

Αιτιολογικές Σχέσεις στην Ιατρο-Βιολογική Έρευνα: Οι Έννοιες του Τροποποιητή, Διαμεσολαβητή και του Συγχυτικού Παράγοντα

N. Κόλλια¹, Μ. Γιαννακούλια¹, Χ. Παπαγεωργίου², Δ.Β. Παναγιωτάκος¹

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

²Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απόδοση αιτιολογικών σχέσεων στην έρευνα, και ειδικότερα στην ιατρο-βιολογική, καθώς και η διερεύνηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών, παραμένουν ζητήματα μείζονος σημασίας και αυτό γιατί η αποσαφήνισή τους επιτρέπει το σχεδιασμό των κατάλληλων παρεμβάσεων με σκοπό τη θετική έκβαση. Στην προσπάθεια αυτή, διακριτό ρόλο έχουν οι έννοιες του τροποποιητή, του διαμεσολαβητή και του συγχυτικού παράγοντα. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί μια προσπάθεια διάκρισης των παραπάνω εννοιών και παρουσίασης των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων για την ανάδειξή τους. **Hellenic J Nutr Diet 2018, 5(1):19-25**

Λέξεις κλειδιά: Αιτιολογική σχέση, Κριτήρια αιτιότητας, Διαμεσολαβητής, Τροποποιητής, Συγχυτικός παράγοντας, Ανάλυση διαδρομών.

ABSTRACT

Causal Relationships in Biomedical Research: The meaning of Moderator, Mediator and Confounding Factor

N. Kollia¹, M. Giannakoulia¹, C. Papageorgiou², D.B. Panagiotakos¹

¹Department of Science of Dietetics and Nutrition, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece,

²Department of Psychiatry School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

The attribution of causal relationships in research in general, and particularly in biomedical research, and the investigation of the mechanisms involved, remain issues of major importance; their clarification allows for the design of appropriate interventions for a positive outcome. In this effort, the concepts of the effect modifier, the mediator as well as the confounding factor have a distinct role. The present work is an attempt to distinguish between the aforementioned concepts and present the appropriate statistical techniques in order to evaluate them. **Hellenic J Nutr Diet 2018, 5(1):19-25**

Key words: Causal relationship, Causality criteria, Mediator, Moderator, Confounding factor, Path analysis.

1. Η ανάγκη για διερεύνηση αιτιολογικών σχέσεων στην έρευνα

Η έννοια της αιτιότητας αναφέρεται στη σχέση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος (αιτιατού), δηλαδή στο

Αλληλογραφία: Καθ. Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Λεωφ. Ελ. Βενιζέλου 70, 176 61, Καλλιθέα, Αθήνα
Τηλ.: 210-95 49 332
e-mail: d.b.panagiotakos@usa.net

πώς ένας παράγοντας επιδρά σε κάποιον άλλο. Μέσα από την μελέτη της αιτιότητας αποκομίζεται γνώση, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την απόκτηση δύναμης πάνω στη φύση. Εάν δηλαδή είναι γνωστά τα αίτια κάποιων ανεπιθύμητων γεγονότων που διαδραματίζονται, είναι δυνατή η αποτροπή τους ή αντίστοιχα η αύξηση των πιθανοτήτων των θετικών εκβάσεων. Στην βιβλιογραφία συναντώνται δύο θεμελιώδεις προσεγγίσεις για το ζήτημα της αιτιότητας:

του Αριστοτέλη (384–322 π.Χ.)¹ και του Σκωτσέζου φιλόσοφου David Hume (1711–1776)², αν και στο σημείο αυτό πρέπει να αναγνωρισθεί ότι η έννοια της αιτιότητας είναι παλαιότερη της προσέγγισης του Αριστοτέλη. Συναντάται ήδη στον φιλόσοφο Αναξίμανδρο από τη Μίλητο, ο οποίος σημειώνει: «*όλα τα πράγματα πληρώνουν ανάμεσά τους ποινή και αποζημίωση για την αδικία που παθαίνουν σε τακτά χρονικά διαστήματα*».

