρίνεται εξετάζοντας τη διαφορά των λογαρίθμων τους. Ο έλεγχος X^2 των αποκλίσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διερευνηθεί η σημασία των τυχαίων επιδράσεων, συγκρίνοντας ένα μοντέλο που περιέχει αυτές τις επιδράσεις με ένα μοντέλο που δεν τις περιέχει.

Όταν χρησιμοποιείται ο έλεγχος X^2 των αποκλίσεων για τον έλεγχο ενός συντελεστή διακύμανσης, η τυπική εφαρμογή του ελέγχου οδηγεί σε μια τιμή p που είναι υπερβολικά υψηλή. Ο λόγος είναι ότι η μηδενική υπόθεση αφορά τη μηδενική διακύμανση, συνεπώς εάν απορριφθεί, υπάρχει 50% πιθανότητα να είναι θετική η διακύμανση και 50% πιθανότητα να είναι αρνητική. Οι αρνητικές διακυμάνσεις ωστόσο δεν έχουν νόημα και η συνήθης διαδικασία είναι να αλλάξει η αρνητική εκτίμηση σε μηδέν. Έτσι, κάτω από την μηδενική υπόθεση, η στατιστικό κριτήριο έχει μια μικτή κατανομή, δηλαδή ένας κυρτός γραμμικός συνδυασμός από άλλες κατανομές, συγκεκριμένα με 50% πιθανότητα είναι μηδέν και 50% πιθανότητα είναι X^2 με ένα βαθμό ελευθερίας. Επομένως, η τιμή p που προκύπτει από τον έλεγχο αποκλίσεων X^2 πρέπει να διαιρεθεί με το 2 στην περίπτωση ελέγχου ενός συντελεστή διακύμανσης (2).

1.5.3 Σύγκριση μη εμφωλευμένων μοντέλων

Εάν τα μοντέλα που θα συγκριθούν δεν είναι ένθετα μοντέλα, ένας δείκτης γενικής προσαρμογής για τη σύγκριση της προσαρμογής των στατιστικών μοντέλων είναι το **κριτήριο AIC** (Akaike's Criterion Information - AIC), το οποίο αναπτύχθηκε για να συγκρίνει τα μη ένθετα μοντέλα, λαμβάνοντας υπόψη τον πλήθος των εκτιμώμενων παραμέτρων. Το AIC για ένα πολυεπίπεδο μοντέλο παλινδρόμησης υπολογίζεται εύκολα, με τη βοήθεια της απόκλισης D , και ο αριθμός των εκτιμώμενων παραμέτρων Q , από τον τύπο (2):

$$AIC = D + 2 \cdot Q$$

Η μόνη προϋπόθεση για την εφαρμογή του συγκεκριμένου κριτηρίου για τη σύγκριση δύο μοντέλων είναι τα μοντέλα να αφορούν τα ίδια δεδομένα και η μέθοδος εκτίμησης των παραμέτρων τους να είναι η ίδια.

Ένας δείκτης προσαρμογής παρόμοιος με το κριτήριο AIC είναι το **κριτήριο BIC** (Bayesian Information Criterion - BIC), το οποίο δίνεται από τον τύπο (2):

$$BIC = D + Q \cdot \ln(N),$$

όπου το N αναφέρεται στο μέγεθος δείγματος. Στην πολυεπίπεδη ανάλυση ωστόσο, η χρήση του συγκεκριμένου κριτηρίου είναι διφορούμενη, γιατί δεν είναι σαφές αν ως N πρέπει να χρησιμοποιηθεί το μέγεθος δείγματος του πρώτου ή του δεύτερου επιπέδου. Αυτό εξαρτάται από το στατιστικό πρόγραμμα που θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση πολυεπίπεδων δεδομένων. Τα περισσότερα προγράμματα χρησιμοποιούν το μέγεθος δείγματος στο δεύτερο επίπεδο, το οποίο φαίνεται να έχει νόημα, δεδομένου ότι μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε τις επιδράσεις της ομαδοποίησης στις παρατηρήσεις.

Όσο μειώνεται η απόκλιση D , υποδεικνύοντας μια καλύτερη προσαρμογή για το μοντέλο, τόσο το AIC όσο και το BIC τείνουν επίσης να μειώνονται. Ωστόσο, ο υπολογισμός των AIC και BIC

περιλαμβάνει και τον αριθμό των εκτιμώμενων παραμέτρων Q .

Συνεπώς, όταν ο αριθμός των εκτιμώμενων παραμέτρων αυξάνεται, το AIC και το BIC τείνουν να αυξάνονται πάρα πολύ. Ανεξαρτήτως μεγέθους δείγματος, το κριτήριο BIC είναι προτιμότερο για μικρότερα μοντέλα. Δεδομένου ότι στα δεδομένα πολλαπλών επιπέδων είναι διαφορετικό το μέγεθος δείγματος στα διάφορα επίπεδα, το AIC είναι πιο απλό από το BIC και συνεπώς προτιμότερο. Το μοντέλο με τη χαμηλότερη τιμή AIC ή BIC θεωρείται καλύτερο. Να σημειωθεί εδώ ότι τα κριτήρια AIC και BIC βασίζονται στη συνάρτηση πιθανοφάνειας. Στην περίπτωση που οι εκτιμήσεις βασίζονται στη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας, τα κριτήρια AIC και BIC μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση των μοντέλων που διαφέρουν είτε ως προς το σταθερό μέρος είτε ως προς το τυχαίο. Εάν όμως χρησιμοποιείται η μέθοδος περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας κατά την εκτίμηση, τότε τα κριτήρια αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθεί μόνο για τη σύγκριση μοντέλων που διαφέρουν ως προς το τυχαίο μέρος.

Στα πλαίσια της Μπεϋζιανής μεθόδου εκτίμησης ορίζεται ένα ακόμη στατιστικό κριτήριο, το **κριτήριο DIC** (Deviance Information Criterion - DIC). Είναι ένα μπεϋζιανό κριτήριο για την ελαχιστοποίηση της εκ των υστέρων προγνωστικής απώλειας, δηλαδή μπορεί να θεωρηθεί ως ένα είδος σφάλματος που αναμένεται να υπάρχει όταν ένα στατιστικό μοντέλο που βασίζεται στο παρατηρούμενο σύνολο δεδομένων y εφαρμόζεται σε ένα μελλοντικό σύνολο δεδομένων x . Έστω ότι η $f(x|\theta^*)$ υποδηλώνει την πιθανοφάνεια, τότε η αναμενόμενη απώλεια δίνεται από τον τύπο (2):

$$E_{f(x|\theta^*)}[-2\ln f(x|\theta^*)]$$

όπου το $-2\ln f(x|\theta^*)$ είναι η συνάρτηση απώλειας ενός μελλοντικού συνόλου δεδομένων x με δεδομένες τις αναμενόμενες εκ των υστέρων εκτιμήσεις των παραμέτρων του μοντέλου που βασίζονται στο παρατηρούμενο σύνολο δεδομένων y . Εάν οι πραγματικές τιμές των παραμέτρων ήταν γνωστές, τότε θα μπορούσε να υπολογιστεί η αναμενόμενη απώλεια.

Επειδή όμως αυτές είναι άγνωστες, ο τύπος υπολογισμού του κριτηρίου DIC παίρνει τη μορφή (2):

$$DIC = D + p \cdot d ,$$

όπου το πρώτο μέρος (κατα προσέγγιση) D , δηλαδή το ίδιο όπως στα κριτήρια AIC και BIC, ενώ το δεύτερο μέρος ερμηνεύεται ως “το αποτελεσματικό πλήθος παραμέτρων”, ή πιο επίσημα, ως η εκ των υστέρων αναμενόμενη απόκλιση μείον την απόκλιση των εκ των υστέρων μέσων.

1.6 Ελλείπουσες τιμές (Missing data)

Οι ελλείπουσες τιμές αποτελούν μεγάλο πρόβλημα κατά την προσαρμογή οποιουδήποτε στατιστικού μοντέλου. Προκειμένου να επιλεγεί κατάλληλη στατιστική μέθοδος για την ανάλυση δεδομένων με ελλιπείς τιμές, πρέπει να διερευνηθεί για ποιο λόγο εμφανίζονται αυτές. Εάν είναι γνωστός ο μηχανισμός που τις δημιουργεί, τότε είναι δυνατό να εφαρμοστεί κατάλληλη μέθοδος για να τις αντιμετωπίσει (34).

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μηχανισμών που δημιουργούν ελλιπείς τιμές. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει **ελλιπείς τιμές που οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες** και η δεύτερη **ελλιπείς τιμές οι οποίες οφείλονται στο σχεδιασμό της έρευνας**. Η πρώτη κατηγορία αφορά περιπτώσεις όπως για παράδειγμα ανθρώπινα σφάλματα κατά την καταχώρηση μετρήσεων, ασθενείς που αρνούνται να συμμετέχουν σε κάποια μέτρηση, ασθενείς που χάνονται από τη μελέτη, ασθενείς που αρνούνται να απαντήσουν σε κάποια ερώτηση είτε επειδή δεν είναι σίγουροι, είτε επειδή δεν γνωρίζουν κ.ά.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει περιπτώσεις όπου λόγω αδυναμίας μέτρησης της ακριβούς έκθεσης σε έναν παράγοντα σε κάθε άτομο του πληθυσμού της μελέτης (π.χ. λόγω υψηλού κόστους), αποφασίζεται να γίνει κάποια εναλλακτική μέτρηση η οποία θα είναι ενδεικτική της έκθεσης στον παράγοντα. Στη συνέχεια, επιλέγεται ένα υποσύνολο του αρχικού δείγματός και υποβάλλεται στην “ακριβή” μέτρηση. Με τον τρόπο αυτό υπάρχει μία μέτρηση πάντα καθορισμένη και μία άλλη που παρουσιάζει σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρήσεις με ελλιπείς τιμές (η “φθηνή” και η “ακριβή” μέτρηση αντίστοιχα). Στο συγκεκριμένο παράδειγμα ο ερευνητής γνωρίζει πλήρως το μηχανισμό που δημιουργεί τις ελλιπείς τιμές, αφού αυτός τον καθορίζει.

Έχουν περιγραφεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ελλιπή σύνολα δεδομένων (36):

- ο **μηχανισμός πλήρως τυχαίων ελλιπών δεδομένων** (Missing Completely At Random - MCAR),
- ο **μηχανισμός τυχαίων ελλιπών δεδομένων** (Missing At Random - MAR) και
- ο **μηχανισμός μη τυχαίων ελλιπών δεδομένων** (Missing Not At Random - MNAR).

Ο πρώτος μηχανισμός, που συχνά αναφέρεται με τα αρχικά **MCAR**, δηλώνει ότι η εμφάνιση ελλιπών τιμών στο δείγμα δεν σχετίζεται με κανένα παράγοντα, είτε γνωστό είτε άγνωστο που αφορά την έρευνα. Για παράδειγμα δημιουργούνται ελλιπείς τιμές λόγω λάθους κατά την καταγραφή μιας μέτρησης, ή λόγω απώλειας κάποιου συμπληρωμένου ερωτηματολογίου). Στην περίπτωση αυτή, τα δεδομένα ονομάζονται **Πλήρως Τυχαία Ελλιπή** διότι ο μηχανισμός που δημιουργεί την έλλειψη είναι τελείως ανεξάρτητος τόσο από την φύση όσο και από τιμές των υπό μελέτη μεταβλητών.

Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό ο οποίος συχνά αναφέρεται με τα αρχικά **MAR**, τα δεδομένα χαρακτηρίζονται ως **Τυχαία Ελλιπή**, όταν ο μηχανισμός της έλλειψης εξαρτάται από τις παρατηρηθείσες τιμές, χωρίς όμως να εξαρτάται και από τις ελλιπείς παρατηρήσεις. Στην πράξη MAR μπορεί να υπάρξει σε σύνολα δεδομένων στα οποία κάποιες μεταβλητές δεν είναι ποτέ ελλιπείς (π.χ. φύλο, ηλικία) και η πιθανότητα οι υπόλοιπες μεταβλητές να είναι ελλιπείς εξαρτάται μόνο από τις πρώτες. Για να γίνει κατανοητή η περίπτωση αυτή αρκεί το εξής παράδειγμα:

Πραγματοποιείται μία έρευνα και ζητείται να εκτιμηθεί η προβλεπόμενη τιμή για ένα συγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ, όμως τα αποτελέσματα είναι γνωστά για όλα τα άτομα που έχουν νοσήσει και άγνωστα για ένα τυχαίο δείγμα όσων δεν έχουν νοσήσει. Σε αυτό το παράδειγμα, ο μηχανισμός ελλιπών τιμών είναι MAR, καθώς η πιθανότητα να εμφανιστούν ελλιπείς τιμές στο δείγμα εξαρτάται από το αν το άτομο έχει εκδηλώσει τη νόσο ή όχι (31).

Τέλος, όταν ο μηχανισμός ελλιπών τιμών εξαρτάται τόσο από τις παρατηρηθείσες όσο και από τις ελλιπείς τιμές, τότε χρησιμοποιείται ο όρος **μη αγνοήσιμες** (Non Ignorable Non Response - NINR), ή **μη τυχαίες** (Missing Not At Random - MNAR) για τις ελλείπουσες τιμές. Ουσιαστικά στο συγκεκριμένο μηχανισμό, η πιθανότητα μία μονάδα να εμφανίζει ελλιπή τιμή εξαρτάται από την τιμή της και δεν μπορεί να αποδοθεί εξ ολοκλήρου σε γνωστούς παράγοντες. Πάλι, μέσω του παρακάτω παραδείγματος θα γίνει πιο κατανοητή η περίπτωση αυτή:

Ζητείται από εργαζόμενους σε νοσοκομεία να δηλώσουν την καθημερινή κατανάλωση που κάνουν σε αντισηπτικά διαλύματα. Είναι πιθανό να εμφανιστούν ελλιπείς τιμές όταν τα επίπεδα κατανάλωσης είναι σχετικά μικρά (δηλαδή να γίνει απόκρυψη της πραγματικής κατανάλωσης που κάνουν, σε περίπτωση που αυτή είναι χαμηλή και να δηλώσουν μεγαλύτερη κατανάλωση). Η εμφάνιση ελλιπών τιμών δεν οφείλεται εντελώς στην τύχη, αλλά σχετίζεται με άγνωστους παράγοντες (χαρακτηριστικά του κάθε ερωτώμενου).

Η τελευταία περίπτωση θέλει αρκετή προσοχή, καθώς χάνονται σημαντικές πληροφορίες από τα δεδομένα. Μία συνέπεια από την παρουσία ελλιπών τιμών είναι η μεροληψία των εκτιμητριών. Η

φύση της μεροληψίας εξαρτάται από τον εκάστοτε μηχανισμό ελλিপών τιμών. Στην περίπτωση MCAR και MAR, το πρόβλημα των ελλειπουσών δεδομένων μπορεί να αντιμετωπιστεί διαγράφοντας τις καταχωρήσεις με ελλιπή δεδομένα και κάνοντας χρήση μόνο των πλήρως καταγεγραμμένων περιπτώσεων, ενώ στην περίπτωση NINR (ή MNAR) δεν υπάρχει κάποια γενική μέθοδος αποτελεσματικής αντιμετώπισης των ελλিপών τιμών. Όταν ο μηχανισμός είναι MCAR ή ακόμη και MAR, προκύπτουν συνήθως αμερόληπτες εκτιμήτριες αφού το δείγμα στο οποίο γίνεται η ανάλυση είναι τυχαίο δείγμα του αρχικού (35), ενώ όταν ο μηχανισμός είναι NINR (MNAR) εμφανίζεται αρκετά συχνά μεροληψία στις παραγόμενες εκτιμήτριες (12),(45).

Δύο μέθοδοι με τις οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν οι ελλείπουσες τιμές είναι η **μέθοδος αντικατάστασης (imputation)** και η **μέθοδος διαγραφής (listwise deletion)**.

Η μέθοδος αντικατάστασης αποτελεί ουσιαστικά μία προσπάθεια συμπλήρωσης των ελλিপών τιμών. Στην πράξη προϋποθέτει ότι ο ερευνητής πρέπει να αντικαταστήσει με κάποιον τρόπο τις ελλείψεις τιμές με τις καλύτερες δυνατές τιμές, κάνοντας χρήση των παρατηρηθέντων (γνωστών) τιμών των υπολοίπων μονάδων. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις ελλείψεις τιμές με τη μέση τιμή των γνωστών παρατηρήσεων. Από την άλλη πλευρά, η μέθοδος της διαγραφής, διαγράφει όσες παρατηρήσεις παρουσιάζουν ελλιπή στοιχεία.

Ένας γενικός κανόνας που διέπει τα πολυεπίπεδα μοντέλα είναι ότι εάν το ποσοστό των ελλειπουσών τιμών στο επίπεδο 1 δεν ξεπερνά το 5% του συνόλου των παρατηρήσεων, τότε μπορούν αυτές να αντιμετωπιστούν με τη μέθοδο της διαγραφής (listwise deletion), η οποία διαγράφει όποια περίπτωση παρουσιάζει ελλιπή στοιχεία και η ανάλυση του δείγματος γίνεται μόνο με τις πλήρως συμπληρωμένες περιπτώσεις (7).

Στη συνέχεια συγκρίνονται τα αποτελέσματα του μοντέλου με τις ελλείπουσες τιμές και τα αποτελέσματα του μοντέλου χωρίς τις ελλείπουσες τιμές, ώστε να αποφανθεί εάν διαφέρουν. Στην περίπτωση όπου δε διαφέρουν, σημαίνει ότι οι ελλείπουσες τιμές δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα, γι' αυτό και μπορούν να μη ληφθούν υπόψη. Εάν ωστόσο η διαγραφή τους οδηγήσει σε πολύ διαφορετικά αποτελέσματα σημαίνει ότι δεν μπορούν να διαγραφούν.

Η μέθοδος διαγραφής δίνει έγκυρα αποτελέσματα όταν τα ελλιπή στοιχεία ακολουθούν μηχανισμό MCAR και σε ορισμένες περιπτώσεις MAR. Αν όμως τα ελλιπή στοιχεία ακολουθούν μηχανισμό MNAR, τα αποτελέσματα που προκύπτουν εάν εφαρμοστεί η μέθοδος αυτή εμφανίζουν αποκλίσεις, καθώς οι πλήρως συμπληρωμένες περιπτώσεις που έχουν παραμείνει στο δείγμα, δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού. Επιπλέον, πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ότι τα δεδομένα που λείπουν αποτελούν μικρό ποσοστό και δε θα επηρεάσουν τα αποτελέσματα της έρευνας.

Στα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η απώλεια πληροφορίας που οδηγεί συχνά σε μη αποτελεσματικούς εκτιμητές και σε μειωμένη στατιστική ισχύ. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος αναπτύχθηκε μια άλλη κατηγορία μεθόδων που είναι οι μέθοδοι αντικατάστασης. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημά τους είναι ότι διατηρούν το μέγεθος του δείγματος. Όμως, η αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή, καθώς μπορεί να προκύψουν μεγάλες αποκλίσεις. Στην περίπτωση όπου το ποσοστό των ελλειπουσών τιμών κυμαίνεται από 5 έως 20%, προτείνεται από τη βιβλιογραφία (7) να γίνει αντικατάσταση αυτών μέσω μεθόδων πολλαπλής αντικατάστασης (multiple imputation).