Αν και εκ διαμέτρου διαφορετικές οι προσεγγίσεις του ζητήματος της αιτιότητας από τους δυο φιλοσόφους, τον Αριστοτέλη και τον Hume, οι προτάσεις και των δύο επηρέασαν τη σκέψη και τις θεωρίες πολλών μεταγενέστερων φιλοσόφων και δημιούργησαν ακραία και αντίθετα ρεύματα, όπως εκείνα του ντετερμινισμού και της απροσδιοριστίας. Οι απόψεις του Αριστοτέλη έγιναν οι περισσότερο αποδεκτές στα μετέπειτα χρόνια και κυρίως κατά το Μεσαίωνα. Κυρίως έγινε αποδεκτό ως απόλυτο ποιητικό αίτιο ο Θεός. Η Αριστοτελική αρχή της αιτιότητας επικράτησε στη φιλοσοφική σκέψη μέχρι να την υποβάλλει σε αυστηρή κριτική, να την απομυθοποιήσει και να την αναγάγει στην ψυχολογική της διάσταση, από την μεριά των ανθρώπων ο Hume.

Κριτήρια απόδοσης αιτιολογικών σχέσεων

Στην επιστημονική έρευνα η αιτία ορίζεται ως μια κατάσταση ή χαρακτηριστικό που προηγείται, χρονικά, ενός αποτελέσματος και είναι ικανό να επιφέρει το συγκεκριμένο αποτέλεσμα τη δεδομένη χρονική στιγμή. Η σπουδαιότητα απόδοσης αιτιολογικών σχέσεων ήταν αναγνωρισμένη ήδη από την αρχαιότητα όπου αποτυπώθηκε με γλαφυρότητα από τον Βιργίλιο (70 π.Χ. - 19 π.Χ.): «*Ευτυχισμένος είναι αυτός που κατόρθωσε να γνωρίσει τις αιτίες των πραγμάτων*». Για τη θεμελίωση αιτιολογικής σχέσης η συσχέτιση είναι απαραίτητη, αλλά από μόνη της ανεπαρκής. Η έννοια της αιτιότητας είναι στενά συνυφασμένη με τους όρους ικανή και αναγκαία συνθήκη. Η ικανή συνθήκη (παθογένεση) ορίζεται ως το σύνολο όλων των πραγμάτων - βημάτων που είναι επαρκή ώστε ένα φαινόμενο (νόσημα) να εμφανιστεί. Η αναγκαία συνθήκη είναι το σύνολο των παραγόντων οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την έκβαση, απουσία των οποίων αυτή δεν μπορεί να προκύψει.

Ο Sir Bradford Hill (1897-1991) το 1968³ διατύπωσε τα 9, κλασικά πλέον, κριτήρια για την απόδοση αιτιολογικών σχέσεων στην έρευνα:

1. Ισχύς της συσχέτισης (strength of association-effect size): οι ισχυρές συσχετίσεις είναι πιθανότερο να είναι αιτιολογικές από τις ασθενείς, όμως δεν είναι όλες οι ισχυρές συσχετίσεις αιτιολογικές (π.χ. λαπλές γεννήσεις και σύνδρομο Down). Οι ασθενείς συσχετίσεις δεν αποκλείουν την αιτιότητα και μπορεί να έχουν μεγάλη σημασία για τη δημόσια υγεία (π.χ. παθητικό κάπνισμα και καρκίνος του πνεύμονα). Επίσης, δε θα πρέπει να συγχέεται η στατιστική σημαντικότητα με την ισχύ της συσχέτισης. Η στατιστική σημαντικότητα σε χαμηλό επίπεδο (π.χ. $p < 0,001$) δεν προϋποθέτει και δεν έπεται απαραίτητα ισχυρές συσχετίσεις.