1.7 Μέγεθος δείγματος

Υπάρχουν διάφοροι τύποι πολυεπίπεδων μοντέλων που διαφέρουν για παράδειγμα είτε ως προς τον αριθμό των επιπέδων (π.χ. 2, 3), είτε ως προς την κλίμακα της μεταβλητής έκβασης (π.χ. συνεχής, δίτιμη, κατηγορική κ.ά.). Ένα ερώτημα που προκύπτει αναφορικά με τα πολυεπίπεδα μοντέλα, είναι το πόσο καλά λειτουργούν αυτά υπό διάφορες συνθήκες σχεδιασμού. Μία από αυτές τις συνθήκες σχεδιασμού είναι το μέγεθος του δείγματος σε κάθε επίπεδο της ανάλυσης. Ο προβληματισμός

σχετικά με το κατάλληλο μέγεθος δείγματος πρακτικά τίθεται στις περισσότερες ποσοτικές μελέτες, αλλά γίνεται πιο έντονος στα πολυεπίεδα μοντέλα λόγω των πολλαπλών επιπέδων ανάλυσης. Επί του παρόντος, υπάρχουν λίγες οδηγίες και βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με το κατάλληλο μέγεθος δείγματος. Ένας προτεινόμενος κανόνας αναφέρεται ως “30-30” (15). Σύμφωνα με αυτόν, απαιτούνται τουλάχιστον 30 ομάδες (επίπεδο 2) με 30 μονάδες (επίπεδο 1) στην κάθε ομάδα και αυτό αφορά κάθε επίπεδο της ανάλυσης. Αυτός ο κανόνας εξελίχθηκε περαιτέρω σε 50-20, σύμφωνα με τον οποίο απαιτούνται τουλάχιστον 20 παρατηρήσεις (επίπεδο 1) για 50 ομάδες (επίπεδο 2) στην περίπτωση όπου ένα μοντέλο εξετάζει αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταβλητών διαφορετικών επιπέδων (15). Στην πολυεπίεδη ανάλυση μεγαλύτερη σημασία έχει το πλήθος των ομάδων στα υψηλότερα επίπεδα, παρά το μέγεθος δείγματος σε κάθε ομάδα (43).

Στην πολυεπίεδη γραμμική παλινδρόμηση, μελέτες προσομοίωσης έχουν δείξει ότι σε ένα μοντέλο δύο επιπέδων απαιτούνται τουλάχιστον 50 ομάδες στο δεύτερο επίπεδο έτσι ώστε να εκτιμηθούν με ακρίβεια τα τυπικά σφάλματα των εκτιμήσεων (25).

Στην πολυεπίεδη λογιστική παλινδρόμηση, μελέτες προσομοίωσης έχουν δείξει ότι σε ένα μοντέλο δύο επιπέδων απαιτούνται τουλάχιστον 40 ομάδες στο δεύτερο επίπεδο με 50 παρατηρήσεις, το ελάχιστο, σε κάθε ομάδα, έτσι ώστε να εκτιμηθούν με ακρίβεια μικρές σταθερές επιδράσεις (όταν $OR \approx 1.70$) ή όταν η διασπορά των καταλοίπων του δευτέρου επιπέδου είναι μικρή (όταν $var(u_{0j}) \approx 0.1$), ενώ απαιτούνται τουλάχιστον 80 ομάδες στο δεύτερο επίπεδο με 100 παρατηρήσεις, το ελάχιστο, σε κάθε ομάδα, όταν η διασπορά των καταλοίπων του δευτέρου επιπέδου είναι μεγάλη (όταν $var(u_{0j}) \approx 0.5$) (37).

Στα μοντέλα δύο επιπέδων προτείνεται οι ομάδες στο υψηλότερο επίπεδο να είναι τουλάχιστον 100 για να έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια οι εκτιμήσεις συντελεστών διακύμανσης του δευτέρου επιπέδου και των τυπικών σφαλμάτων τους. Ωστόσο και μικρότερος αριθμός ομάδων στο δεύτερο επίπεδο, για παράδειγμα 50, δίνει αποδεκτά αποτελέσματα (29).

Στα μοντέλα τριών επιπέδων, υποστηρίζεται ότι επαρκής ισχύς σε περίπτωση όπου οι σταθερές επιδράσεις είναι μεγάλες, μπορεί να επιτευχθεί με σχετικά μικρό αριθμό ομάδων στο δεύτερο επίπεδο, αλλά με μεγάλο αριθμό ομάδων στο τρίτο επίπεδο, όπως για παράδειγμα, 17 ομάδες στο τρίτο επίπεδο και 8 στο δεύτερο, εμφωλευμένες σε κάθε ομάδα του τρίτου επιπέδου ή 66 ομάδες στο τρίτο επίπεδο και 2 στο δεύτερο, εμφωλευμένες σε κάθε ομάδα του τρίτου επιπέδου (18). Ωστόσο υποστηρίζεται και ότι εάν το τρίτο επίπεδο δεν έχει ερευνητικό ενδιαφέρον αλλά περιλαμβάνεται μόνο λόγω της διαδικασίας δειγματοληψίας, τότε ακόμη και μόλις τέσσερις ομάδες στο τρίτο επίπεδο μπορούν να εξασφαλίσουν αξιόπιστα αποτελέσματα εκτίμησης στο πρώτο και δεύτερο επίπεδο (26).

Τα δεδομένα πολλαπλών επιπέδων έχουν την ιδιαιτερότητα ότι περιλαμβάνουν δύο διαφορετικά μεγέθη δειγμάτων (αφορά τα μοντέλα δύο επιπέδων), τον αριθμό των ανεξάρτητων μονάδων δειγματοληψίας του δευτέρου επιπέδου (δηλαδή τις ομάδες) και τον αριθμό των δευτερογενών μονάδων δειγματοληψίας του πρώτου επιπέδου (δηλαδή τις διάφορες παρατηρήσεις ανά ομάδα) (41). Συμβολίζουμε το πλήθος των ανεξάρτητων μονάδων δειγματοληψίας δευτέρου επιπέδου με N . Επειδή ο αριθμός των μονάδων του πρώτου επιπέδου μπορεί να ποικίλει ανά ομάδα, συμβολίζουμε με \bar{n} το μέσο αριθμό δευτερογενών μονάδων.

Κατά γενικό κανόνα, μας ενδιαφέρει η ισχύς ενός μοντέλου, γι' πρέπει να επικεντρωθούμε στη μεγιστοποίηση του N , εφόσον αυτό είναι δυνατό, διότι οι ανεξάρτητες μονάδες δειγματοληψίας του δευτέρου επιπέδου εξ' ορισμού δεν συνδέονται μεταξύ τους και έτσι παρέχουν περισσότερες συνολικές πληροφορίες από τις δευτερεύουσες μονάδες δειγματοληψίας οι οποίες εξ' ορισμού συσχετίζονται μεταξύ τους.

Η ισχύς ενός στατιστικού ελέγχου εξαρτάται από το μέγεθος δείγματος. Εάν το μέγεθος δείγματος είναι ανεπαρκές, μειώνεται η στατιστική ισχύς, δηλαδή η πιθανότητα ανίχνευσης μιας πραγματικής επίδρασης (29). Στα πολυεπίπεδα μοντέλα, ωστόσο, υπάρχει ένα μέγεθος δείγματος για κάθε επίπεδο, που ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός μονάδων που παρατηρήθηκε για το συγκεκριμένο επίπεδο. Αν θεωρήσουμε το μοντέλο δύο επιπέδων όπου οι ασθενείς είναι εμφωλευμένοι στα νοσοκομεία, έστω ότι στο δεύτερο επίπεδο έχουμε συνολικά 37 διαθέσιμα νοσοκομεία και στο πρώτο επίπεδο έχουμε συνολικά 8000 ασθενείς. Τότε, το αναμενόμενο πλήθος ασθενών ανά νοσοκομείο είναι $\frac{8000}{37} \approx 216$. Η ισχύς εξαρτάται επίσης και από την παράμετρο που ελέγχεται γι' αυτό οι εκτιμήσεις της ισχύος είναι διαφορετικές ανάλογα με το αν ο έλεγχος επικεντρώνεται στους συντελεστές παλινδρόμησης β , ή σε κάποια παράμετρο διακύμανσης.

Αυτό που ισχύει γενικά είναι ότι, για να ελεγχθεί η επίδραση μιας μεταβλητής του πρώτου επιπέδου, έχει μεγάλη σημασία το μέγεθος δείγματος του πρώτου επιπέδου (εδώ 8000), για τον έλεγχο της επίδρασης μιας μεταβλητής του δεύτερου επιπέδου, σημασία έχει το μέγεθος δείγματος του δεύτερου επιπέδου (εδώ 37) κ.λ.π. Ο μέσος αριθμός παρατηρήσεων ανά ομάδα του δεύτερου επιπέδου (εδώ είναι 216) δεν είναι σημαντικός για την ισχύ ενός ελέγχου. Σχεδόν πάντα, παρέχει περισσότερες πληροφορίες ένα δείγμα 37 νοσοκομείων με 8000 ασθενείς συνολικά, απ' ότι ένα δείγμα 15 νοσοκομείων με 8000 ασθενείς. Ένα δείγμα 100 νοσοκομείων με συνολικό αριθμό ασθενών 8000 παρέχει ακόμη περισσότερες πληροφορίες (παρόλο που ο μέσος αριθμός ασθενών ανά νοσοκομείο είναι 80, δηλαδή μικρότερος). Επιπλέον, για τον έλεγχο των σταθερών συντελεστών παλινδρόμησης, το μικρό μέγεθος δείγματος ανά ομάδα δεν αποτελεί πρόβλημα. Ένας χαμηλός μέσος αριθμός παρατηρήσεων ανά ομάδα του δεύτερου επιπέδου, δεν έχει τόσο αρνητικές συνέπειες στην ισχύ του ελέγχου για τους σταθερούς συντελεστές παλινδρόμησης. Αυτό όμως που περιορίζεται είναι η ισχύς του ελέγχου που αφορά τη διασπορά των τυχαίων κλίσεων, για παράδειγμα την διασπορά μεταξύ των νοσοκομείων (between-hospitals variance). Είναι βολικό να εξετάζεται η ισχύς ως συνέπεια του τυπικού σφάλματος μιας εκτίμησης. Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να ελέγξουμε τη μηδενική υπόθεση ότι ένας συντελεστής παλινδρόμησης είναι 0, και γι' αυτό το συντελεστή έχουμε μια εκτίμηση γ η οποία κατανέμεται κατά προσέγγιση κανονικά, με τυπικό σφάλμα $SE(\gamma)$.

Η αναλογία $t = \frac{\hat{\gamma}}{SE(\hat{\gamma})}$ που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο αυτό ακολουθεί κατανομή t-Student, ενώ όταν το μέγεθος του δείγματος είναι αρκετά μεγάλο, η κατανομή προσεγγίζεται από την τυπική κανονική κατανομή. Η ισχύς αυτού του ελέγχου θα είναι υψηλή εάν η πραγματική τιμή του γ είναι μεγάλη ή/και εάν το τυπικό σφάλμα είναι μικρό. Όταν το επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου αυξάνεται (δηλαδή επιτρέπεται μεγαλύτερη πιθανότητα σφάλματος τύπου I) αυτό θα οδηγήσει και σε υψηλότερη ισχύ. Αυτός ο έλεγχος είναι ένας μονόπλευρος έλεγχος που εκφράζεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\hat{\gamma}}{SE(\hat{\gamma})} \approx z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}$$

όπου το επίπεδο σημαντικότητας υποδεικνύεται με το δείκτη α και η πιθανότητα σφάλματος τύπου II, η οποία είναι ίση με 1 μείον την ισχύ του ελέγχου, υποδεικνύεται με το β . Τα $z_{1-\alpha}$ και $z_{1-\beta}$ είναι κρίσιμα σημεία της τυπικής κανονικής κατανομής. Για παράδειγμα, για να επιτευχθεί σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ μια αρκετά υψηλή ισχύς του της τάξεως του 80%, δηλαδή $1-\beta=0.80$, τότε είναι $z_{1-\alpha} = 1.645$ και $z_{1-\beta} = 0.84$, έτσι ώστε ο λόγος της πραγματικής τιμής της παραμέτρου γ προς το τυπικό σφάλμα να είναι τουλάχιστον $1.645 + 0.84 \approx 2.5$.

Στην περίπτωση ενός δίπλευρου ελέγχου ισχύει αντίστοιχα ο ακόλουθος τύπος:

$$\frac{\hat{\gamma}}{SE(\hat{\gamma})} \approx z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}$$

υπό την προϋπόθεση ότι ο η ισχύς του ελέγχου δεν είναι πολύ μικρή, δηλαδή για $1 - \beta \geq 0.3$.

Αναφορικά με το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος στην περίπτωση δίτιμης εξαρτημένης μεταβλητής, ο αριθμός των ομάδων κάθε επιπέδου και ο αριθμός των μονάδων σε κάθε ομάδα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τον επιπολασμό της μεταβλητής έκβασης, δηλαδή, συμβάντα με χαμηλό επιπολασμό απαιτούν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων ανά ομάδα. (29)

1.7.1 Επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος (design effect - deff)

Μια χρήσιμη ποσότητα σε σχέση με σύνθετα δειγματοληπτικά σχήματα, είναι η **επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος** (design effect - deff). Η ποσότητα αυτή υποδεικνύει ο συγκεκριμένος σχεδιασμός που έχει επιλεγεί - στην περίπτωσή μας, το πολυεπίπεδο μοντέλο - επηρεάζει το τυπικό σφάλμα των παραμέτρων. Η ποσότητα αυτή ορίζεται από την σχέση:

$$deff = \frac{\text{ΤΟ ΤΕΤΡΑΓΩΝΟ ΤΟΥ ΤΥΠΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΕΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ}}{\text{ΤΟ ΤΕΤΡΑΓΩΝΟ ΤΟΥ ΤΥΠΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΕΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΗΘΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ}}$$

όπου ο «συνήθης σχεδιασμός» ορίζεται ως η μέθοδος όπου η επιλογή δείγματος γίνεται μέσω απλής τυχαίας δειγματοληψίας ίδιου μεγέθους δείγματος με το μέγεθος δείγματος του πρώτου επιπέδου του πολυεπίπεδου μοντέλου. Αν το deff είναι μεγαλύτερο από 1, τότε η πολυεπίπεδη ανάλυση είναι λιγότερο αποτελεσματική από την απλή τυχαία δειγματοληψία (με το ίδιο μέγεθος δείγματος). Εάν είναι μικρότερο από 1, τότε η πολυεπίπεδη ανάλυση είναι πιο αποτελεσματική. Επειδή το τετράγωνο του τυπικού σφάλματος είναι αντιστρόφως ανάλογο του μεγέθους δείγματος, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος για την πολυεπίπεδη ανάλυση δίνεται από το μέγεθος του δείγματος που θα απαιτείται στην απλή τυχαία δειγματοληψία πολλαπλασιασμένο με την ποσότητα deff.

Η μορφή της ποσότητας deff είναι διαφορετική, ανάλογα με το είδος του μοντέλου. Παρακάτω συνοψίζουμε τις μορφές που μπορεί να πάρει ο συντελεστής deff για ένα μοντέλο δύο επιπέδων, υποθέτοντας ότι όλες οι ομάδες του δευτέρου επιπέδου έχουν ίδιο μέγεθος δείγματος, έστω n , οι οποίες ωστόσο είναι καλές προσεγγίσεις ακόμη και σε περίπτωση που τα μεγέθη δείγματος ανά ομάδα διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους. Ας θεωρήσουμε ότι το πλήθος των στοιχείων του δευτέρου επιπέδου (δηλαδή το σύνολο των ομάδων) είναι m , έτσι ώστε το συνολικό μέγεθος δείγματος του πρώτου επιπέδου να είναι $m \cdot n$. Για όλα τα μοντέλα που παρουσιάζονται παρακάτω, η διασπορά των καταλοίπων e_{ij} του πρώτου επιπέδου είναι $Var(e_{ij}) = \sigma_e^2$ και η διασπορά των καταλοίπων u_{0j} του δευτέρου επιπέδου είναι $Var(u_{0j}) = \sigma_{u_0}^2$.

1) Για την εκτίμηση του πληθυσμιακού μέσου σε μοντέλο τυχαίων σταθερών χωρίς επεξηγηματικές μεταβλητές

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_0 + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

Τα δύο επίπεδα συνοψίζονται από το μοντέλο:

$$Y_{ij} = \gamma_0 + u_{0j} + e_{ij}$$

Όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2)$

Για την εκτίμηση του πληθυσμιακού μέσου γ_{00} η διασπορά είναι:

$$Var(\hat{\gamma}_0) = \frac{n \cdot \sigma_{u_0}^2 + \sigma_\varepsilon^2}{m \cdot n}$$

και για την επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος ισχύει ότι

$$deff = 1 + (n-1) \cdot \rho_I \geq 1$$

$$\text{όπου } \rho_I = ICC = \frac{\sigma_{u_0}^2}{\sigma_{u_0}^2 + \sigma_\varepsilon^2}$$

2) Για την εκτίμηση του συντελεστή παλινδρόμησης μιας μεταβλητής του πρώτου επιπέδου σε μοντέλο τυχαίων σταθερών με επεξηγηματικές μεταβλητές πρώτου επιπέδου

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \gamma_1 \cdot X_{1ij} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_0 + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

Τα δύο επίπεδα συνοψίζονται από το μοντέλο:

$$Y_{ij} = \gamma_0 + \gamma_1 \cdot X_{1ij} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + u_{0j} + e_{ij}$$

$$\text{Όπου } u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2) \quad \text{και} \quad e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

Για την εκτίμηση ενός συντελεστή παλινδρόμησης, έστω του γ_1 , της μεταβλητής X_1 του πρώτου επιπέδου του μοντέλου, υπό την προϋπόθεση ότι η μεταβλητή X_1 δεν έχει τυχαία κλίση και έχει μηδενική διασπορά μεταξύ των ομάδων, δηλαδή ίδιος σταθερός μέσος όρος για όλες τις ομάδες και ότι δεν σχετίζεται με άλλες επεξηγηματικές μεταβλητές X_k ($k \geq 2$), η διακύμανση της εκτίμησης είναι:

$$Var(\hat{\gamma}_1) = \frac{\sigma_\varepsilon^2}{m \cdot n \cdot S_{X_1}^2}$$

με τη διασπορά εντός των ομάδων για τη μεταβλητή X_1 , δηλαδή την $S_{X_1}^2$, να είναι σταθερή.

Για την επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος ισχύει ότι

$$deff = 1 - \rho_I \leq 1$$

3) Για την εκτίμηση της επίδρασης μιας μεταβλητής πρώτου επιπέδου σε μοντέλο τυχαίων σταθερών και κλίσεων με επεξηγηματικές μεταβλητές πρώτου επιπέδου

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j} \cdot X_{1ij} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_0 + u_{0j}$$

και

$$\beta_{1j} = \gamma_1 + u_{1j}$$

(Επίπεδο 2)

Τα δύο επίπεδα συνοψίζονται από το μοντέλο:

$$Y_{ij} = \gamma_0 + \gamma_1 \cdot X_{1ij} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + u_{0j} + u_{1j} \cdot X_{1ij} + e_{ij}$$

Όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$, $u_{1j} \sim N(0, \sigma_{u_1}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$

Για την εκτίμηση της επίδρασης της μεταβλητής X_1 του πρώτου επιπέδου του μοντέλου, κάτω από τις ίδιες προϋποθέσεις, απλά η μεταβλητή X_1 έχει τώρα τυχαία κλίση, άρα δεν έχει μηδενική διασπορά μεταξύ των ομάδων, η διακύμανση της εκτίμησης είναι:

$$\text{Var}(\hat{\gamma}_1) = \frac{n \cdot \sigma_{u_1}^2 \cdot S_{X_1}^2 + \sigma_\varepsilon^2}{m \cdot n \cdot S_{X_1}^2}$$

Για την επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος ισχύει ότι

$$\text{deff} = \frac{n \cdot \sigma_{u_1}^2 \cdot S_{X_1}^2 + \sigma_\varepsilon^2}{\sigma_{u_1}^2 \cdot S_{X_1}^2 + \sigma_{u_0}^2 + \sigma_\varepsilon^2}$$

και οι τιμές του μπορεί να είναι είτε μεγαλύτερες είτε μικρότερες από 1.

4) Εκτίμηση συντελεστή παλινδρόμησης της μεταβλητής X_1 του δευτέρου επιπέδου του μοντέλου μοντέλο τυχαίων σταθερών με επεξηγηματικές μεταβλητές πρώτου και δευτέρου επιπέδου

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + e_{ij} \quad (\text{Επίπεδο 1})$$

$$\beta_{0j} = \gamma_0 + \gamma_1 \cdot X_{1j} + u_{0j} \quad (\text{Επίπεδο 2})$$

όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$.