2. Επαναληψιμότητα (reproducibility-consistency): επαναληψιμότητες παρατηρήσεις συσχέτισης σε διαφορετικούς πληθυσμούς κάτω από διαφορετικές συνθήκες (π.χ. κάπνισμα και καρκίνος του πνεύμονα - εκατοντάδες μελέτες τα τελευταία 30 χρόνια δείχνουν αυξημένο κίνδυνο). Όμως, η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων σε μελέτες παρατήρησης μπορεί να οφείλεται στους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες, αλλά και η έλλειψη επαναληψιμότητας δεν αποκλείει την αιτιότητα.
3. Ειδικότητα (specificity): μία αιτία οδηγεί σε ένα αποτέλεσμα και όχι σε πολλαπλά. Το κριτήριο αυτό ίσως δεν κρίνεται πολύ χρήσιμο στην αιτιότητα και έχει επικριθεί από πολλούς ερευνητές. Χαριτολογώντας θα έλεγε κανείς ότι αποτελεί το κύριο επιχείρημα όσων δεν θέλουν να δουν τη σχέση καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα.
4. Χρονικότητα (χρονική αλληλουχία - temporality): η έκθεση στον παράγοντα (αιτία) πρέπει να προηγείται του αποτελέσματος (αιτιατό). Το κριτήριο αυτό είναι θεμελιώδες για τον καθορισμό της σχέσης αιτίας και αποτελέσματος. Οι επιδημιολογικές μελέτες με προοπτικό χαρακτήρα αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα πλήρωσης του κριτηρίου της χρονικότητας.
5. Βιολογική διαβάθμιση (δοσοεξαρτώμενη σχέση - biological gradient): ο κίνδυνος της έκβασης αυξάνεται όσο αυξάνεται η έκθεση στον υπό μελέτη παράγοντα κινδύνου. Συχνά οι γραμμικές συσχετίσεις υποστηρίζουν την αιτιότητα (π.χ. όσο πιο πολλά τσιγάρα καπνίζει ο ασθενής, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα), αλλά δεν προϋποθέτουν πάντα αιτιολογική σχέση (π.χ. σύνδρομο Down και ηλικία, αλλά όχι σειρά γέννησης).
6. Βιολογική αληθοφάνεια (plausibility): συμφωνία με τη σύγχρονη βιολογική γνώση σχετικά με τη νόσο ή το φαινόμενο που μελετάται. Το κριτήριο αυτό έχει επικριθεί από πολλούς ως υποκειμενικό με το επιχείρημα ότι η σύγχρονη βιολογική γνώση συχνά βασίζεται σε παλαιότερες γνώσεις ή πεποιθήσεις (π.χ. John Snow και η επιδημία χολέρας στο Λονδίνο - το

Vibrio cholerae δεν είχε ανακαλυφθεί ακόμη).

7. Συνέπεια των ευρημάτων (συμβατότητα με άλλες γνώσεις - coherence): η επεξήγηση της σχέσης αιτίου – αποτελέσματος δεν πρέπει να συγκρούεται με την τρέχουσα γνώση της φυσικής ιστορίας και της βιολογίας της νόσου. Όμως, η απουσία συνοχής δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως τεκμηρίωση εναντίον της αιτιότητας.
8. Πειραματική τεκμηρίωση (experiment): πολύ σημαντική αν είναι εφικτή. Εφαρμογή της αποτελούν οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες. Επίσης, μεγάλο ενδιαφέρον και σημασία έχει η απάντηση στο ερώτημα: «*Η αφαίρεση της έκθεσης ή της παρέμβασης αντιστρέφει τη φορά του αποτελέσματος;*».
9. Αναλογία (analogy): η ύπαρξη άλλων συσχετίσεων αιτίου – αιτιατού ανάλογων με την υπό μελέτη σχέση υποστηρίζει μια αιτιολογική εξήγηση. Κατά πολλούς το κριτήριο αυτό αποτελεί ασθενές κριτήριο αιτιότητας αλλά είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για να πιθανολογούμε πώς ένας παράγοντας κινδύνου μπορεί να συμπεριφέρεται σε διαφορετικό περιβάλλον.

Τα κριτήρια του Hill έχουν δεχτεί κριτική και έχουν αμφισβητηθεί από πολλούς ερευνητές, αλλά και σύμφωνα με τον ίδιο τον Hill: «*Κανένα από τα εννέα κριτήριά μου δεν παρέχει αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση υπέρ ή κατά μιας υπόθεσης ύπαρξης αιτιακής σχέσης...*». Τα σημαντικότερα επιχειρήματα που έχουν διατυπωθεί θα μπορούσαν να συνοψιστούν στα εξής:

Οι έτοιμες λίστες κριτηρίων συχνά εμποδίζουν την κριτική και αυτόνομη σκέψη.

Ο έλεγχος της ύπαρξης λογικής βάσης ενός ισχυρισμού (με κριτήριο την ήδη υπάρχουσα σχετική γνώση, εάν είνηςαι διαθέσιμη) είναι πάντα χρήσιμος, σημαντική όμως είναι και η διατήρηση ευελιξίας και δημιουργικής φαντασίας στη σκέψη.

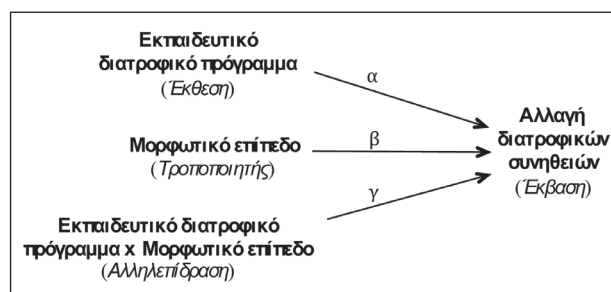
2. Οι έννοιες του διαμεσολαβητή, του τροποποιητή και του συγχυτικού παράγοντα