Τα δύο επίπεδα συνοψίζονται από το μοντέλο:

$$Y_{ij} = \gamma_0 + \gamma_1 \cdot X_{1j} + \gamma_2 \cdot X_{2ij} + \dots + \gamma_p \cdot X_{p_{ij}} + u_{0j} + e_{ij}$$

Όπου $u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$ και $e_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$

Για την εκτίμηση του συντελεστή παλινδρόμησης της μεταβλητής X_1 του δευτέρου επιπέδου του μοντέλου, η διακύμανση της εκτίμησης είναι:

$$\text{Var}(\hat{\gamma}_1) = \frac{n \cdot \sigma_{u_0}^2 + \sigma_\varepsilon^2}{m \cdot n \cdot S_{X_1}^2}$$

όπου η διασπορά της μεταβλητής X_1 είναι $S_{X_1}^2$ και η μεταβλητή X_1 δεν σχετίζεται με άλλες επεξηγηματικές μεταβλητές X_k ($k \geq 2$).

Για την επίδραση του δειγματοληπτικού σχήματος ισχύει ότι

$$\text{deff} = 1 + (n - 1) \cdot \rho_I \geq 1$$

Ο πολυεπίπεδος σχεδιασμός είναι μερικές φορές περισσότερο, και μερικές φορές λιγότερο αποτελεσματικός σε σχέση με την απλή τυχαία δειγματοληψία. Στη δεύτερη περίπτωση που δείξαμε παραπάνω, όπου είχαμε μια μεταβλητή πρώτου επιπέδου χωρίς διακύμανση μεταξύ των ομάδων, ο

σχεδιασμός πολλαπλών επιπέδων είναι πάντα πιο αποτελεσματικός έναντι της απλής τυχαίας δειγματοληψίας.

Από την άλλη πλευρά, για την εκτίμηση του πληθυσμιακού μέσου (πρώτη περίπτωση) ή της επίδρασης μιας μεταβλητής του δευτέρου επιπέδου (τέταρτη περίπτωση), ο σχεδιασμός πολλαπλών επιπέδων είναι πάντα λιγότερο αποδοτικός και πιο απαιτητικός για μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος κάθε ομάδας δευτέρου επιπέδου καθώς και για τον ενδοταξικό συντελεστή συσχέτισης. Στη δεύτερη και τρίτη περίπτωση εκτιμάται ο ίδιος συντελεστή παλινδρόμησης, αλλά στην τρίτη περίπτωση η μεταβλητή X_1 έχει μια τυχαία κλίση, κάτι που δεν ισχύει στη δεύτερη περίπτωση. Η διαφορά στους τύπους για το deff μεταξύ αυτών των περιπτώσεων δείχνει ότι οι λεπτομέρειες που αφορούν τη δομή πολυεπίπεδων μοντέλων έχουν σημασία για τα τυπικά σφάλματα, συνεπώς, και για τα απαιτούμενα μεγέθη δείγματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό που έχει σημασία εδώ δεν είναι ο τρόπος με τον οποίο καθορίζεται το πολυεπίπεδο μοντέλο, αλλά το πραγματικό μοντέλο το οποίο ισχύει. Εάν για παράδειγμα στην πραγματικότητα υπάρχει μια θετική διακύμανση για την τυχαία κλίση, αλλά καθορίσουμε ένα μοντέλο τυχαίων σταθερών χωρίς τυχαία κλίση, τότε η πραγματική διακύμανση της εκτίμησης εξακολουθεί να δίνεται από τον τύπο που παρουσιάζεται στην τρίτη περίπτωση, αλλά το τυπικό σφάλμα θα εκτιμηθεί εσφαλμένα από τον τύπο της δεύτερης περίπτωσης, συνήθως με χαμηλότερη τιμή.

Για πιο σύνθετες περιπτώσεις μοντέλων, όπου υπάρχουν αρκετές συσχετισμένες επεξηγηματικές μεταβλητές, μερικές από τις οποίες έχουν τυχαίες κλίσεις, δεν διατίθενται σαφείς τύποι. Μερικές φορές μπορεί να γίνει μια χονδρική εκτίμηση των απαιτούμενων μεγεθών δείγματος βάσει των προηγούμενων τύπων.

Μια γενική διαδικασία για την εκτίμηση της ισχύος και των τυπικών σφαλμάτων για οποιεσδήποτε παραμέτρους είναι η Monte Carlo προσομοίωση του μοντέλου και των εκτιμήσεων.

1.8 Διαστήματα Εμπιστοσύνης

Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων που υπολογίζονται αποτελούν μια απλή σημειακή εκτίμηση για την πραγματική τιμή μιας παραμέτρου. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι στενά συνδεδεμένα με τους ελέγχους στατιστικής σημαντικότητας. Για παράδειγμα, για κάποια εκτιμώμενη παράμετρο θ , αν κάποιος θέλει να ελέγξει τη μηδενική υπόθεση ότι $\theta = 0$ έναντι της εναλλακτικής ότι $\theta \neq 0$, τότε αυτός ο έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί με τον καθορισμό του εάν το διάστημα εμπιστοσύνης για το θ περιέχει το 0.

Προκειμένου να εξάγουμε συμπεράσματα για τις παραμέτρους των σταθερών επιδράσεων ενός γραμμικού ιεραρχικού μοντέλου παλινδρόμησης, υπάρχουν αρκετές μέθοδοι προσδιορισμού διαστημάτων εμπιστοσύνης. Πριν από την κατασκευή ενός διαστήματος εμπιστοσύνης, πρέπει να υπολογιστεί ο σημειακός εκτιμητής της σταθερής επίδρασης ή η εκτίμηση της διασποράς των τυχαίων επιδράσεων. Για την εκτίμηση της διακύμανσης, οι πιο γνωστές μέθοδοι είναι οι μέθοδοι ανάλυσης διακύμανσης-συνδιακύμανσης ANOVA, μέγιστης πιθανότητας (ML) και περιορισμένης (ή υπολειπόμενης) μέγιστης πιθανοφάνειας (REML).

Το **διάστημα εμπιστοσύνης που βασίζεται στον έλεγχο του λόγου πιθανοφανειών** είναι επίσης γνωστό ως διάστημα εμπιστοσύνης προφίλ πιθανοφάνειας (Profile Likelihood Confidence Interval - PLCI). Δεδομένου ότι η μέθοδος αυτή δεν απαιτεί ασυμπτωτική κανονικότητα του εκτιμητή, συνήθως τα διαστήματα εμπιστοσύνης που δίνει έχουν καλύτερη απόδοση από τα **διαστήματα εμπιστοσύνης που βασίζονται στη δοκιμή Wald** για μικρά έως μέτρια μεγέθη δείγματος. Παρόλο που δεν απαιτούν την ασυμπτωτική κανονικότητα των εκτιμητών, εξακολουθούν να εξαρτώνται από την ασυμπτωτική προσέγγιση της κατανομής X^2 του στατιστικού κριτηρίου του λόγου πιθανοφανειών (1).

Όταν κατασκευάζουμε διαστήματα εμπιστοσύνης για τους συντελεστές διακύμανσης, συνηθίζεται να είναι συμμετρικά, δηλαδή για επίπεδο εμπιστοσύνης 95% ορίζεται ως η εκτίμηση συν ή πλην 1.96 φορές το τυπικό τους σφάλμα. Αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης ωστόσο βασίζεται στην υπόθεση ότι η εκτίμηση τη παραμέτρου κατανέμεται κατά προσέγγιση κανονικά, πράγμα που δεν ισχύει πάντα στην περίπτωση των εκτιμήσεων των συντελεστών διακύμανσης, επειδή αυτές είναι απαραίτητα μη αρνητικές. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι εφαρμόσιμα στην περίπτωση που το τυπικό σφάλμα είναι πολύ μικρό σε σχέση με την εκτίμηση, αλλά δεν πλησιάζουν πολύ κοντά στην τιμή 0. Γενικά, είναι πιο ασφαλής η χρήση τους με την τυπική απόκλιση (η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης). Ένα συμμετρικό διάστημα εμπιστοσύνης για την τυπική απόκλιση μπορεί να μετασχηματιστεί σε ένα μη συμμετρικό διάστημα εμπιστοσύνης για τη διακύμανση. Ορισμένες φορές ο μετασχηματισμός που χρησιμοποιείται είναι ο φυσικός λογάριθμος της διακύμανσης που έχει την ιδιότητα $\ln(\sigma^2) = 2\ln(\sigma)$.

Τα τυπικά σφάλματα αυτών των μετασχηματισμών συνδέονται μεταξύ τους μέσω των προσεγγίσεων:

$$SE(\ln(\hat{\sigma}^2)) \approx \frac{SE(\hat{\sigma}^2)}{\hat{\sigma}^2} \text{ και } SE(\hat{\sigma}) \approx \frac{SE(\hat{\sigma}^2)}{2\hat{\sigma}}$$

Εάν η τιμή αυτή είναι μικρότερη από 0.1, τότε η κατανομή της εκτίμησης της τυπικής απόκλισης, $\hat{\sigma}$, είναι συνήθως πολύ κοντά στην κανονική κατανομή. Εάν βρίσκεται μεταξύ των τιμών 0.1 και 0.3 τότε το συμμετρικό διάστημα εμπιστοσύνης θα δώσει επίσης μια λογική προσέγγιση. Όταν ωστόσο η τιμή είναι μεγαλύτερη από 0.3, πράγμα που υπαινίσσεται ότι μάλλον το μέγεθος δείγματος του υψηλότερου επιπέδου είναι πολύ μικρό ή ότι η διασπορά του υψηλότερου επιπέδου είναι πολύ μικρή, τότε καταρρίπτεται η κατά προσέγγιση κανονικότητα και έτσι δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν συμμετρικά διαστήματα εμπιστοσύνης.

Μία καλύτερη μέθοδος κατασκευής διαστημάτων εμπιστοσύνης είναι αυτή που βασίζεται στην προφίλ πιθανοφάνεια (profile likelihood). Αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης αποτελείται από τις τιμές εκείνες της παραμέτρου, για τις οποίες το διπλάσιο του λογαρίθμου της προφίλ πιθανοφάνειας δεν είναι μικρότερο από το διπλάσιο του λογαρίθμου της μέγιστης πιθανοφάνειας με τη FML μέθοδο μείον μια σταθερή τιμή c . Η τιμή c είναι μια κρίσιμη τιμή της κατανομής χ^2 στον 1 βαθμό ελευθερίας (στην περίπτωση 95% διαστήματος εμπιστοσύνης το c ισούται με 3.84).

Ένας άλλος τρόπος είναι η χρήση Μπεϋζιανής προσέγγισης για την κατασκευή ενός διαστήματος εμπιστοσύνης. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην εκ των υστέρων κατανομή της διακύμανσης ή της τυπικής απόκλισης χωρίς να βασίζεται στην προσέγγιση της κανονικής κατανομής.

Όταν ο λόγος της εκτίμησης της διασποράς προς το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα της είναι σχετικά μεγάλος, το συμμετρικό διάστημα εμπιστοσύνης είναι μια καλή προσέγγιση, ιδιαίτερα εάν βασίζεται στην τυπική απόκλιση σ , ενώ είναι λιγότερα καλή για τη διακύμανση, αλλά γενικά αποδεκτή για τη διασπορά των καταλοίπων του πρώτου επιπέδου.

Κεφάλαιο 2ο :

Παρουσίαση μελέτης - Εφαρμογή ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης σε πραγματικά δεδομένα.

2.1 Περιγραφή της πηγής δεδομένων

Στην παρούσα εργασία αναλύσαμε δεδομένα που προήλθαν από **επαναλαμβανόμενη συγχρονική μελέτη (μελέτη επιπολασμού)** των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων σε 37 Ελληνικά νοσοκομεία, η οποία διεξήχθη το 2012 και το 2016 και υλοποιήθηκε από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (νυν ΕΟΔΥ) και το Πανεπιστήμιο Κρήτης, στο πλαίσιο εφαρμογής κοινού ευρωπαϊκού πρωτοκόλλου, πρωτοβουλίας του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC), με τίτλο: Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals. Το πλήρες πρωτόκολλο της μελέτης είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα του ΕΟΔΥ (https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/05/PPS_1_PROTOCOL-GUIDELINES_V2_02-11-2016.pdf)

Σημειώνουμε ότι η μελέτη σχεδιάστηκε ως μελέτη σημειακού επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών σε επίπεδο νοσοκομείου, δηλαδή περιέλαβε τη συλλογή δεδομένων από όλους τους εσωτερικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μία συγκεκριμένη ημέρα. Για κάθε κλινική του νοσοκομείου, το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν όλοι οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς, οι οποίοι είχαν κάνει εισαγωγή στην κλινική πριν από τις 8:00 π.μ. την ημέρα της καταγραφής και δεν είχαν πάρει εξιτήριο από την κλινική μέχρι τη στιγμή της πραγματοποίησης της καταγραφής. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλες οι κλινικές του νοσοκομείου που δέχονται οξεία περιστατικά (acute care wards), συμπεριλαμβανομένων των ψυχιατρικών κλινικών, μονάδων νεογνών, κ.ά. Τα δεδομένα των ασθενών σε μία συγκεκριμένη κλινική / μονάδα συλλέχθηκαν εντός μίας ημέρας. Το συνολικό χρονικό διάστημα για τη συλλογή δεδομένων σε όλες τις κλινικές / μονάδες ενός νοσοκομείου δεν έπρεπε να υπερβεί τις 2 εβδομάδες (20).

2.2 Ανάλυση- Αποτελέσματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων με ιεραρχική δομή έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού λογισμικού Stata. Βασικές εντολές για την προσαρμογή πολυεπίπεδου μοντέλου είναι οι εξής:

Πολυεπίπεδη γραμμική παλινδρόμηση

mixed
xtmixed

Πολυεπίπεδη λογιστική παλινδρόμηση

melogit
xtmelogit

Δεδομένου ότι οι μέθοδοι εκτίμησης πλήρους και περιορισμένης μέγιστης πιθανοφάνειας έδωσαν πρακτικά πανομοιότυπα αποτελέσματα, στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν με τη μέθοδο πλήρους μέγιστης πιθανοφάνειας. Επιπλέον, θεωρήσαμε ότι οι επιδράσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών είναι ίδιες μεταξύ των ομάδων, γι' αυτό επιλέξαμε να κάνουμε προσαρμογή μοντέλων τυχαίων σταθερών στα δεδομένα.

2.2.1 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων (ανά έτος)

Για τον σκοπό αυτό, έγινε προσαρμογή ενός ιεραρχικού λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης τριών επιπέδων, με την εξαρτημένη μεταβλητή να είναι δίτιμη και να αφορά τη λήψη ή μη αντιβιοτικών για κάθε νοσηλευόμενο ασθενή, με τα επίπεδα της ανάλυσης να είναι:

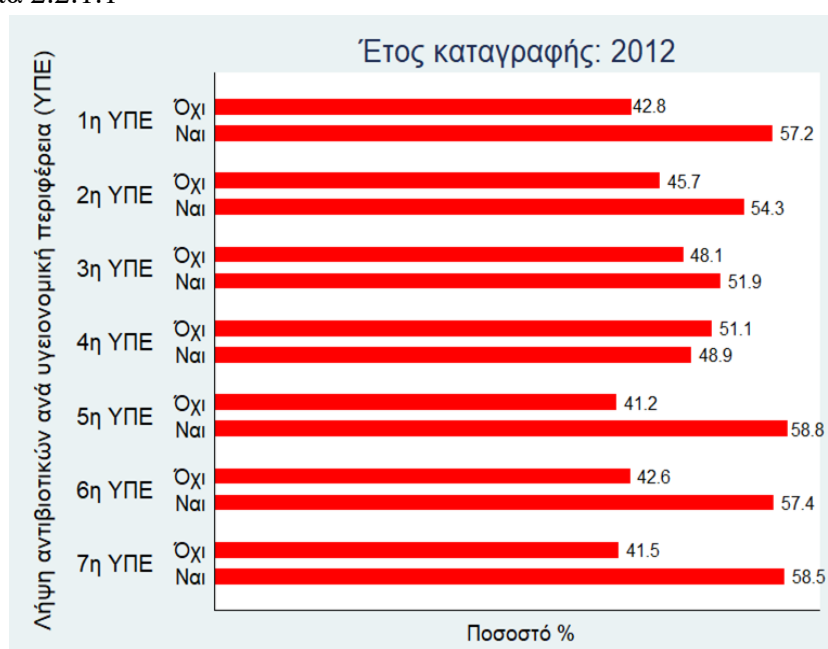
Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = νοσοκομείο

Επίπεδο 3 = γεωγραφική/υγειονομική περιφέρεια

2.2.1.1 Για το έτος 2012 με μεταβλητή ενδιαφέροντος τη λήψη αντιβιοτικών

Ο επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια για το έτος 2012 φαίνεται στο παρακάτω γράφημα 2.2.1.1



Γράφημα 2.2.1.1

Επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια (2012)

Ο συνολικός επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών για το έτος 2012 είναι 53.3% όπως προκύπτει από τον τύπο:

$$\frac{\text{Σύνολο ασθενών που κάνουν λήψη αντιβιοτικών (2012)}}{\text{Σύνολο ασθενών (2012)}} \cdot 100\% = \frac{4350}{7869} \cdot 100\% = 53.3\%$$

Με μία πρώτη ματιά στο γράφημα 2.2.1.1 για τον επιπολασμό λήψης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια, φαίνεται ότι οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών της χώρας είναι μικρές. Με την προσαρμογή του μοντέλου τριών επιπέδων (ασθενείς → νοσοκομεία → υγειονομικές περιφέρειες) στόχος είναι να διερευνηθεί εάν πραγματικά υπάρχουν διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών (με τη βοήθεια του συντελεστή ενδοταξικής συσχέτισης).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αναφορικά με τη λήψη ή μη αντιβιοτικών που λήφθηκαν κατά το έτος 2012 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.1.1

| Πίνακας 2.2.1.1 Χαρακτηριστικά ασθενών (2012) | | |
|--|--|--|
| Χαρακτηριστικά | Λάμβαναν αντιβιοτικά (n=4350) | Δε λάμβαναν αντιβιοτικά (n= 3519) |
| Φύλο: Άνδρες, n(%) | 2381 (54.74 %) | 1879 (53.40 %) |
| Τύπος εισαγωγής, n(%) | | |
| Προγραμματισμένη | 1003 (23.06 %) | 871 (24.75 %) |
| Επείγουσα | 3347 (76.94 %) | 2648 (75.25 %) |
| Ειδικότητα κλινικής, n(%) | | |
| Μονάδα Εντατικής Θεραπείας | 293 (6.74 %) | 97 (2.76 %) |
| Χειρουργική | 1798 (41.33 %) | 1061 (30.15 %) |
| Παθολογική | 1748 (40.18 %) | 1506 (42.80 %) |
| Χρήση ουρικού καθετήρα, n(%) | 1823 (41.91 %) | 599 (17.02 %) |
| Χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 3391 (77.95 %) | 2152 (61.15 %) |
| Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 654 (15.03 %) | 162 (4.60 %) |
| Χρήση αναπνευστήρα, n(%) | 311 (7.15 %) | 44 (1.25 %) |
| Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, n(%) | 1692 (38.90 %) | 532 (15.12 %) |
| Ουδετεροπενία, n(%) | 207 (4.76 %) | 25 (0.71 %) |
| Σοβαρότητα ασθένειας, n(%) | | |
| Μη θανατηφόρα ή άγνωστη | 2946 (67.72 %) | 2774 (78.83 %) |
| Τελικά ή ταχεία θανατηφόρα | 1404 (32.28 %) | 745 (21.17 %) |
| Ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη, n(%) | 726 (16.69 %) | 9 (0.26 %) |
| Ηλικία σε έτη, μ.τ. (τ. α.) | 57.08 (25.77) | 52.88 (27.16) |
| Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, μ.τ. (τ. α.) | 1.82 (2.29) | 1.38 (2.04) |

Τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων ανά υγειονομική περιφέρεια που λήφθηκαν κατά το έτος 2012 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.1.2

| Πίνακας 2.2.1.2 Χαρακτηριστικά νοσοκομείων (2012) | | | | | | | |
|--|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| | ΥΠΕ 1 | ΥΠΕ 2 | ΥΠΕ 3 | ΥΠΕ 4 | ΥΠΕ 5 | ΥΠΕ 6 | ΥΠΕ 7 |
| Ποσοστό χρήσης ουρικών καθετήρων, μ.τ. (τ.α.) | 30.3 (13.0) | 33.7 (7.3) | 34.2 (8.5) | 27.6 (4.5) | 44.3 (8.4) | 27.3 (5.2) | 25.9 (5.2) |
| Ποσοστό χρήσης περιφερικού φλεβικού καθετήρα, μ.τ. (τ.α.) | 73.9 (12.8) | 74.2 (5.6) | 74.0 (9.2) | 64.6 (9.8) | 78.6 (5.9) | 75.5 (5.8) | 55.7 (31.3) |
| Ποσοστό χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, μ.τ. (τ.α.) | 13.5 (4.2) | 8.4 (3.4) | 11.2 (3.3) | 10.0 (2.4) | 9.3 (2.5) | 8.3 (2.8) | 7.9 (3.6) |
| Ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων, μ.τ. (τ.α.) | 4.7 (2.8) | 4.2 (0.8) | 3.7 (2.5) | 4.8 (1.6) | 4.6 (3.2) | 4.4 (2.3) | 4.5 (1.7) |
| Μέγεθος νοσοκομείου/Συνολικός αριθμός κρεβατιών, μ.τ. (τ.α.) | 484.6 (159.1) | 399.3 (90.5) | 395 (267.4) | 630 (215.0) | 380.5 (178.3) | 433.3 (277.3) | 346.2 (252.1) |
| Ετήσιος αριθμός ημερών νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 138225 (62456) | 87715 (14047) | 92438 (75390) | 147758 (49457) | 103987 (60960) | 108521 (75111) | 90922 (77229) |
| Συνολικός αριθμός μονόκλιων θαλάμων νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 22.3 (27.3) | 13 (10.8) | 16 (14.3) | 25.5 (18.8) | 20 (23.5) | 16.5 (18.8) | 7.7 (7.9) |
| Ποσοστό μονόκλιων θαλάμων νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 4.0 (3.6) | 3.9 (4.0) | 3.7 (1.2) | 4.5 (3.4) | 4.2 (3.7) | 2.9 (2.6) | 1.8 (1.4) |
| Αριθμός Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων ανά 250 κρεβάτια, μ.τ. (τ.α.) | 1.0 (0.4) | 0.8 (0.3) | 0.8 (0.5) | 1.0 (0.2) | 0.9 (0.3) | 1.2 (0.4) | 0.5 (0.5) |
| Αριθμός Λοιμωξιολόγων ανά 250 κρεβάτια, μ.τ. (τ.α.) | 1.4 (0.8) | 0.7 (0.8) | 0.1 (0.2) | 0.6 (0.7) | 0.3 (0.6) | 0.1 (0.3) | 0.4 (0.6) |
| Ετήσια Κατανάλωση Αλκοολούχων Αντισηπτικών Διαλυμάτων σε λίτρα, , μ.τ. (τ.α.) | 56.8 (7.0) | 103.4 (75.7) | 154.7 (214.5) | 49.0 (18.8) | 81.6 (35.8) | 49.4 (53.6) | 74.7 (32.8) |
| Τύπος νοσοκομείου, n(%) | | | | | | | |
| Ειδικό/ Εξειδικευμένο ή τριτοβάθμιο | 6 (75.0 %) | 1 (33.3 %) | 2 (33.3 %) | 3 (75.0 %) | 1 (25.0 %) | 2 (33.3 %) | 1 (16.7 %) |
| Πρωτοβάθμιο ή δευτεροβάθμιο | 2 (25.0 %) | 2 (66.7 %) | 4 (66.7 %) | 1 (25.0 %) | 3 (75.0 %) | 4 (66.7 %) | 5 (83.3 %) |

Για το έτος 2012 με εξαρτημένη μεταβλητή τη λήψη αντιβιοτικών, αρχικά έγινε προσαρμογή ενός “κενού” μοντέλου (unconditional model), από το οποίο αντλήθηκε ο συντελεστής ενδοταξικής αυτοσυσχέτισης ICC. Η μορφή του μοντέλου είναι :

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0_{jk}} + v_{0_k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.1.1}),$$

όπου π_{ijk} είναι η πιθανότητα ο i -οστός ασθενής, ο οποίος νοσηλεύεται στο j -οστό νοσοκομείο, το οποίο υπάγεται στην k -οστή υγειονομική περιφέρεια, να λαμβάνει αντιβιοτικά, δηλαδή $\pi_{ijk} = P(Y_{ijk} = 1)$, $u_{0_{jk}}$ είναι τα κατάλοιπα που αντιστοιχούν στο επίπεδο των νοσοκομείων και v_{0_k} τα κατάλοιπα που αντιστοιχούν στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών.

Η εκτίμηση για τον σταθερό όρο, \hat{b}_0 , ισούται με 0.27, άρα $e^{\hat{b}_0} = 1.31$. Εφόσον δεν περιέχονται καθόλου προγνωστικοί παράγοντες στο μοντέλο, αντιστοιχεί στα συνολικά log-odds λήψης αντιβιοτικών (έναντι μη λήψης) για έναν τυχαίο ασθενή που νοσηλεύεται σε ένα τυχαίο νοσοκομείο, το οποίο υπάγεται σε μια τυχαία υγειονομική περιφέρεια. Αυτό μεταφράζεται σε πιθανότητα ως εξής:

$$\pi_{ijk} = P(Y_{ijk} = 1) = \frac{e^{\hat{b}_0}}{1+e^{\hat{b}_0}} = \frac{1.31}{1+1.31} \simeq 0.57,$$

δηλαδή, μεταξύ όλων των νοσοκομείων όλων των υγειονομικών περιφερειών, οι ασθενείς έχουν κατά μέσο όρο 57% πιθανότητα να λαμβάνουν αντιβιοτικά.

Η διακύμανση μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών εκτιμάται σε $\text{Var}(\hat{v}_{0_k}) = \hat{\sigma}_3^2 = 5.03e-33$. Είναι πολύ μικρή, κοντά στο 0, γεγονός που υποδηλώνει ότι δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους στον επιπολασμό λήψης αντιβιοτικών. Με αυτό αναμένεται να συμφωνεί και ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο τρίτο επίπεδο, αυτό των υγειονομικών περιφερειών. Όπως υπολογίζεται από τον τύπο $p_3 = \frac{\hat{\sigma}_3^2}{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$, ισούται με

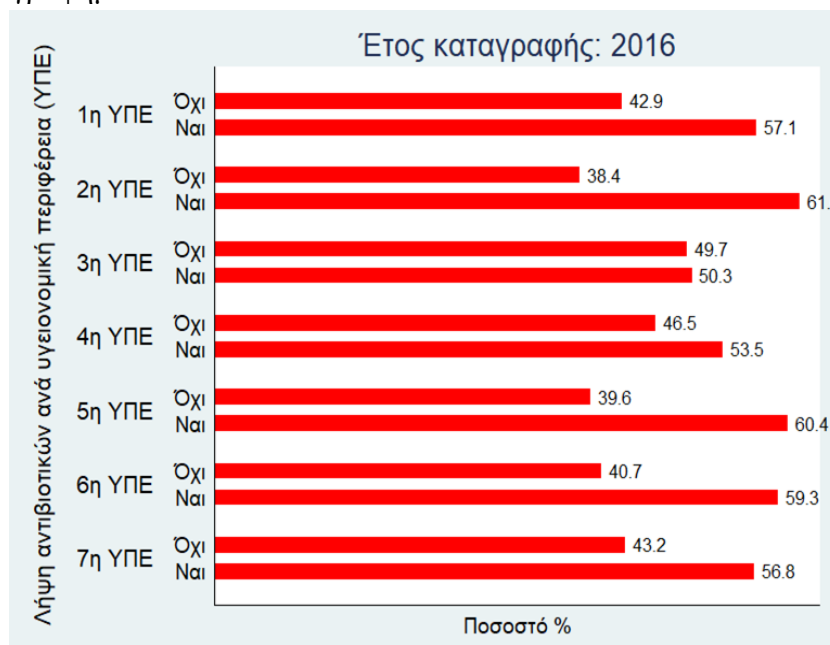
1.49e-33. Η τιμή αυτή δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ του i -οστού και του i' -οστού ασθενή, της ίδια υγειονομικής περιφέρειας k , αλλά διαφορετικών νοσοκομείων j και j' αντίστοιχα. Είναι φανερό ότι δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση, καθώς ο συντελεστής είναι πολύ μικρός.

Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία \rightarrow υγειονομικές περιφέρειες), όπως υπολογίζεται από τον τύπο $p_2 = \frac{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2}{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$, ισούται με 0.027

και έχει αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.015, 0.047]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i -οστού και του i' -οστού ασθενή του ίδιου νοσοκομείου j (άρα και της ίδια υγειονομικής περιφέρειας).

2.2.1.2 Για το έτος 2016 με μεταβλητή ενδιαφέροντος τη λήψη αντιβιοτικών

Ο επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια για το έτος 2016 φαίνεται στο παρακάτω γράφημα 2.2.1.2



Γράφημα 2.2.1.2

Επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών ανά υγειονομική περιφέρεια (2016)

Ο συνολικός επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών για το έτος 2016 είναι 56.4% όπως προκύπτει από τον τύπο:

$$\frac{\text{Σύνολο ασθενών που κάνουν λήψη αντιβιοτικών (2016)}}{\text{Σύνολο ασθενών (2016)}} \cdot 100\% = \frac{4252}{7537} \cdot 100\% = 56.4\%$$

Όπως και για το έτος 2012, έτσι και για το έτος 2016, φαίνεται να υπάρχουν μικρές διαφορές αναφορικά με τη λήψη αντιβιοτικών μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών της χώρας.

Τα **χαρακτηριστικά των ασθενών** αναφορικά με τη λήψη ή μη αντιβιοτικών που λήφθηκαν κατά το έτος 2016 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.1.3.

| Πίνακας 2.2.1.3 Χαρακτηριστικά ασθενών που λαμβάνουν/δε λαμβάνουν αντιβιοτικά (2016) | | |
|---|--------------------------------------|--|
| Χαρακτηριστικά | Λάμβαναν αντιβιοτικά (n=4252) | Δε λάμβαναν αντιβιοτικά (n= 3285) |
| Φύλο: Άνδρας, n(%) | 2304 (54.19 %) | 1716 (52.24 %) |
| Τύπος εισαγωγής, n(%) | | |
| Προγραμματισμένη | 1001 (23.54 %) | 880 (26.79 %) |
| Επείγουσα | 3251 (76.46 %) | 2405 (73.21 %) |
| Ειδικότητα κλινικής, n(%) | | |
| Μονάδα Εντατικής Θεραπείας | 306 (7.20 %) | 107 (3.26%) |
| Χειρουργική | 1726 (40.59 %) | 941 (28.65 %) |
| Παθολογική | 1751 (41.18 %) | 1322 (40.24 %) |
| Χρήση ουρικού καθετήρα, n(%) | 2020 (47.51 %) | 570 (17.35 %) |
| Χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 3570 (83.96 %) | 1976 (60.15 %) |
| Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 754 (17.73 %) | 172 (5.24 %) |
| Χρήση αναπνευστήρα, n(%) | 301 (7.08 %) | 36 (1.10 %) |
| Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, n(%) | 1514 (35.61 %) | 462 (14.06 %) |
| Ουδετεροπενία, n(%) | 119 (2.80 %) | 31 (0.94 %) |
| Σοβαρότητα ασθένειας, n(%) | | |
| Μη θανατηφόρα ή άγνωστη | 2920 (68.67 %) | 2687 (81.80 %) |
| Τελικά ή ταχεία θανατηφόρα | 1332 (31.33 %) | 598 (18.20 %) |
| Ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη | 701 (16.49 %) | 6 (0.18 %) |
| Ηλικία σε έτη, μ.τ. (τ.α.) | 60.2 (24.7) | 52.0 (27.6) |
| Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, μ.τ. (τ.α.) | 1.9 (2.4) | 1.3 (2.0) |

Τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων ανά υγειονομική περιφέρεια που λήφθηκαν κατά το έτος 2016 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.1.4

| Πίνακας 2.2.1.4 Χαρακτηριστικά νοσοκομείων ανά υγειονομική περιφέρεια (2016) | | | | | | | |
|---|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Χαρακτηριστικά | | | | | | | |
| | ΥΠΕ 1 | ΥΠΕ 2 | ΥΠΕ 3 | ΥΠΕ 4 | ΥΠΕ 5 | ΥΠΕ 6 | ΥΠΕ 7 |
| Ποσοστό χρήσης ουρικών καθετήρων, μ.τ. (τ.α.) | 34.4 (13.4) | 38.0 (2.8) | 38.4 (8.3) | 31.7 (6.8) | 44.6 (8.0) | 32.4 (9.3) | 26.3 (4.8) |
| Ποσοστό χρήσης περιφερικού καθετήρα, μ.τ. (τ.α.) | 73.8 (11.4) | 75.5 (8.3) | 74.4 (9.7) | 66.0 (4.5) | 78.9 (6.1) | 75.8 (7.1) | 75.2 (6.4) |
| Ποσοστό χρήσης κεντρικού καθετήρα, μ.τ. (τ.α.) | 15.6 (5.6) | 0.6 (3.5) | 12.1 (6.9) | 13.6 (5.6) | 10.6 (2.2) | 9.5 (3.4) | 9.0 (4.6) |
| Ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων, μ.τ. (τ.α.) | 3.8 (1.1) | 6.3 (1.4) | 5.1 (3.6) | 5.5 (2.0) | 4.6 (3.0) | 5.0 (1.4) | 3.0 (1.7) |
| Μέγεθος νοσοκομείου - Συνολικός αριθμός κρεβατιών, μ.τ. (τ.α.) | 462.5 (194.5) | 413.3 (47.7) | 359.8 (230.6) | 591.3 (165.6) | 413.3 (185.7) | 362 (170.8) | 349 (259.2) |
| Ετήσιος αριθμός ημερών νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 128265 (61773) | 80065 (12445) | 67034 (61990) | 134326 (40131.4) | 87505 (58654) | 90606 (67828) | 84748 (74582) |
| Συνολικός αριθμός μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 12.8 (21.2) | 14 (5.3) | 13.5 (17.7) | 7.8 (4.0) | 19 (22.4) | 13.8 (18.5) | 4.7 (3.4) |
| Ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας, μ.τ. (τ.α.) | 2.3 (3.3) | 3.5 (1.5) | 2.6 (2.5) | 1.5 (1.0) | 3.6 (3.0) | 2.9 (2.6) | 1.5 (1.2) |
| Αριθμός Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων ανά 250 κρεβάτια, μ.τ. (τ.α.) | 1.1 (0.4) | 1.2 (0.2) | 1.2 (0.4) | 0.9 (0.3) | 0.8 (0.3) | 1.2 (0.3) | 0.8 (0.6) |
| Αριθμός Λοιμωξιολόγων ανά 250 κρεβάτια, μ.τ. (τ.α.) | 1.7 (1.4) | 0.6 (0.6) | 0.2 (0.3) | 0.5 (0.7) | 0.3 (0.6) | 0.2 (0.5) | 0.1 (0.3) |
| Ετήσια Κατανάλωση Αλκοολούχων Αντισηπτικών Διαλυμάτων, μ.τ. (τ.α.) | 99.5 (131.2) | 83.4 (23.8) | 94.0 (41.2) | 63.8 (34.6) | 80.7 (30.4) | 37.2 (10.2) | 64.5 (18.2) |
| Τύπος νοσοκομείου, n(%) | | | | | | | |
| Ειδικό/ Εξειδικευμένο ή τριτοβάθμιο | 6 (75.0) | 1 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (75.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (16.7) |
| Πρωτοβάθμιο ή δευτεροβάθμιο | 2 (25.0) | 2 (66.7) | 4 (66.7) | 1 (25.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 5 (83.3) |

Για το έτος 2016 και πάλι έγινε προσαρμογή ενός “κενού” μοντέλου (unconditional model) της μορφής $\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0_{jk}} + v_{0_k}$ (Μοντέλο 2.2.1.2)

Οι εκτιμήσεις που προέκυψαν για τα «log(odds) λήψης αντιβιοτικών» ήταν $\hat{b}_0 = 0.34$ άρα $e^{\hat{b}_0} = 1.40$, ενώ μετασχηματίζοντας αυτά τα log-odds σε πιθανότητα, καταλήγουμε ότι μεταξύ όλων των νοσοκομείων, όλων των υγειονομικών περιφερειών, οι ασθενείς λαμβάνουν αντιβιοτικά με πιθανότητα 58%.

Η διακύμανση μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι και πάλι πολύ μικρή ($\text{Var}(\hat{v}_{0_k}) = \hat{\sigma}_3^2 = 1.38e-32$), κοντά στο 0, γεγονός που υποδηλώνει ότι δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους. Με το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί και ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης του τρίτου επιπέδου, $p_3 = \frac{\hat{\sigma}_3^2}{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$, που ισούται 4.08e-33. Είναι φανερό ότι δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των νοσοκομείων, όπως προκύπτει από τον τύπο $p_2 = \frac{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2}{\hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$, ισούται με 0.03 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.02, 0.05]. Αναφέρεται στη συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή του ίδιου νοσοκομείου j (άρα και της ίδια υγειονομικής περιφέρειας).

2.2.2 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έχουν γίνει στα νοσοκομεία τα δύο έτη

Για να ληφθούν υπόψη οι μετρήσεις των δύο ετών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου μοντέλου, με την ιεραρχία να ορίζεται ως εξής:

- Επίπεδο 1 = ασθενής
- Επίπεδο 2 = έτος-νοσοκομείο
- Επίπεδο 3 = νοσοκομείο
- Επίπεδο 4 = γεωγραφική/υγειονομική περιφέρεια

Το «κενό» μοντέλο έχει τη μορφή:

$$\log\left(\frac{\pi_{ijkm}}{1-\pi_{ijkm}}\right) = b_0 + u_{0_{jkm}} + v_{0_{km}} + w_{0_m} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.2.1}),$$

όπου π_{ijkm} είναι η πιθανότητα ο i-οστός ασθενής, της j-οστής χρονιάς, του k-οστού νοσοκομείου, της m υγειονομικής περιφέρειας, να λαμβάνει αντιβιοτικά, δηλαδή $P(Y_{ijkm}=1)$.

Οι εκτιμήσεις για τη διακύμανση των καταλοίπων κάθε επιπέδου προέκυψαν ως εξής:

$$\hat{\sigma}_4^2 = \text{Var}(\hat{w}_{0_m}) = 2.68e-32$$

$$\hat{\sigma}_3^2 = \text{Var}(\hat{v}_{0_{km}}) = 0.08$$

$$\hat{\sigma}_2^2 = \text{Var}(\hat{u}_{0_{jkm}}) = 0.02$$

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών ισούται με $7.92e-33$ όπως προκύπτει από τον τύπο
$$p_4 = \frac{\hat{\sigma}_4^2}{\hat{\sigma}_4^2 + \hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$
, και είναι η συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή, διαφορετικών ετών j και j', που νοσηλεύτηκαν σε διαφορετικά νοσοκομεία k και k', της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας m. Είναι πολύ κοντά στο 0, όπως παρατηρήθηκε και ανά έτος, άρα ακόμη κι όταν λαμβάνονται υπόψη οι δύο χρονιές, δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των νοσοκομείων (νοσοκομεία → υγειονομικές περιφέρειες) ισούται με 0.023 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.012, 0.041]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή, διαφορετικών ετών j και j', που νοσηλεύτηκαν στο ίδιο νοσοκομείο k, (άρα και στην ίδια υγειονομική περιφέρεια m) και προέκυψε από τον τύπο
$$p_3 = \frac{\hat{\sigma}_4^2 + \hat{\sigma}_3^2}{\hat{\sigma}_4^2 + \hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$
- Τέλος, ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των ετών (έτη → νοσοκομεία → υγειονομικές περιφέρειες), υπολογίζεται από τον τύπο
$$p_2 = \frac{\hat{\sigma}_4^2 + \hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2}{\hat{\sigma}_4^2 + \hat{\sigma}_3^2 + \hat{\sigma}_2^2 + \frac{\pi^2}{3}}$$
 και ισούται με 0.028 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.017, 0.045]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή, που νοσηλεύτηκαν την ίδια χρονιά j, στο ίδιο νοσοκομείο k (άρα και στην ίδια υγειονομική περιφέρεια m).