Στην επαγωγική στατιστική και ειδικότερα στην προσπάθεια απόδοσης αιτιολογικών σχέσεων μεταξύ των μελετώμενων παραγόντων – φαινομένων, σημαντική θέση καταλαμβάνουν οι έννοιες του διαμεσολαβητή (mediator) και του τροποποιητή (moderator). Οι δύο αυτοί θεμελιώδεις όροι συχνά και εσφαλμένα χρησιμοποιούνται εναλλακτικά. Το 1986, οι Baron και Kenny⁴, περιέγραψαν διεξοδικά τη διάκριση των ιδιοτήτων των διαμεσολαβητών και των τροποποιητών, τόσο εννοιολογικά όσο και στρατηγικά.

Τροποποιητής αποτελέσματος (effect moderator)

Ο τροποποιητής είναι μία ποιοτική ή ποσοτική μεταβλητή που επηρεάζει την κατεύθυνση ή/και τη δύναμη της σχέσης μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής (έκθεση) και της εξαρτημένης (έκβαση). Στα στατιστικά μοντέλα, η επίδραση του τροποποιητή μπορεί να αναπαρασταθεί με την προσθήκη του όρου της αλληλεπίδρασης (interaction) μεταξύ του τροποποιητή και της κομβικής ανεξάρτητης μεταβλητής ενώ όταν ο όρος της αλληλεπίδρασης είναι στατιστικά σημαντικός προτείνεται περαιτέρω έλεγχος της συσχέτισης έκθεσης-έκβασης κάνοντας διαστρωμάτωση ως προς τα επίπεδα του τροποποιητή (stratified analysis). Γραφικά, ένα τέτοιο στατιστικό μοντέλο μπορεί να αναπαρασταθεί με ένα διάγραμμα μονοπατιών (Path diagram). Έστω ότι εξετάζεται η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ενός εκπαιδευτικού διατροφικού προγράμματος στην αλλαγή των διατροφικών συνηθειών⁵. Ο τροποποιητής στην παραπάνω σχέση θα μπορούσε να είναι το μορφωτικό επίπεδο. Εάν π.χ. η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, μετά από την εφαρμογή του σχετικού εκπαιδευτικού προγράμματος, επιτυγχάνεται μόνο στα άτομα ανώτερου μορφωτικού επιπέδου ενώ το σχετικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα δεν έχει καμία επίδραση στα άτομα χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου, τότε το μορφωτικό επίπεδο αποτελεί τροποποιητή στη σχέση μεταξύ της εφαρμογής του διατροφικού εκπαιδευτικού προγράμματος και της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών (Εικ. 1).

Η υπόθεση της τροποποιητικής επίδρασης του μορφωτικού επιπέδου επαληθεύεται εάν ο όρος της αλληλεπίδρασης είναι στατιστικά σημαντικός. Ο τροποποιητής και ο παράγοντας έκθεση βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο σε ό,τι αφορά το ρόλο τους ως αιτιώδεις μεταβλητές προγενέστερες ή εξωγενείς προς το αποτέλεσμα-έκβαση. Αυτό σημαίνει ότι οι τροποποιητές δρουν πάντα ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η ερμηνεία



ΕΙΚΟΝΑ 1. Διαγραμματική απεικόνιση παραδείγματος δράσης τροποποιητή.

της αλληλεπίδρασης είναι περισσότερο ευκρινής όταν ο τροποποιητής δε συσχετίζεται ούτε με τον παράγοντα έκθεση αλλά ούτε και με την έκβαση. Η έννοια της τροποποίησης υπονοεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ έκθεσης και έκβασης αλλάζει συναρτήσει του τροποποιητή.

Διαμεσολαβητής αποτελέσματος (effect mediator)

Αν και η συστηματική έρευνα για τη δράση των τροποποιητών είναι μια σχετικά πρόσφατη υπόθεση, η σπουδαιότητα της διαμεσολαβητικής δράσης κάποιων μεταβλητών έχει αναγνωρισθεί εδώ και πολλά χρόνια. Η πιο γενική διατύπωση μιας υπόθεσης διαμεσολάβησης είναι εκείνη του Woodworth (1928)⁶, η οποία αναγνωρίζει ότι ένας ενεργός οργανισμός παρεμβαίνει μεταξύ του ερεθίσματος και της απόκρισης. Η κεντρική ιδέα στο μοντέλο του Woodworth είναι ότι οι επιδράσεις των ερεθισμάτων στη συμπεριφορά διαμεσολαβούνται από διάφορες εσωτερικές μετασχηματιστικές διαδικασίες του οργανισμού.