2.2.3 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων (ανά έτος)

2.2.3.1 Για το έτος 2012 με μεταβλητή ενδιαφέροντος την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης

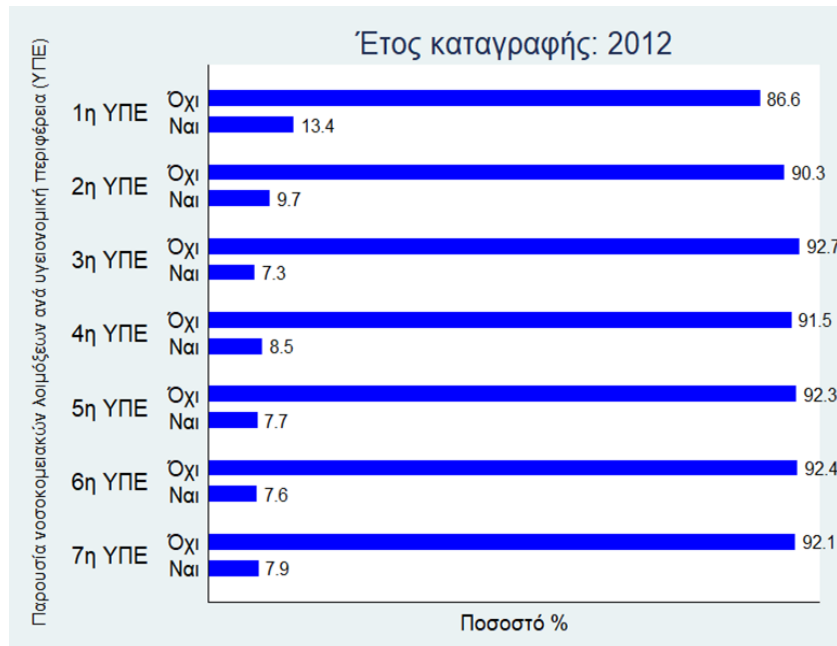
Τα **χαρακτηριστικά των ασθενών** αναφορικά με την παρουσία ή μη ενεργής νοσοκομειακής λοίμωξης που λήφθηκαν κατά το έτος 2012 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.3.1

| Πίνακας 2.2.3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών που έχουν/δεν έχουν ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη (2012) | | |
|--|--|---|
| Χαρακτηριστικά | Με νοσοκομειακή λοίμωξη (n=735) | Χωρίς νοσοκομειακή λοίμωξη (n= 7134) |
| Φύλο: Άνδρες, n(%) | 434 (59.05 %) | 3826 (53.63 %) |
| Τύπος εισαγωγής, n(%) | | |
| Προγραμματισμένη | 123 (16.73 %) | 1751 (24.54 %) |
| Επείγουσα | 612 (83.27 %) | 5383 (75.46 %) |
| Ειδικότητα κλινικής, n(%) | | |
| Μονάδα Εντατικής Θεραπείας | 151 (20.54 %) | 239 (3.35 %) |
| Χειρουργική | 190 (25.85 %) | 2669 (37.41 %) |
| Παθολογική | 340 (46.26 %) | 2914 (40.85 %) |
| Χρήση ουρικού καθετήρα, n(%) | 465 (63.27 %) | 1957 (27.43 %) |
| Χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 480 (65.31 %) | 5063 (70.97 %) |
| Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 265 (36.05 %) | 551 (7.72 %) |
| Χρήση αναπνευστήρων, n(%) | 180 (24.49 %) | 175 (2.45 %) |
| Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, n(%) | 247 (33.61 %) | 1977 (27.71 %) |
| Ουδετεροπενία, n(%) | 51 (6.94 %) | 181 (2.54 %) |
| Σοβαρότητα ασθένειας, n(%) | | |
| Μη θανατηφόρα ή άγνωστη | 360 (48.98 %) | 5360 (75.13 %) |
| Τελικά ή ταχεία θανατηφόρα | 375 (51.02 %) | 1774 (24.87 %) |
| Λήψη αντιβιοτικών, n(%) | 726 (98.78 %) | 3624 (50.80 %) |
| Ηλικία σε έτη, μ.τ. (τ.α.) | 60.9 (23.3) | 54.6 (26.7) |
| Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, μ.τ. (τ.α.) | 2.5 (2.5) | 1.5 (2.1) |

Ο επιπολασμός νοσοκομειακής λοίμωξης ανά υγειονομική περιφέρεια για το έτος 2012 φαίνεται στο παρακάτω γράφημα 2.2.3.1.

Ο συνολικός επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων για το έτος 2012 είναι 9.34% όπως προκύπτει από τον τύπο:

$$\frac{\text{Σύνολο ασθενών που έχουν νοσοκομειακή λοίμωξη (2012)}}{\text{Σύνολο ασθενών (2012)}} \cdot 100\% = \frac{735}{7869} \cdot 100\%$$



Γράφημα 2.2.3.1

Επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων ανά υγειονομική περιφέρεια (2012)

Προσαρμόσαμε και εδώ ένα μοντέλο χωρίς προγνωστικούς παράγοντες της μορφής

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0jk} + v_{0k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.3.1}),$$

όπου π_{ijk} είναι η πιθανότητα ο i -οστός ασθενής του j -οστού νοσοκομείου της k -οστής υγειονομικής περιφέρειας να έχει λοίμωξη, δηλαδή $P(Y_{ijk}=1)$.

Προκύπτουν οι εκτιμήσεις των διακυμάνσεων των καταλοίπων των διαφόρων επιπέδων:

$$\hat{\sigma}_3^2 = \text{Var}(\hat{v}_{0k}) = 0.06$$

$$\hat{\sigma}_2^2 = \text{Var}(\hat{u}_{0jk}) = 0.32$$

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο της υγειονομικής περιφέρειας ισούται με 0.017 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.002, 0.116]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i -οστού και του i' -οστού ασθενή, της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας k , αλλά διαφορετικών νοσοκομείων j και j' αντίστοιχα, εναλλάκτικά, το 1.7% της συνολικής διακύμανσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών ή το 98.3% της συνολικής διακύμανσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές εντός των υγειονομικών περιφερειών.
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο του νοσοκομείου (νοσοκομείο \rightarrow υγειονομική περιφέρεια) ισούται με 0.104 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.058, 0.182]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i -οστού και του i' -οστού ασθενή του ίδιου νοσοκομείου j (άρα και της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας k). Δηλαδή, το 10% της συνολικής μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρήσεων, εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.3.2 Για το έτος 2016 με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία λοίμωξης

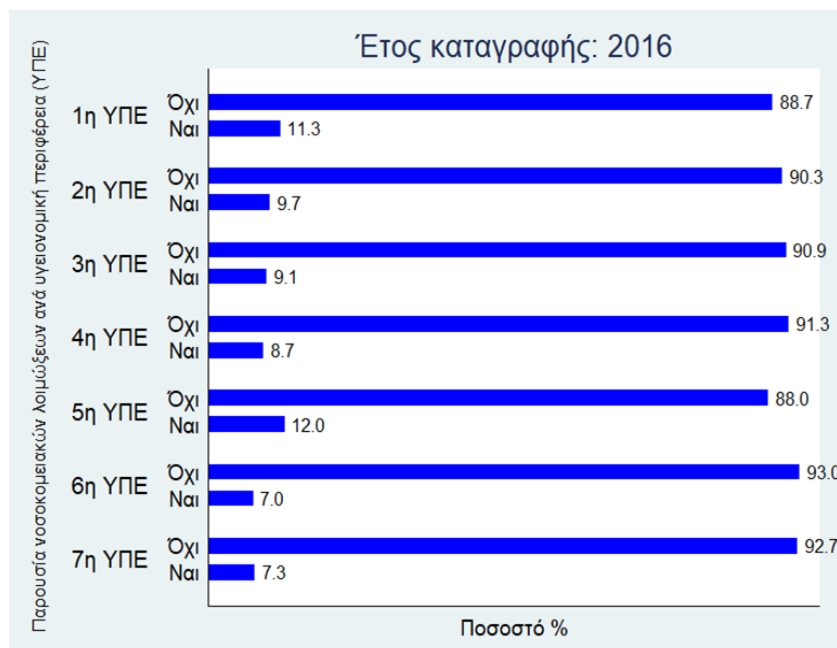
Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αναφορικά με την παρουσία ή μη ενεργής νοσοκομειακής λοίμωξης που λήφθηκαν κατά το έτος 2016 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2.2.3.3

| Πίνακας 2.2.3.3 Χαρακτηριστικά ασθενών που είχαν/δεν είχαν ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη (2016) | | |
|--|--|--|
| | Με νοσοκομειακή λοίμωξη (n=707) | Χωρίς νοσοκομειακή λοίμωξη (n=6830) |
| Φύλο: Άνδρες, n(%) | 410 (57.99 %) | 3610 (52.86 %) |
| Τύπος εισαγωγής, n(%) | | |
| Προγραμματισμένη | 115 (16.27 %) | 1766 (25.86 %) |
| Επείγουσα | 592 (83.73 %) | 5064 (74.14 %) |
| Ειδικότητα κλινικής, n(%) | | |
| Μονάδα Εντατικής Θεραπείας | 151 (21.36 %) | 262 (3.84 %) |
| Χειρουργική | 200 (28.29 %) | 2467 (36.12 %) |
| Παθολογική | 317 (44.84 %) | 2756 (40.35 %) |
| Χρήση ουρικού καθετήρα, n(%) | 492 (69.59 %) | 2098 (30.72 %) |
| Χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 503 (71.15 %) | 5043 (73.84 %) |
| Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, n(%) | 278 (39.32 %) | 648 (9.49 %) |
| Χρήση αναπνευστήρων, n(%) | 170 (24.05 %) | 167 (2.45 %) |
| Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, n(%) | 219 (30.98 %) | 1757 (25.72 %) |
| Ουδετεροπενία, n(%) | 38 (5.37 %) | 112 (1.64 %) |
| Σοβαρότητα ασθένειας, n(%) | | |
| Μη θανατηφόρα ή άγνωστη | 336 (47.52 %) | 5271 (77.17 %) |
| Τελικά ή ταχεία θανατηφόρα | 371 (52.48 %) | 1559 (22.83 %) |
| Λήψη αντιβιοτικών, n(%) | 701 (99.15 %) | 3551 (51.99 %) |
| Ηλικία σε έτη, μ.τ. (τ.α.) | 64.4 (22.0) | 55.8 (26.6) |
| Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, μ.τ. (τ.α.) | 2.8 (2.7) | 1.5 (2.2) |

Ο επιπολασμός νοσοκομειακής λοίμωξης ανά υγειονομική περιφέρεια για το έτος 2016 φαίνεται στο παρακάτω γράφημα 2.2.3.2

Ο συνολικός επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων για το έτος 2016 είναι 9.38% όπως προκύπτει από τον τύπο:

$$\frac{\text{Σύνολο ασθενών που έχουν νοσοκομειακή λοίμωξη (2016)}}{\text{Σύνολο ασθενών (2016)}} \cdot 100\% = \frac{707}{7537} \cdot 100\%$$



Γράφημα 2.2.3.2

Επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων ανά υγειονομική περιφέρεια (2016)

Οι εκτιμήσεις που προκύπτουν για τις διασπορές των καταλοίπων του δευτέρου και τρίτου επιπέδου ύστερα από προσαρμογή του “κενού” μοντέλου

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0_{jk}} + v_{0_k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.3.2}),$$

είναι $\text{Var}(\hat{v}_{0_k}) = 0.015$ και $\text{Var}(\hat{u}_{0_{jk}}) = 0.336$.

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο της υγειονομικής περιφέρειας ισούται με 0.004 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [4.63e-06 , 0.780]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή, της ίδια υγειονομικής περιφέρειας k , αλλά διαφορετικών νοσοκομείων, j και j'. Εναλλακτικά, το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι 0.4 %.
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο του νοσοκομείου (νοσοκομείο → υγειονομική περιφέρεια) ισούται με 0.096 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.051 , 0.175]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i-οστού και του i'-οστού ασθενή του ίδιου νοσοκομείου j (άρα και της ίδια υγειονομικής περιφέρειας).

2.2.4 Διερεύνηση της γεωγραφικής διακύμανσης στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που έχουν γίνει στα νοσοκομεία τα δύο έτη

Λαμβάνοντας υπόψη τις μετρήσεις των δύο ετών, προσαρμόσαμε το πολυεπίπεδου μοντέλου

$$\log\left(\frac{\pi_{ijkm}}{1-\pi_{ijkm}}\right) = b_0 + u_{0_{jkm}} + v_{0_{km}} + w_{0_m} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.4.1}),$$

από το οποίο προκύπτουν οι εκτιμήσεις $\text{Var}(\hat{w}_{0_m}) = 0.03$, $\text{Var}(\hat{v}_{0_{km}}) = 0.26$ και

$$Var(\hat{u}_{0_{jkm}}) = 0.04.$$

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών ισούται με 0.009 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.001 , 0.120] .
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των νοσοκομείων (νοσοκομεία → υγειονομικές περιφέρειες) ισούται με 0.082 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.046 , 0.143].
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης που αντιστοιχεί στο επίπεδο των ετών (έτη → νοσοκομεία → υγειονομικές περιφέρειες) ισούται με 0.093 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.055 , 0.152].

2.2.5 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικών των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων

2.2.5.1 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν: το ποσοστό χρήσης ουρικού καθετήρα του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (UCprop), το ποσοστό χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου (PVCprop), το ποσοστό χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα (CVCprop), το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντιβιοτικά (RecAntiprop), το μέγεθος του νοσοκομείου (HospitalSize), το σύνολο των ημερών νοσηλείας (NumHospitalPatientDays), το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), την ποσότητα αντισηπτικών διαλυμάτων σε λίτρα (NumAlcoLitPer1000PT) και τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds).

Μετά από έλεγχο για την ύπαρξη πιθανής πολυσυγγραμμικότητας μεταξύ των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου λογιστικού μοντέλου τριών επιπέδων τυχαίων σταθερών, αλλά σταθερών κλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη όλα όλα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκε να σχετίζονται με την παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία και το φύλο των ασθενών (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου) και ο τύπος του νοσοκομείου (χαρακτηριστικό του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, η τελική ανάλυση τριών επιπέδων του μοντέλου 2.2.5.1 δίνει τα αποτελέσματα (odds ratios) $e^{\beta x}$ και τα

αντίστοιχα 95 % διαστήματα εμπιστοσύνης των εκτιμήσεων που φαίνονται στον **πίνακα 2.2.5.1**

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^{10}(b_f \cdot V_f) + u_{0_{jk}} + v_{0_k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.5.1})$$

| Πίνακας 2.2.5.1 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|---|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.3.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.5.1) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| Intercept [b_0] | 0.09 (0.07 , 0.11) | 0.09 (0.06 , 0.16) |
| V_1 = AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b_1] | - | 1.53 (1.22 , 1.93) |
| V_2 = NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b_2] | - | 0.12 (0.09 , 0.16) |
| V_3 = NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b_3] | - | 0.20 (0.15 , 0.25) |
| V_4 = NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b_4] | - | 0.13 (0.09 , 0.18) |
| V_5 = Intubprop [b_5] | - | 1.10 (1.02 , 1.17) |
| V_6 = RecentSurgery (Yes vs No) [b_6] | - | 2.12 (1.71 , 2.63) |
| V_7 = Neutropenia (Yes vs No) [b_7] | - | 2.19 (1.54 , 3.11) |
| V_8 =CHARLSON [b_8] | - | 1.07 (1.03 , 1.11) |
| V_9 = NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_9] | - | 1.98 (1.62 , 2.41) |
| V_{10} = NumInfDoctors250beds [b_{10}] | - | 1.47 (1.19 , 1.82) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0_{jk}}}^2 = \sigma_2^2$ (Hospital variability) | 0.32 | 0.14 |
| $\sigma_{v_{0_k}}^2 = \sigma_3^2$ (Regional Variability) | 0.06 | 5.12e-33 |

Ερμηνεία συντελεστών παλινδρόμησης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.5.1

Συγκρίνοντας ασθενείς που νοσηλεύονται στο ίδιο νοσοκομείο (άρα ανήκουν και στην ίδια υγειονομική περιφέρεια),

- όσοι εισήχθησαν στο νοσοκομείο εκτάκτως, έχουν αυξημένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης κατά 53% σε σχέση με αυτούς των οποίων η εισαγωγή ήταν προγραμματισμένη, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.
- αυτοί οι οποίοι νοσηλεύονται στη χειρουργική κλινική έχουν μειωμένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης περίπου κατά 88% σε σχέση με αυτούς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.

- αυτοί οι οποίοι νοσηλεύονται στην παθολογική κλινική έχουν μειωμένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης περίπου κατά 80% σε σχέση με αυτούς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.
- αυτοί που πραγματοποίησαν χειρουργική επέμβαση εντός των τελευταίων 30 ημερών έχουν αυξημένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης περίπου κατά 111.9% ή αλλιώς, διπλάσια odds, σε σχέση με αυτούς που δεν πραγματοποίησαν, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.
- αυτοί οι οποίοι πάσχουν από ουδετεροπενία έχουν αυξημένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης περίπου κατά 118.7%, ή αλλιώς, περίπου διπλάσια odds, σε σχέση με αυτούς που δεν πάσχουν από ουδετεροπενία, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.
- οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από τελικά ή ταχεία θανατηφόρα νόσο έχουν αυξημένα odds νοσοκομειακής λοίμωξης περίπου κατά 97.7 % σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από μη θανατηφόρα ή άγνωστης σοβαρότητας νόσο, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.

Συγκρίνοντας νοσοκομεία που ανήκουν και στην ίδια υγειονομική περιφέρεια, για κάθε μονάδα αύξησης στο πλήθος των λοιμοξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια, αυξάνονται τα odds νοσοκομειακής λοίμωξης κατά 47%, ανεξαρτήτως των υπόλοιπων προγνωστικών παραγόντων.

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.5.1

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.5.1, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών μειώθηκε από 0.06 σε $1.74e-34$. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 93.5%, όπως υπολογίζεται από τον τύπο:

$$100 \times \frac{\text{Συνολική μεταβλητότητα πολυμεταβλητού μοντέλου (Μοντέλο 2.2.5.1)}}{\text{Συνολική μεταβλητότητα κενού μοντέλου (Μοντέλο 2.2.3.1)}} \% =$$

$$100 \times \frac{0.14 + 1.74e-34 + \frac{\pi^2}{3}}{0.32 + 0.06 + \frac{\pi^2}{3}} \% =$$

$$= 93.5 \%$$

- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις υγειονομικές περιφέρειες είναι πολύ μικρό, συγκεκριμένα $4.738e-33$ % όπως προκύπτει από τον τύπο:

$$100 \times \frac{1.74e-34}{0.32 + 0.06 + \frac{\pi^2}{3}} \% = 4.738e-33 \%$$

- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 3.9% όπως προκύπτει από τον τύπο: $100 \times \frac{0.14}{0.32+0.06+\frac{\pi^2}{3}} \% = 3.9\%$
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών είναι $2.97e-08$ με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.23. Επειδή η τυπική απόκλιση είναι μικρότερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, αυτό υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.56 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.099. Εδώ φαίνεται ότι η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.5.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν: το ποσοστό χρήσης ουρικού καθετήρα του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (UCrprop), το ποσοστό χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου (PVCrprop), το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντιβιοτικά (RecAntiprop), το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), την ποσότητα αντισηπτικών διαλυμάτων σε λίτρα (NumAlcoLitPer1000PT) και τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds).

Μετά από έλεγχο για την ύπαρξη πιθανής πολυσυγγραμμικότητας μεταξύ των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου λογιστικού μοντέλου τριών επιπέδων τυχαίων σταθερών, αλλά σταθερών κλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη όλα όλα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκε να σχετίζονται με την παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Τα αποτελέσματα (odds ratios) $e^{\hat{\beta}_x}$ και τα αντίστοιχα 95 % διαστήματα εμπιστοσύνης των εκτιμήσεων φαίνονται στον **πίνακα 2.2.5.2**

Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία, το φύλο των ασθενών, το ποσοστό χρήσης ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και το ποσοστό χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα στο νοσοκομείο που νοσηλεύτηκαν (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου) και ο τύπος του νοσοκομείου, το μέγεθος του νοσοκομείου, ο ετήσιος αριθμός ημερών νοσηλείας και ο αριθμός λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (χαρακτηριστικά του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο πολυμεταβλητό μοντέλο, με την τελική ανάλυση τριών επιπέδων του μοντέλου 2.2.5.2 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.5.2):

$$\log\left(\frac{\Pi_{ijk}}{1 - \Pi_{ijk}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^8 (b_f \cdot V_f) + u_{0_{jk}} + v_{0_k}$$

(Μοντέλο 2.2.5.2)

| Πίνακας 2.2.5.2 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|--|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.3.2) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.5.2) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| $V_1 = \text{AdmissionType (Emergent vs Programmed)}$ [b_1] | - | 1.98 (1.57 , 2.51) |
| $V_2 = \text{NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU)}$ [b_2] $V_3 = \text{NewSpecialtyGroups (MED vs ICU)}$ [b_3] $V_4 = \text{NewSpecialtyGroups (Other vs ICU)}$ [b_4] | - - - | 0.16 (0.12 , 0.21) 0.20 (0.16 , 0.26) 0.10 (0.07 , 0.15) |
| $V_5 = \text{RecentSurgery (Yes vs No)}$ [b_5] | - | 2.06 (1.64 , 2.59) |
| $V_6 = \text{Neutropenia (Yes vs No)}$ [b_6] | - | 2.66 (1.75 , 4.04) |
| $V_7 = \text{CHARLSON}$ [b_7] | - | 1.08 (1.04 , 1.12) |
| $V_8 = \text{NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown)}$ [b_8] | - | 2.61 (2.13 , 3.20) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0_{jk}}}^2 = \sigma_2^2$ (Hospital variability) | 0.34 | 0.32 |
| $\sigma_{v_{0_k}}^2 = \sigma_3^2$ (Regional Variability) | 0.01 | 1.92e-31 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.5.2

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.5.4, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών μειώθηκε από 0.01 σε 1.92e-31. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 99.1 %.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις υγειονομικές περιφέρειες είναι πολύ μικρό, συγκεκριμένα 5.274e-30 % .
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 8.7 % .
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών είναι 2.97e-08 με

αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.233. Επειδή η τυπική απόκλιση είναι μικρότερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, αυτό υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.563 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.099. Εδώ φαίνεται ότι η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.5.3 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το συνδυασμό των δύο ετών

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης ουρικού καθετήρα του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (UCrprop), το ποσοστό χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου (PVCrprop), το ποσοστό χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου (CVCrprop), το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντιβιοτικά (RecAntiprop), το ποσοστό μονόκλιων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), η ποσότητα αντισηπτικών διαλυμάτων σε λίτρα (NumAlcoLitPer1000PT) και τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds).

Μετά από έλεγχο για την ύπαρξη πιθανής πολυσυγγραμμικότητας μεταξύ των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου λογιστικού μοντέλου τριών επιπέδων τυχαίων σταθερών, αλλά σταθερών κλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη όλα όλα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκε να σχετίζονται με την παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία και το φύλο των ασθενών (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου) και ο τύπος του νοσοκομείου, το μέγεθος του νοσοκομείου και ο ετήσιος αριθμός ημερών νοσηλείας (χαρακτηριστικό του δευτέρου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο πολυμεταβλητό μοντέλο, με την τελική ανάλυση τριών επιπέδων (Μοντέλο 2.2.5.6) να δίνει τα αποτελέσματα (odds ratios) e^{b_x} και τα αντίστοιχα 95 % διαστήματα εμπιστοσύνης των εκτιμήσεων που φαίνονται στον **πίνακα 2.2.5.3**

$$\log\left(\frac{\Pi_{ijkm}}{1 - \Pi_{ijkm}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^8 (b_f \cdot V_f) + u_{0_{jkm}} + v_{0_{km}} + w_{0_m}$$

(Μοντέλο 2.2.5.3)

| Πίνακας 2.2.5.3 Αποτελέσματα Ανάλυσης | | |
|---|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.4.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.5.3) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| V_1 = AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b_1] | - | 1.73 (1.47 , 2.04) |
| V_2 = NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b_2] | - | 0.14 (0.11 , 0.17) |
| V_3 = NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b_3] | - | 0.20 (0.17 , 0.24) |
| V_4 = NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b_4] | - | 0.11 (0.09 , 0.15) |
| V_5 = RecentSurgery (Yes vs No) [b_5] | - | 2.08 (1.77 , 2.43) |
| V_6 = Neutropenia (Yes vs No) [b_6] | - | 2.34 (1.79 , 3.06) |
| V_7 = CHARLSON [b_7] | - | 1.07 (1.04 , 1.10) |
| V_8 = NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_8] | - | 2.25 (1.96 , 2.60) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0jkm}}^2 = \sigma_2^2$ (Year variability) | 0.04 | 0.06 |
| $\sigma_{v_{0jkm}}^2 = \sigma_3^2$ (Hospital Variability) | 0.26 | 0.22 |
| $\sigma_{w_{0m}}^2 = \sigma_4^2$ (Regional Variability) | 0.03 | 0.01 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.5.3

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.5.3, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών μειώθηκε από 0.03 σε 0.01. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 98.6% .
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις υγειονομικές περιφέρειες, ακόμη κι όταν λαμβάνονται υπόψη χαρακτηριστά ασθενών/νοσοκομείων είναι 0.4% .
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 5.9 % . Επιπλέον, η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων ισούται με 0.465, οπότε φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των υγειονομικών περιφερειών είναι 0.12 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.14. Επειδή η τυπική απόκλιση είναι μικρότερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, αυτό υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

2.2.6 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της χρήσης αντιβιοτικών (ανά έτος)

Μέσω της ανάλυσης τριών επιπέδων για τον επιπολασμό λήψης αντιβιοτικών, συμπεράναμε ότι οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι αμελητέες. Συνεπώς, κρίναμε ότι δεν χρειάζεται οι υγειονομικές περιφέρειες να ληφθούν υπόψη ως ένα από τα επίπεδα του μοντέλου, γι' αυτό προχωρήσαμε σε μία ανάλυση δύο επιπέδων όπου οι ασθενείς είναι ομαδοποιημένοι κατά νοσοκομείο. Η ιεραρχία του μοντέλου για την πραγματοποίηση αυτής της ανάλυσης διαμορφώνεται ως εξής:

Επίπεδο 1 = ασθενής

Επίπεδο 2 = νοσοκομείο

2.2.6.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2012

Αρχικά ξεκινάμε την ανάλυση με το “κενό” μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει μόνο τον σταθερό όρο b_0 και τις επιδράσεις των νοσοκομείων. Το μικτό μοντέλο έχει τη μορφή:

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + u_{0j} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.6.1})$$

Όπου π_{ij} είναι η πιθανότητα ο i -οστός ασθενής του j -οστού νοσοκομείου να λαμβάνει αντιβιοτικά, δηλαδή $P(Y_{ij}=1)$.

Σε αυτό το μοντέλο ο σταθερός όρος b_0 είναι κοινός για όλα τα νοσοκομεία, ενώ ο όρος u_{0j} είναι συγκεκριμένος για το j -οστό νοσοκομείο και αφορά την τυχαία επιδραση του νοσοκομείου αυτού. Οι τυχαίες επιδράσεις θεωρείται ότι ακολουθούν κανονική κατανομή με διασπορά σ_2^2 .

Ερμηνεία μοντέλου 2.2.6.1

Τα log-odds χρήσης αντιβιοτικών σε ένα νοσοκομείο με $u_{0j}=0$ εκτιμώνται ως

$\widehat{\beta}_0 = 0.27$. Ο σταθερός όρος για το j -οστό νοσοκομείο είναι $0.27 + u_{0j}$, όπου η διασπορά των u_{0j} εκτιμάται ως $\widehat{\sigma}_2^2 = \text{Var}(\hat{u}_{0j}) = 0.09$. Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.30 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.05. Εδώ φαίνεται ότι η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

Επιπλέον, από τον έλεγχο πηλίκου πιθανοφανειών (Likelihood ratio test) για την υπόθεση $H_0: \sigma_2^2 = 0$, η τιμή του κριτηρίου προκύπτει 111.51 με το αντίστοιχο p-value να είναι πολύ μικρότερο από 0.0001, υποδεικνύοντας ότι η διασπορά μεταξύ των νοσοκομείων είναι μη μηδενική (δηλαδή απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση του ελέγχου).

Στη συνέχεια θα εξετάσουμε τις εκτιμήσεις που προκύπτουν από το μηδενικό μοντέλο για τις επιδράσεις των νοσοκομείων, δηλαδή τις εκτιμήσεις των όρων u_{0j} . Οι επιδράσεις αυτές δεν εμφανίζονται αυτόματα, γι' αυτό πρέπει να υπολογιστούν. Επιπλέον θα δημιουργήσουμε ένα γράφημα κάμπια 2.2.6.1 (Caterpillar plot) όπου οι επιδράσεις των νοσοκομείων θα εμφανίζονται διατεταγμένες από την μικρότερη στη μεγαλύτερη, μαζί με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.



Γράφημα κάμπια 2.2.6.1

Στο συγκεκριμένο γράφημα φαίνονται οι εκτιμήσεις των καταλοίπων για κάθε ένα από τα 37 νοσοκομεία. Για τα νοσοκομεία των οποίων το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει το 0 (δηλαδή δεν πέφτει πάνω στην κόκκινη οριζόντια γραμμή) αυτό δηλώνει ότι η λήψη αντιβιοτικών είναι είτε πάνω (όταν είναι πάνω από την κόκκινη γραμμή) είτε κάτω από το μέσο όρο (όταν είναι κάτω από την κόκκινη γραμμή). Αυτό που φαίνεται επίσης είναι ότι τα μικρότερα νοσοκομεία είναι αυτά που έχουν τα μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης για την προβλεπόμενη τιμή.

Προκύπτει ότι 12 από τα 37 νοσοκομεία διαφέρουν σημαντικά από το μέσο νοσοκομείο, άρα αρκετά είναι τα νοσοκομεία εκείνα των οποίων η χρήση αντιβιοτικών διαφέρει από αυτήν του μέσου νοσοκομείου και καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης αρκετών νοσοκομείων δεν περιλαμβάνει το 0, αυτό σημαίνει ότι η νοσοκομειακή διακύμανση δεν είναι αμελητέα.

Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)

Υψηλές τιμές του ICC κοντά στην τιμή 1, υποδεικνύουν έντονη ομοιότητα στις μετρήσεις των ασθενών του ίδιου νοσοκομείου. Αντιθέτως, τιμές του ICC πολύ κοντά στο 0, υποδεικνύουν ότι παρόλο που οι ασθενείς εξυπηρετούνται από το ίδιο νοσοκομείο, δε φαίνεται να έχουν κοινά χαρακτηριστικά. Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης ισούται με 0.027 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.015, 0.047]. Συνεπώς, το 2.7% της μεταβλητότητας που παρατηρείται στη μεταβλητή ενδιαφέροντος, εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.6.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012 με εξαρτημένη μεταβλητή την χρήση ή μη αντιβιοτικών

Στα μονοπαραγοντικά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκτός από τον τύπο εισαγωγής (προγραμματισμένη ή έκτακτη), το φύλο των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων του εκάστοτε νοσοκομείου (Intubprop), το ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων του νοσοκομείου (HAIprop), το συνολικό αριθμό ημερών νοσηλείας (NumHospitalPatientDays), το μέγεθος του νοσοκομείου (HospitalSize), τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds), τον αριθμό Λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfDoctors250beds) και τον τύπο του νοσοκομείου (HospType). Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβλητές που βγήκαν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, προσαρμόζουμε ένα πολυμεταβλητό μικτό μοντέλο. Οι μεταβλητές που αφορούν το ποσοστό χρήσης ουρικών καθετήρων, και το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας (χαρακτηριστικά του δευτέρου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση δύο επιπέδων του μοντέλου 2.2.6.2 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.6.2):

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^8 (b_f \cdot V_f) + u_{0j}$$

(Μοντέλο 2.2.6.2)

| Πίνακας 2.2.6.2 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|---|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.6.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.6.2) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| $V_1 = \text{AgeYears } [b_1]$ | - | 0.995 (0.992 , 0.997) |
| $V_2 = \text{NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) } [b_2]$ | - | 0.44 (0.34 , 0.57) |
| $V_3 = \text{NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) } [b_3]$ | - | 0.47 (0.36 , 0.60) |
| $V_4 = \text{NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) } [b_4]$ | - | 0.22 (0.17 , 0.30) |
| $V_5 = \text{RecentSurgery (Yes vs No) } [b_5]$ | - | 4.51 (3.95 , 5.15) |
| $V_6 = \text{Neutropenia (Yes vs No) } [b_6]$ | - | 7.42 (4.83 , 11.41) |
| $V_7 = \text{CHARLSON } [b_7]$ | - | 1.07 (1.04 , 1.10) |
| $V_8 = \text{NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) } [b_8]$ | - | 1.55 (1.36 , 1.78) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0j}}^2 = \sigma_2^2$ (Hospital variability) | 0.09 | 0.13 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.6.2

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων που σχετίζονται με τη λήψη αντιβιοτικών, με την προσαρμογή του πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.6.2, το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 3.88 %
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων ισούται με 0.364, με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.0516, οπότε είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων όσον αφορά τον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών.

2.2.6.3 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2016

Αρχικά ξεκινάμε την ανάλυση με το “κενό” μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει μόνο τον σταθερό όρο b_0 και τις επιδράσεις των νοσοκομείων, το οποίο είναι της μορφής

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + u_{0j} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.6.3})$$

Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)

Ισούται με 0.030 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.016 , 0.053]. Είναι η συσχέτιση μεταξύ του i -οστού και του i' -οστού ασθενή του ίδιου νοσοκομείου j (άρα και της ίδια υγειονομικής περιφέρειας).

2.2.6.4 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016 με εξαρτημένη μεταβλητή την χρήση ή μη αντιβιοτικών

Στα μονοπαραγοντικά μοντέλα, με p -value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκτός από τον τύπο εισαγωγής (προγραμματισμένη ή έκτακτη), το φύλο των ασθενών (Gender), ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων του εκάστοτε νοσοκομείου (Intubprop), το ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων του νοσοκομείου (HAIprop), τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds) και τον αριθμό Λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfDoctors250beds).

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβλητές που βγήκαν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, προσαρμόζουμε ένα πολυμεταβλητό μικτό μοντέλο. Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία των ασθενών, το ποσοστό χρήσης ουρικών καθετήρων, και το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας (χαρακτηριστικά του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη

στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση δύο επιπέδων του μοντέλου 2.2.6.4 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.6.4):

$$\log\left(\frac{P_{ij}}{1 - P_{ij}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^9 (b_f \cdot V_f) + u_{0j}$$

(Μοντέλο 2.2.6.4)

| Πίνακας 2.2.6.4 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|--|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.6.3) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.6.4) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| V_1 =AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b_1] | - | 2.10 (1.84 , 2.40) |
| V_2 =NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b_2] | - | 0.65 (0.50 , 0.84) |
| V_3 =NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b_3] | - | 0.61 (0.48 , 0.78) |
| V_4 =NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b_4] | - | 0.27 (0.20 , 0.35) |
| V_5 =RecentSurgery (Yes vs No) [b_5] | - | 4.95 (4.27 , 5.74) |
| V_6 =Neutropenia (Yes vs No) [b_6] | - | 3.09 (2.03 , 4.72) |
| V_7 =CHARLSON [b_7] | - | 1.06 (1.03 , 1.09) |
| V_8 =NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_8] | - | 1.69 (1.47 , 1.95) |
| V_9 =HospType [b_9] | - | 1.48 (1.19 , 1.83) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0j}}^2 = \sigma_2^2$ (Hospital variability) | 0.10 | 0.08 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.6.4

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.6.4, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των νοσοκομείων μειώθηκε από 0.10 (στο “κενό” μοντέλο 2.2.6.3) σε 0.08 . Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 99%.
- Με την προσαρμογή του πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.6.6, το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 2.2% .
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.275 με αντίστοιχο τυπικό

σφάλμα 0.0524. Εδώ φαίνεται ότι η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.7 Συνδυαστική ανάλυση δύο ετών με εξαρτημένη μεταβλητή τη λήψη αντιβιοτικών

2.2.7.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης

Αρχικά ξεκινάμε την ανάλυση με το “κενό” μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει μόνο τον σταθερό όρο b_0 και τις επιδράσεις των νοσοκομείων,

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0_{jk}} + v_{0_k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.7.1}).$$

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο του νοσοκομείου ισούται με 0.023. Άρα το 2.3% της μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών, εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.
- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο των ετών ισούται με 0.028, δηλαδή το 2.8% της συνολικής μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών, εξηγείται από διαφορές μεταξύ των δύο ετών.

2.2.7.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή συνδυαστική ανάλυση δύο ετών

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκτός από το φύλο των ασθενών (Gender), ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (Intubprop), το ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (HAIprop), το μέγεθος του νοσοκομείου (HospitalSize), το σύνολο των ημερών νοσηλείας (NumHospitalPatientDays), τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds) και τον αριθμό Λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfDoctors250beds).

Στη συνέχεια έγινε προσαρμογή του πολυμεταβλητού μοντέλου με όσες προέκυψαν στατιστικά σημαντικές. Η μεταβλητή που αφορούσε το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων ανά νοσοκομείο, προέκυψε μη στατιστικά σημαντική παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση τριών επιπέδων του μοντέλου 2.2.7.2 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.7.2):

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^{11} (b_f \cdot V_f) + u_{0_{jk}} + v_{0_k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.7.2})$$

| Πίνακας 2.2.7.2 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|---|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.7.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.7.2) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| $V_1=AgeYears [b_1]$ | - | 0.996 (0.994 , 0.998) |
| $V_2=AdmissionType$ (Emergent vs Programmed) [b_2] | - | 2.05 (1.87 , 2.25) |
| $V_3=NewSpecialtyGroups$ (SUR vs ICU) [b_3] | - | 0.59 (0.49 , 0.70) |
| $V_4=NewSpecialtyGroups$ (MED vs ICU) [b_4] | - | 0.55 (0.46 , 0.66) |
| $V_5=NewSpecialtyGroups$ (Other vs ICU) [b_5] | - | 0.24 (0.19 , 0.29) |
| $V_6= UCprop [b_6]$ | - | 1.01 (1.00 , 1.02) |
| $V_7=RecentSurgery$ (Yes vs No) [b_7] | - | 5.16 (4.66 , 5.71) |
| $V_8=Neutropenia$ (Yes vs No) [b_8] | - | 5.14 (3.82 , 6.93) |
| $V_9=CHARLSON [b_9]$ | - | 1.07 (1.05 , 1.09) |
| $V_{10}=NewMcCabe$ (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_{10}] | - | 1.63 (1.47 , 1.79) |
| $V_{11}=HospType$ (SEC or PRIM vs SPEC or TERT) [b_{11}] | - | 1.30 (1.05 , 1.60) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_0jk}^2=\sigma_2^2$ (Year variability) | 0.02 | 0.02 |
| $\sigma_{v_0k}^2=\sigma_3^2$ (Hospital Variability) | 0.08 | 0.07 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.7.2

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.7.2, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των νοσοκομείων μειώθηκε από 0.08 σε 0.07. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 99.9%.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι περίπου 2.1 %.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις δύο χρονιές είναι περίπου 0.59% .

2.2.8 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων

Δεδομένου ότι από την ανάλυση τριών επιπέδων καταλήγουμε ότι το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής διακύμανσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές εντός των υγειονομικών περιφερειών, πάλι δεν χρειάζεται οι υγειονομικές περιφέρειες να ληφθούν υπόψη ως ένα από τα επίπεδα του μοντέλου, γι' αυτό προχωράμε σε ανάλυση δύο επιπέδων όπου οι ασθενείς είναι ομαδοποιημένοι κατά νοσοκομείο.

Για το έτος 2012 με μεταβλητή ενδιαφέροντος την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης

2.2.8.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2012

Αρχικά ξεκινάμε την ανάλυση με το “κενό” μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει μόνο τον σταθερό όρο b_0 και τις επιδράσεις των νοσοκομείων,

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + u_{0j} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.8.1}).$$

Προκύπτει :

$$\hat{\sigma}_2^2 = \text{Var}(\hat{u}_{0j}) = 0.40$$

Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.630 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.101. Εδώ φαίνεται ότι η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων μεταξύ των νοσοκομείων.

Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)

Ισούται με 0.108 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.060 , 0.185]. Άρα, το 11% της συνολικής μεταβλητότητας στον επιπολασμό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.8.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2012 με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία νοσοκομειακής λοίμωξης

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης ουρικού καθετήρα του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (UCrpro), το ποσοστό χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου

(PVCprop), το ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντιβιοτικά (RecAntiprop), το μέγεθος του νοσοκομείου (HospitalSize), το ποσοστό μονόκλιων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), την ποσότητα αντισηπτικών διαλυμάτων σε λίτρα (NumAlcoLitPer1000PT) και τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds).

Μετά από έλεγχο για την ύπαρξη πιθανής πολυσυγγραμμικότητας μεταξύ των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου λογιστικού μοντέλου δύο επιπέδων τυχαίων σταθερών, αλλά σταθερών κλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη όλα όσα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκε να σχετίζονται με την παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία και το φύλο των ασθενών (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου) και το ποσοστό χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ο συνολικός αριθμός ημερών νοσηλείας και ο τύπος του νοσοκομείου (χαρακτηριστικό του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση δύο επιπέδων του μοντέλου 2.2.8.2 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.8.2):

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^{10}(b_f \cdot V_f) + u_{0j}$$

(Μοντέλο 2.2.8.2)

| Πίνακας 2.2.8.2 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|---|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.8.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.8.2) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| V ₁ =AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b ₁] | - | 1.53 (1.22 , 1.96) |
| V ₂ =NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b ₂] | - | 0.12 (0.09 , 0.16) |
| V ₃ =NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b ₃] | - | 0.20 (0.15 , 0.25) |
| V ₄ =NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b ₄] | - | 0.13 (0.09 , 0.18) |
| V ₅ =Intubprop [b ₅] | - | 1.10 (1.02 , 1.17) |
| V ₆ =RecentSurgery (Yes vs No) [b ₆] | - | 2.12 (1.71 , 2.63) |
| V ₇ =Neutropenia (Yes vs No) [b ₇] | - | 2.19 (1.54 , 3.11) |
| V ₈ =CHARLSON [b ₈] | - | 1.07 (1.03 , 1.11) |
| V ₉ =NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b ₉] | - | 1.98 (1.62 , 2.41) |
| V ₁₀ =NumInfDoctors250beds [b ₁₀] | - | 1.47 (1.19 , 1.82) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| σ _{u_{0j}} ² =σ ₂ ² (Hospital variability) | 0.40 | 0.14 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.8.2

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.8.2, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των νοσοκομείων μειώθηκε από 0.40 σε 0.14. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 96 %.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 4.04% .
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.380 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.078. Είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

Για το έτος 2016 με μεταβλητή ενδιαφέροντος την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης

2.2.8.3 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το έτος 2016

Με την προσαρμογή του μοντέλου τυχαίων σσθερών:

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + u_{0j} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.8.3}),$$

προκύπτει $Var(\hat{u}_{0j}) = 0.349$.

Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.591 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.104. Αφού η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων μεταξύ των νοσοκομείων.

Συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για το δεύτερο επίπεδο (νοσοκομεία)

Ισούται με 0.096 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.051 , 0.175]. Το 9.6% της συνολικής μεταβλητότητας στον επιπολασμό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.8.4 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για το έτος 2016 με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης ουρικού καθετήρα του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλευόταν κάθε ασθενής (UCrpor), το ποσοστό χρήση περιφερικού φλεβικού καθετήρα του νοσοκομείου

(PVCprop), το ποσοστό λήψης αντιβιοτικών ανά νοσοκομείο (RecAntiProp), το ποσοστό μονόκλιων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), την ποσότητα αντισηπτικών διαλυμάτων σε λίτρα (NumAlcoLitPer1000PT) και τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds).

Μετά από έλεγχο για την ύπαρξη πιθανής πολυσυγγραμμικότητας μεταξύ των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών, έγινε προσαρμογή ενός πολυεπίπεδου λογιστικού μοντέλου δύο επιπέδων τυχαίων σταθερών, αλλά σταθερών κλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη όλα όλα τα χαρακτηριστικά που βρέθηκε να σχετίζονται με την παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία και το φύλο των ασθενών (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου) και το ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων, το ποσοστό χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ο αριθμός λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια, ο τύπος και το μέγεθος του νοσοκομείου (χαρακτηριστικά του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση δύο επιπέδων του μοντέλου 2.2.8.4 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.2.8.4):

$$\log\left(\frac{\pi_{ij}}{1-\pi_{ij}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^8 (b_f \cdot V_f) + u_{0j}$$

(Μοντέλο 2.2.8.4)

| Πίνακας 2.2.8.4 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|--|---|--|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.8.3) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.8.4) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| V_1 =AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b_1] | - | 1.98 (1.57 , 2.51) |
| V_2 =NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b_2] | - | 0.16 (0.12 , 0.21) |
| V_3 =NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b_3] | - | 0.20 (0.16 , 0.26) |
| V_4 =NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b_4] | - | 0.10 (0.07 , 0.15) |
| V_5 =RecentSurgery (Yes vs No) [b_5] | - | 2.06 (1.64 , 2.60) |
| V_6 =Neutropenia (Yes vs No) [b_6] | - | 2.66 (1.75 , 4.04) |
| V_7 =CHARLSON [b_7] | - | 1.08 (1.04 , 1.12) |
| V_8 =NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_8] | - | 2.61 (2.13 , 3.20) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u_{0j}}^2 = \sigma_2^2$ (Hospital variability) | 0.35 | 0.32 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.8.4

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.8.4, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των νοσοκομείων μειώθηκε από 0.35 σε 0.32. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 99%.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι 8.7% .
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.563 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.099. Είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

2.2.9 Διερεύνηση των χαρακτηριστικών των νοσοκομείων

(συμπεριλαμβανομένων των δεικτών στελέχωσης και των υποδομών για τον έλεγχο λοιμώξεων) που, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικών των ασθενών, σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων (συνδυαστική ανάλυση των δύο ετών)

2.2.9.1 “Κενό” μοντέλο και συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης.

Αρχικά ξεκινάμε την ανάλυση με το “κενό” μοντέλο, το οποίο έχει τη μορφή

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + u_{0jk} + v_{0k} \quad (\text{Μοντέλο 2.2.9.1})$$

Προκύπτουν οι εκτιμήσεις :

$$\text{Var}(\hat{v}_{0k}) = 0.30$$

$$\text{Var}(\hat{u}_{0jk}) = 0.04$$

- Ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης στο επίπεδο του νοσοκομείου ισούται με 0.083 με αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [0.047 , 0.144].

2.2.9.2 Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση συγκρίνοντας τα δύο έτη καταγραφής

Στα μονομεταβλητά μοντέλα, με p-value < 0.05 προέκυψαν όλες οι μεταβλητές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ από αυτές που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των νοσοκομείων, μη στατιστικά σημαντικές ήταν αυτές που αφορούσαν το ποσοστό χρήσης ουρικών καθετήρων του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύονταν κάθε ασθενής (UCrpor), το ποσοστό χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων του εκάστοτε

νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύονταν κάθε ασθενής (CVCprop), το ποσοστό χρήσης αναπνευστήρων του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύονταν κάθε ασθενής (Intubprop), το ποσοστό χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων του εκάστοτε νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύονταν κάθε ασθενής (RecAntiprop), το ποσοστό μονόκλινων θαλάμων νοσηλείας (propSingleRooms), τον αριθμό Νοσηλευτών Επιτήρησης Λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfNurses250beds), τον αριθμό Λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια (NumInfDoctors250beds) και τη συνολική κατανάλωση αντισηπτικών διαλυμάτων (NumAlcoLitPer1000PT.)

Στη συνέχεια έγινε προσαρμογή του πολυμεταβλητού μοντέλου με όσες προέκυψαν στατιστικά σημαντικές. Οι μεταβλητές που αφορούν την ηλικία και το φύλο των ασθενών (χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου), το σύνολο των ημερών νοσηλείας, ο τύπος και το μέγεθος του νοσοκομείου (χαρακτηριστικό του δεύτερου επιπέδου) προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές παρουσία των υπολοίπων. Συνεπώς, δεν παρέμειναν στο μοντέλο, με την τελική ανάλυση τριών επιπέδων του μοντέλου 2.4.9.2 να δίνει τα εξής αποτελέσματα (Πίνακας 2.4.9.2):

$$\log\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right) = b_0 + \sum_{f=1}^8 (b_f \cdot V_f) + u_{0_{jk}} + v_{0_k}$$

(Μοντέλο 2.2.9.2)

| Πίνακας 2.2.9.2 Αποτελέσματα ανάλυσης | | |
|--|---|---|
| | Model 1 : Intercept Only (Μοντέλο 2.2.9.1) | Model 2 : with predictors (Μοντέλο 2.2.9.2) |
| Σταθερό μέρος | OR (95% C.I) | OR (95% C.I) |
| V_1 =AdmissionType (Emergent vs Programmed) [b_1] | - | 1.73 (1.47 , 2.04) |
| V_2 =NewSpecialtyGroups (SUR vs ICU) [b_2] | - | 0.14 (0.11 , 0.17) |
| V_3 =NewSpecialtyGroups (MED vs ICU) [b_3] | - | 0.20 (0.17 , 0.24) |
| V_4 =NewSpecialtyGroups (Other vs ICU) [b_4] | - | 0.11 (0.09 , 0.15) |
| V_5 =RecentSurgery (Yes vs No) [b_5] | - | 2.08 (1.78 , 2.43) |
| V_6 =Neutropenia (Yes vs No) [b_6] | - | 2.34 (1.79 , 3.06) |
| V_7 =CHARLSON [b_7] | - | 1.07 (1.04 , 1.10) |
| V_8 =NewMcCabe (Ultimately_or_RapidlyFatal vs NonFatal_or_Unknown) [b_8] | - | 2.25 (1.96 , 2.60) |
| Τυχαίο μέρος | | |
| $\sigma_{u0_{jk}}^2 = \sigma_2^2$ (Year variability) | 0.04 | 0.06 |
| $\sigma_{v0_k}^2 = \sigma_3^2$ (Hospital Variability) | 0.30 | 0.23 |

Ερμηνεία συντελεστών διακύμανσης πολυμεταβλητού μοντέλου 2.2.9.2

- Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο πολυμεταβλητό μοντέλο 2.2.9.2, η διασπορά των καταλοίπων στο επίπεδο των νοσοκομείων μειώθηκε από 0.30 σε 0.23. Το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων που εξηγείται όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων είναι 98.6 %.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τα νοσοκομεία είναι περίπου 6.4%.
- Το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγείται από τις δύο χρονιές είναι περίπου 1.55%.
- Η τυπική απόκλιση στο επίπεδο των νοσοκομείων είναι 0.481 με αντίστοιχο τυπικό σφάλμα 0.085. Εφόσον η τυπική απόκλιση είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο του τυπικού σφάλματος, υπάρχει σημαντική διαφορά στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων μεταξύ των νοσοκομείων.

2.3 Συμπεράσματα-Συζήτηση

Με την παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε τη μεταβλητότητα που υπάρχει στην χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων μεταξύ των 7 υγειονομικών περιφερειών της Ελλάδας. Διερευνήσαμε την επιρροή που έχουν διάφορα χαρακτηριστικά τόσο ασθενών όσο και νοσοκομείων στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων, χρησιμοποιώντας πολυεπίπεδα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Η ίδια ακριβώς ανάλυση πραγματοποιήθηκε και για τον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Επιπολασμός λήψης αντιβιοτικών

Με τη βοήθεια ενός “κενού” μοντέλου τριών επιπέδων (Μοντέλο 2.2.1.1), καταλήξαμε ότι, για το έτος 2012, το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών που εξηγείται από διαφορές μεταξύ των υγειονομικών υπηρεσιών είναι πολύ μικρό, ενώ το ποσοστό που εξηγείται από διαφορές μεταξύ νοσοκομείων (της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας) είναι 2.7%. Παρόμοια ποσοστά προέκυψαν και για το έτος 2016 (Μοντέλο 2.2.1.2), με τις διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών να είναι ελάχιστες, ενώ το ποσοστό που εξηγείται από διαφορές μεταξύ νοσοκομείων (της ίδιας υγειονομικής περιφέρειας) είναι 2.9%.

Λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο έτη καταγραφής σε μία ανάλυση (Μοντέλο 2.2.2.1), τα αποτελέσματα έδειξαν και πάλι ότι δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

Εφόσον η μεταβλητότητα δεν οφείλεται σε διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών, δεν κρίθηκε αναγκαίο να ληφθούν υπόψη οι υγειονομικές περιφέρειες ως επίπεδο της ανάλυσης, γι’ αυτό επιλέξαμε να μη λάβουμε υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων στο μοντέλο τριών επιπέδων, αλλά να επιλέξουμε τη δομή δύο επιπέδων (ασθενείς → νοσοκομεία) για να διερευνηθούν οι επιδράσεις τους στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών.

Προσαρμόζοντας στη συνέχεια ένα “κενό” μοντέλο δύο επιπέδων με το δεύτερο επίπεδο να είναι αυτό των νοσοκομείων, προέκυψε (μέσω του μοντέλου 2.2.6.1) ότι για το έτος 2012 το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών που εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων είναι 2.66%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα δεδομένα του 2016 (Μοντέλο 2.2.6.3) είναι 2.9%.

Συνδυάζοντας τα δεδομένα και από τα δύο έτη καταγραφής σε μία ανάλυση (Μοντέλο 2.2.7.1), το ποσοστό της μεταβλητότητας στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών που εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων είναι 2.3%.

Συμπεραίνουμε ότι στις αναλύσεις τριών ή δύο επιπέδων με εξαρτημένη μεταβλητή την λήψη αντιβιοτικών, η μεταβλητότητα στον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών εξηγείται κυρίως από την ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, ένα μικρό ποσοστό εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων, ενώ οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι τόσο μικρές που δε φάνηκε να επηρεάζουν τη λήψη αντιβιοτικών.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων που βρέθηκε να σχετίζονται με τον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών, τόσο για τα έτη 2012 (Μοντέλο 2.2.6.2) και 2016 (Μοντέλο 2.2.6.4), όσο και για τον συνδυασμό των δύο ετών (Μοντέλο 2.2.7.2), ισχύει ότι οι έκτακτες εισαγωγές στα νοσοκομεία, η πραγματοποίηση χειρουργική επέμβασης, η παρουσία ουδετεροπενίας, το αν κανείς πάσχει από ταχεία ή τελικά θανατηφόρα νόσο, το αν το νοσοκομείο είναι πρωτοβάθμιο ή δευτεροβάθμιο, αυξάνουν τον επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών. Και το είδος της κλινικής επηρεάζει σημαντικά. Συγκεκριμένα, η νοσηλεία ενός ασθενή σε χειρουργική, παθολογική ή άλλη κλινική, σχετίστηκε με μειωμένο επιπολασμό χρήσης αντιβιοτικών απ’ ότι η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών των ασθενών και των νοσοκομείων, αυτό που βρέθηκε να έχει ισχυρότερη σχέση με την χρήση αντιβιοτικών τόσο στις μεμονωμένες αναλύσεις ανά χρονιά, όσο και στη συνδυαστική ανάλυση για τα δύο έτη, ήταν η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση.

Επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων

Οι αναλύσεις για τον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων, για το έτος 2012, με την προσαρμογή του “κενού” λογιστικού μοντέλου τριών επιπέδων (Μοντέλο 2.2.3.1) έδειξαν ότι το 1.7% της μεταβλητότητας στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται από διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών ή ισοδύναμα, το 98.3% της συνολικής μεταβλητότητας στον επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων, εξηγείται από διαφορές εντός των υγειονομικών περιφερειών. Επιπλέον το 10% της συνολικής μεταβλητότητας εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων.

Για τα δεδομένα του 2016 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν ακόμη μικρότερα, συγκεκριμένα, το αντίστοιχο “κενό” μοντέλο τριών επιπέδων (Μοντέλο 2.2.3.2) έδειξε ότι οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών εξηγούν το 0.4% της συνολικής μεταβλητότητας στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων, ενώ οι διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων εξηγούν το 9.6% της συνολικής μεταβλητότητας. Λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο έτη καταγραφής (Μοντέλο 2.2.4.1), το ποσοστό της μεταβλητότητας που εξηγούν οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών είναι 0.9%, ενώ η μεταβλητότητα που εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων είναι 8.2 %

Η συνολική εικόνα που δίνουν οι αναλύσεις τριών επιπέδων με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή μη νοσοκομειακής λοίμωξης, είναι ότι η μεταβλητότητα στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων εξηγείται κυρίως από την ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, ένα μικρό ποσοστό της τάξης 8-10% εξηγείται από διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων, ενώ ένα ακόμη μικρότερο ποσοστό από 0.4-1.7% εξηγούν οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών

περιφερειών.

Στη συνέχεια, διερευνήσαμε ποια από τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων σχετίζονται με τον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων, τόσο για τα έτη 2012 (Μοντέλο 2.2.5.2) και 2016 (Μοντέλο 2.2.5.3), όσο και για τον συνδυασμό αυτών (Μοντέλο 2.4.5.4). Οι έκτακτες εισαγωγές στα νοσοκομεία, οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα περιστατικά ουδετεροπενίας, το αν υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών που πάσχουν από ταχεία ή τελικά θανατηφόρα νόσο, και το αν το νοσοκομείο έχει αυξημένο αριθμό λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης, σχετίστηκαν με αυξημένο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων. Και το είδος της κλινικής φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο. Συγκεκριμένα, η νοσηλεία ενός ασθενή σε χειρουργική, παθολογική ή άλλη κλινική, σχετίστηκε με χαμηλότερο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων απ' ό τι η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο κατά το έτος 2012 βρέθηκε ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των λοιμωξιολόγων πλήρους απασχόλησης ανά 250 κρεβάτια τόσο υψηλότερος είναι ο επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων. Μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών των ασθενών και των νοσοκομείων, αυτό που βρέθηκε να έχει ισχυρότερη σχέση με τον αυξημένο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων τόσο στις μεμονωμένες αναλύσεις ανά χρονιά, όσο και στη συνδυαστική ανάλυση για τα δύο έτη, ήταν η παρουσία ουδετεροπενίας.

Τέλος, ακολούθησε η ανάλυση δύο επιπέδων (ασθενείς → νοσοκομεία) με εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία νοσοκομειακής λοίμωξης. Τα αποτελέσματα έμοιαζαν αρκετά με αυτά της δομής τριών επιπέδων, αλλά αυτό ήταν αναμενόμενο δεδομένου του μικρού ποσοστού μεταβλητότητας που εξηγούν οι διαφορές μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών.

Συμπέρασμα

Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών εξηγούν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τη μεταβλητότητα που εμφανίζεται μεταξύ των υγειονομικών περιφερειών και μεταξύ των νοσοκομείων, τόσο στον επιπολασμό λήψης αντιβιοτικών, όσο και στον επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ωστόσο, ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των νοσοκομείων, παραμένουν ανεξήγητες κάποιες σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα νοσοκομεία, όχι όμως ανάμεσα στις υγειονομικές περιφέρειες.

Παράρτημα 1.

Στατιστική ανάλυση στο πακέτο Stata

3-level Analysis

#Year 2012-ReceivesAntimicrobial#

#Prevalence of antibiotic use#

1. tab ReceivesAntimicrobial Ype if ppsid==2012 , col
2. catplot ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012, over(Ype) percent(Ype) bar(1, bcolor(red)) blabel(bar, position(outside) format(%3.1f)) ylabel(none) yscale(r(0,60))

Unconditional 3-level logistic Model

3. melogit ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012 || Ype: || HospitalId :

ICC

4. estat icc

#Year 2016 - ReceivesAntimicrobial #

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 1-3 όπως στην ανάλυση του 2012. Αντί για «ppsid==2012» χρησιμοποιήθηκε το όρισμα «ppsid==2016»

#Combining the two years#

5. melogit ReceivesAntimicrobial || Ype: || HospitalId : || id :

#Year 2012-HasHAI#

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 1-4 όπως στην ανάλυση του 2012. Η μεταβλητή ReceivesAntimicrobial αντικαταστάθηκε από τη μεταβλητή HasHAI.

Univariable analyses

6. set more off
7. foreach xvar in i.Gender AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop PVCprop CVCprop Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON RecAntiprop i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds NumAlcoLitPer1000PT i.HospType {
melogit HasHAI `xvar' if ppsid==2012 || Ype: || HospitalId :
}

Multivariable Analysis

8. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds i.HospType if ppsid==2012 || Ype : || HospitalId :

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

9. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || Ype : || HospitalId :

10. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || Ype : || HospitalId : , or

11. xtmelogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || Ype : || HospitalId : , or

#Year 2016-HasHAI#

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 1-4. Η μεταβλητή ReceivesAntimicrobial αντικαταστάθηκε από τη μεταβλητή HasHAI. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Univariable analyses

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 6-7 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Multivariable Analysis

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 8 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 9-11 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

#Combining the two years#

Empty 3-level logistic Model

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 5. Η μεταβλητή ReceivesAntimicrobial αντικαταστάθηκε από τη μεταβλητή HasHAI.

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

12. set more off

13. foreach xvar in i.Gender AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop PVCprop CVCprop Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON RecAntiprop i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds NumAlcoLitPer1000PT i.HospType {
melogit HasHAI `xvar' || Ype: || HospitalId : || id :
}

Multivariable Analysis

14. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays i.HospType || Ype : || HospitalId : || id :

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

15. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe || Ype : || HospitalId : || id : , or

2-level analyses

#Year 2012-ReceivesAntimicrobial#

Unconditional 2-level logistic Model

16. melogit ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012 || HospitalId :

17. melogit ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012 || HospitalId : , or

```

18.  xtlogit ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012 || HospitalId :

# ICC #

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

# Unconditional 2-level logistic Model #

# Caterpillar plot #

19.  egen pickone_Hospital = tag(HospitalId)

20.  quietly meqrlogit ReceivesAntimicrobial if ppsid==2012 || HospitalId :

21.  predict u0_RecAnt2012, reffects

22.  predict u0_RecAnt2012_SE, reses

23.  egen u0_RecAnt2012rank = rank(u0_RecAnt2012) if pickone_Hospital==1

24.  sort u0_RecAnt2012rank

25.  serrbar u0_RecAnt2012 u0_RecAnt2012_SE u0_RecAnt2012rank if pickone_Hospital==1, scale(1.96)
yline(0)

26.  qnorm u0_RecAnt2012 if pickone_Hospital==1, aspectratio(1)

27.  generate labheight= u0_RecAnt2012 + 1.96*u0_RecAnt2012_SE + 0.05

28.  serrbar u0_RecAnt2012 u0_RecAnt2012_SE u0_RecAnt2012rank if pickone_Hospital==1, scale(1.96)
yline(0) addplot(scatter labheight u0_RecAnt2012rank, msymbol(none) mlabel(HospitalId) mlabposition(1)
mlabangle(vertical) mlabcolor(navy)) ytitle("Predicted hospital effect") xtitle("Rank") legend(off)

29.  count if ((u0_RecAnt2012 + 1.96*u0_RecAnt2012_SE)<0 | (u0_RecAnt2012 -
1.96*u0_RecAnt2012_SE)>0) & pickone_Hospital==1

# Univariable analyses #

30.  set more off

31.  foreach xvar in i.Gender AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop Intubprop HAIprop
i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays
propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds i.HospType {
melogit ReceivesAntimicrobial `xvar' if ppsid==2012 || HospitalId :
}

32.  quietly melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType if ppsid==2012 || HospitalId :

33.  testparm i.AdmissionType

34.  quietly melogit ReceivesAntimicrobial i.NewSpecialtyGroups if ppsid==2012 || HospitalId :

35.  testparm i.NewSpecialtyGroups

36.  quietly melogit ReceivesAntimicrobial i.Neutropenia if ppsid==2012 || HospitalId :

37.  testparm i.Neutropenia

## Checking unknown category for Neutropenia and AdmissionType ##

tab Neutropenia if ppsid==2012
tab Neutropenia if ppsid==2016
tab AdmissionType if ppsid==2012

```

tab AdmissionType if ppsid==2016

Due to low percentages of missing values, I can apply listwise deletion

```
melogit ReceivesAntimicrobial i.Neutropenia if ppsid==2012 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.Neutropenia if ppsid==2012 & Neutropenia!=2 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.Neutropenia if ppsid==2016 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.Neutropenia if ppsid==2016 & Neutropenia!=2 || HospitalId :
```

```
melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType if ppsid==2012 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType if ppsid==2012 & AdmissionType!=2 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType if ppsid==2016 || HospitalId :  
melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType if ppsid==2016 & AdmissionType!=2 || HospitalId :
```

#Small differences between the analyses with or without unknown category, so I can work without unknown values#

```
drop if AdmissionType==2  
drop if Neutropenia==2
```

Checking for multicollinearity between statistical significant variables before multivariate analysis

```
38. quietly regress ReceivesAntimicrobial AgeYears i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery  
i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe propSingleRooms if ppsid==2012
```

```
39. vif
```

Multivariable Analysis

```
40. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia  
CHARLSON i.NewMcCabe propSingleRooms if ppsid==2012 || HospitalId :
```

```
41. testparm i.NewSpecialtyGroups
```

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

```
42. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia  
CHARLSON i.NewMcCabe if ppsid==2012 || HospitalId :
```

```
43. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia  
CHARLSON i.NewMcCabe if ppsid==2012 || HospitalId : , or
```

```
44. xtmelogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia  
CHARLSON i.NewMcCabe if ppsid==2012 || HospitalId :
```

#Year 2016–ReceivesAntimicrobial#

Unconditional 2-level logistic Model

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 16-18 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 30-37 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Checking for multicollinearity between statistical significant variables before multivariate analysis

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 38-39 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Multivariable Analysis

45. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays propSingleRooms i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId :

46. testparm i.NewSpecialtyGroups

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

47. melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId :

48. melogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId : , or

49. xtmelogit ReceivesAntimicrobial i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId :

#Combining the two years#

50. melogit ReceivesAntimicrobial || HospitalId : || id :

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

51. set more off

52. foreach xvar in Gender AgeYears AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop Intubprop RecentSurgery Neutropenia CHARLSON HAIprop i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds i.HospType {
melogit ReceivesAntimicrobial `xvar' || HospitalId : || id :
}

Multivariable Analysis

53. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe propSingleRooms i.HospType || HospitalId : || id :

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

54. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType || HospitalId : || id :

55. melogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType || HospitalId : || id : , or

56. xtmelogit ReceivesAntimicrobial AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe i.HospType || HospitalId : || id :

#Year 2012–HasHAI#

Unconditional 2-level logistic Model

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 16-18 με τη μεταβλητή HasHAI αντί της ReceivesAntimicrobial.

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

57. set more off

58. foreach xvar in i.Gender AgeYears i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop PVCprop CVCprop Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON RecAntiprop i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds NumAlcoLitPer1000PT i.HospType {
melogit HasHAI `xvar' if ppsid==2012 || HospitalId :
}

59. quietly melogit HasHAI i.NewSpecialtyGroups if ppsid==2012 || HospitalId :

60. testparm i.NewSpecialtyGroups

Checking for multicollinearity between statistical significant variables before multivariate analysis

61. quietly regress HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop CVCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds NumHospitalPatientDays i.HospType if ppsid==2012

62. vif

Multivariable Analysis

63. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop CVCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds NumHospitalPatientDays i.HospType if ppsid==2012 || HospitalId :

64. testparm i.NewSpecialtyGroups

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

65. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || HospitalId :

66. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || HospitalId : , or

67. xtmelogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe NumInfDoctors250beds if ppsid==2012 || HospitalId :

#Year 2016-HasHAI#

Empty 2-level logistic Model

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 16-18 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012» και τη μεταβλητή HasHAI αντί της μεταβλητής ReceivesAntimicrobial.

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

Χρησιμοποιήθηκαν οι εντολές 57-60 με το όρισμα «ppsid==2016» αντί του «ppsid==2012».

Checking for multicollinearity between statistical significant variables before multivariate analysis

68. quietly regress HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop CVCprop i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumInfDoctors250beds NumHospitalPatientDays i.HospType if ppsid==2016

69. vif

Multivariable Analysis

70. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop CVCprop
i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumInfDoctors250beds
NumHospitalPatientDays i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId :

71. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups Intubprop CVCprop
i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumInfDoctors250beds
NumHospitalPatientDays i.HospType if ppsid==2016 || HospitalId : , or

72. testparm i.NewSpecialtyGroups

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

73. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON
i.NewMcCabe if ppsid==2016 || HospitalId :

#Combining the two years#

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 50 με τη μεταβλητή HasHAI αντί της ReceivesAntimicrobial.

ICC

Χρησιμοποιήθηκε η εντολή 4.

Univariable analyses

74. set more off

75. foreach xvar in Gender AgeYears AdmissionType i.NewSpecialtyGroups UCprop PVCprop CVCprop
Intubprop RecentSurgery Neutropenia CHARLSON RecAntiprop i.NewMcCabe HospitalSize
NumHospitalPatientDays propSingleRooms NumInfNurses250beds NumInfDoctors250beds
NumAlcoLitPer1000PT i.HospType {
melogit HasHAI `xvar' || HospitalId : || id :
}

Checking for multicollinearity between statistical significant variables before multivariate analysis

76. quietly regress HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery
i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays i.HospType

77. vif

Multivariable Analysis

78. melogit HasHAI AgeYears i.Gender i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery
i.Neutropenia CHARLSON i.NewMcCabe HospitalSize NumHospitalPatientDays i.HospType || HospitalId : ||
id :

Multivariable Analysis without non-statistical significant variables

79. melogit HasHAI i.AdmissionType i.NewSpecialtyGroups i.RecentSurgery i.Neutropenia CHARLSON
i.NewMcCabe || HospitalId : || id :

Βιβλιογραφία

1. Akdur Hatice Tül Kübra , Özonur Deniz , Bayrak Hülya , “A Comparison of Confidence Interval Methods of Fixed Effect in Nested Error Regression Model”, 2016, doi:10.19113/sdufbed.05095
2. Berkhof & Snijders, “Variance component testing in multilevel models”, Volume: 26 issue: 2, page(s): 133-152, 2001, <https://doi.org/10.3102/10769986026002133>
3. Booth J.G. & Sarkar S. , “Monte Carlo approximation of bootstrap variances”, *The American Statistician*, Vol. 52, No. 4 (Nov., 1998), pp. 354-357, 1998, DOI: 10.2307/2685441
4. Browne W.J. , “Applying MCMC methods to multilevel models”, University of Bath, 1998
5. Bryk A.S., Raudenbush, S.W. , “Hierarchical Linear Models”, Sage Publications, 1992
6. Corbeil R. , Searle S. , “Restricted Maximum Likelihood (REML) Estimation of Variance Components in the Mixed Model”, *Technometrics* Vol. 18, pp. 31-38, 1976, DOI: 10.2307/1267913
7. Garson David, “Multilevel Modeling: Applications in STATA®, IBM® SPSS®, SAS®, R & HLMTM”, SAGE Publications, 2019
8. Gelman A. , Hill J. , “Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models”, Cambridge University Press, 2007
9. Ghasemi A., Zahediasl S. , “Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians”, *Int J Endocrinol Metab.* 2012 Spring; 10(2): 486–489, doi: 10.5812/ijem.3505, 2012
10. Goldstein H. , “Multilevel statistical models” (4th edition), John Wiley & Sons, 2011
11. Good P.I. , “Resampling Methods: A practical guide to data analysis”, Springer Science & Business Media, 2001
12. Greenland S. & Finkle W. D. , “A Critical look at Methods for Handling Missing Covariates in Epidemiologic regression Analyses”, *American Journal of Epidemiology*, Volume 142, Issue 12, Pages 1255–1264, 1995, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117592>
13. Heck Ronald, Thomas Scott, “An Introduction to Multilevel Modeling Techniques: MLM and SEM Approaches Using Mplus”, Routledge, 2015
14. Hox Joop, Moerbeek Mirjam, Rens van de Schoot, “Multilevel Analysis Techniques and Applications”, Third edition, Routledge, 2017
15. Hox J. J., “Multilevel modeling: When and why”, 1999, DOI: 10.1007/978-3-642-72087-1_17
16. Huang, F. L., “Multilevel modeling myths”, *School Psychology Quarterly*, 33(3), 492–499, 2018, <https://doi.org/10.1037/spq0000272>
17. Huitema Bradley, McKean Joseph , Zhao Jinsheng, “The Runs Test for Autocorrelated Errors: Unacceptable Properties”, 1996, <https://doi.org/10.3102/10769986021004390>
18. Jong, K. , Moerbeek M. & van der Leeden R. , “A priori power analysis in longitudinal three-level multilevel models: an example with therapist effects”, *Psychother Res.*, 20(3):273-84, 2010, doi: 10.1080/10503300903376320
19. Koo Terry, Lee Mae, “A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research”, *J Chiropr Med.*, 15(2): 155–163, 2016, doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
20. Kritsotakis et al, “Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece”, *Infect Drug Resist.* ;10:317-328, 2017, doi: 10.2147/IDR.S147459

21. Kumar Rajeev, "Multilevel modeling and its applications", https://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/31611/10/10_chapter%203.pdf
22. Lai M. H. C., Kwok O., "Examining the rule of thumb of not using multilevel modeling: The "design effect smaller than two" rule", *Journal of Experimental Education*, v83 n3 p423-438, 2015, DOI: 10.1080/00220973.2014.907229
23. Leeuw Jan & Meijer Erik, "Handbook of Multilevel Analysis", Springer-Verlag New York, 2008, <https://doi.org/10.1007/978-0-387-73186-5>
24. Liang Kung-Yee, Zeger Scott, "Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models", *Biometrika*, Volume 73, Issue 1, Pages 13–22, 1986, <https://doi.org/10.1093/biomet/73.1.13>
25. Maas C. J. & Hox J. J. , "Sufficient sample sizes for multilevel modeling", *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, 1(3), 86–92, 2005, <https://doi.org/10.1027/1614-2241.1.3.86>
26. McNeish D., Wentzel K. R. , "Accommodating small sample sizes in three-level models when the third level is incidental", *Multivariate Behav Res.*, 52(2):200-215, 2017, doi: 10.1080/00273171.2016.1262236
27. Mills Terence, "Analysing Economic Data", Palgrave Macmillan UK, 2013, DOI: 10.1057/9781137369840
28. Minitab 19 Support, "What is a test statistic?", <https://support.minitab.com/en-us/minitab/19/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/basics/what-is-a-test-statistic/>
29. Moineddin Rahim , Matheson Flora & Glazier Richard , "A simulation study of sample size for multilevel logistic regression models", *BMC Medical Research Methodology*, vol. 7, p. 34, 2007, <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-34>
30. Nevitt J. & Hancock G.R. , "Performance of bootstrapping approaches to model test statistics and parameter standard error estimation in structural equation modeling", *Structural Equation Modeling*, 8(3), 353–377, 2001, https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0803_2
31. Oostenbrink R., Moons K.G.M., Bleeker S.E., Moll H.A. & Grobbee D.E , "Diagnostic research on routine care data: prospects and problems", *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(6):501-6, 2003, DOI: 10.1016/S0895-4356(03)00080-5
32. Peugh JL, "A practical guide to multilevel modeling", *Journal of school psychology* 48(1):85-112, 2010, DOI: 10.1016/j.jsp.2009.09.002
33. Raudenbush Stephen & Bryk Anthony, "Hierarchical Linear Models Applications and Data Analysis Methods", Sage Publications, 2002
34. Roderick J. A. Little, "Modeling the Drop-Out Mechanism in Repeated-Measures Studies", *Journal of the American Statistical Association* Vol. 90, No. 431 (Sep., 1995), pp. 1112-1121, 1995, DOI: 10.2307/2291350
35. Rosenbaum P. R. & Rubin D. B. , "The central role of the propensity score in observational studies for causal effects", *Biometrika* 70(1):41-55 , 1983, DOI: 10.1093/biomet/70.1.41
36. Rubin D. B. , "Inference and Missing Data", *Biometrika* Vol. 63, No. 3 (Dec., 1976), pp. 581-592, 1976, DOI: 10.2307/2335739
37. Schoeneberger Jason , "The Impact of Sample Size and Other Factors When Estimating Multilevel Logistic Models", *The Journal of Experimental Education* 00(00):1-25, 2015, DOI: 10.1080/00220973.2015.1027805
38. Searle Shayle, Casella George, McCulloch Charles, "Variance Components", Wiley, New York, 1992
39. Snijder Tom, Bosker Roel "Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling", Second Edition, SAGE Publications, 2011

40. Snijders Tom, Bosker Roel, “Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling”, SAGE Publications, 1999
41. Snijders Tom , “Power and Sample Size in Multilevel Linear Models”, In B.S. Everitt & D.C. Howell (eds.), Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science (Volume 3, pp. 1570–1573). Chichester: Wiley, 2005
42. Statistics Solutions, “Assumptions of Logistic Regression”, on-line source: (<https://www.statisticssolutions.com/assumptions-of-logistic-regression/>)
43. Swaminathan Hariharan , Rogers Jane , Sen Rohini , “Research Methodology for Decision-Making in School Psychology”, In T. Kehle & M. Bray (Eds.), Oxford handbook of school psychology. New York: Oxford University Press, 2010, DOI: 10.1093/oxfordhb/9780195369809.013.0038
44. University of Bristol, ”Centre for Multilevel Modeling” (on-line course)
45. Vach W. , “Logistic regression with missing values in the covariates”, Springer-Verlag New York, 1994, DOI: 10.1007/978-1-4612-2650-5
46. Yung Y-F, Chan W., “Statistical analyses using bootstrapping: Concepts and implementation Statistical strategies for small sample research”, SAGE Publications, 1999
47. Zuur Alain, Ieno Elena, Walker Neil, Saveliev Anatoly, Smith Graham, ”Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R”, Journal of statistical software 32(b01), 2009, DOI: 10.18637/jss.v032.b01
48. Ζαφειρόπουλος Κ. , Μυλωνάς Ν. , “Στατιστική με SPSS”, Εκδόσεις Τζιόλας, 2017