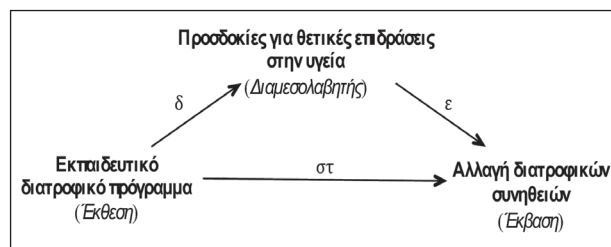
Σε γενικές γραμμές, μία δεδομένη μεταβλητή δρα ως διαμεσολαβητής στο βαθμό που αυτή αντιπροσωπεύει τη σχέση μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής (έκθεση) και της εξαρτημένης (έκβαση). Ένα μοντέλο διαμεσολάβησης επιδιώκει να προσδιορίσει και να εξηγήσει το μηχανισμό ή τη διαδικασία που κρύβεται πίσω από την παρατηρούμενη σχέση μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής και της εξαρτημένης, μέσω της συμπεριληψής μιας τρίτης υποθετικής μεταβλητής, που είναι γνωστή ως διαμεσολαβητής. Αντί για μια άμεση, αιτιώδη σχέση μεταξύ της ανεξάρτητης μεταβλητής και της εξαρτημένης, ένα μοντέλο διαμεσολάβησης προτείνει ότι η ανεξάρτητη μεταβλητή επηρεάζει τον διαμεσολαβητή, ο οποίος με τη σειρά του επηρεάζει την εξαρτημένη μεταβλητή. Ενώ οι τροποποιητές καθορίζουν το πότε ορισμένες επιδράσεις θα συμβούν, οι διαμεσολαβητές μιλούν για το πώς ή γιατί προκύπτουν αυτές οι επιδράσεις. Για την αποσαφήνιση της έννοιας της διαμεσολάβησης είναι χρήσιμη η γραφική παρουσίαση ενός μοντέλου που απεικονίζει μια αιτιώδη αλυσίδα. Το μοντέλο αυτό υποθέτει ένα σύστημα τριών μεταβλητών στο οποίο υπάρχουν δύο αιτιολογικά μονοπάτια που καταλήγουν στην έκβαση: η άμεση επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής (έκθεση – μονοπάτι (στ)) και η έμμεση επίδραση του διαμεσολαβητή (μονοπάτι (ε)). Ακόμα υπάρχει ένα μονοπάτι από την έκθεση-ανεξάρτητη μεταβλητή προς το διαμεσολαβητή (μονοπάτι (δ)). Για παράδειγμα, βιβλιογραφικά έχει φανεί ότι στην αποτελεσματικότητα των εκπαιδευτικών προγραμμάτων ως προς την αλλαγή

των διατροφικών συνηθειών (στ), διαμεσολαβητικό ρόλο ασκούν οι προσωπικές προσδοκίες για θετικές επιδράσεις στην υγεία ((δ) και (ε))⁷ (Εικ. 2).

Μία μεταβλητή δρα ως διαμεσολαβητής της σχέσης έκθεσης-έκβασης όταν συναντά τα ακόλουθα κριτήρια: α) οι μεταβολές στα επίπεδα της ανεξάρτητης μεταβλητής (έκθεση) εξηγούν στατιστικώς σημαντικά τις μεταβολές του υποτιθέμενου διαμεσολαβητή (δηλ. μονοπάτι (δ)), β) οι μεταβολές του διαμεσολαβητή εξηγούν στατιστικώς σημαντικά τις μεταβολές της εξαρτημένης μεταβλητής (δηλ. μονοπάτι (ε)) και γ) όταν τα μονοπάτια (δ) και (ε) ληφθούν υπόψη, η συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και έκβασης (στ) παύει να είναι πλέον στατιστικώς σημαντική με την ισχυρότερη εκδήλωση της διαμεσολάβησης να συμβαίνει όταν η συσχέτιση μέσω του μονοπατιού (στ) μηδενίζεται.

Όσον αφορά στην τελευταία προϋπόθεση, εάν η συσχέτιση του μονοπατιού (στ) μηδενιστεί, τότε αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη ενός μοναδικού επικρατούντος διαμεσολαβητή. Εάν η εναπομείνουσα συσχέτιση του μονοπατιού (στ) δε μηδενιστεί, αυτό υποδεικνύει τη λειτουργία πολλαπλών διαμεσολαβητών. Στους περισσότερους τομείς που σχετίζονται με την ανθρώπινη συμπεριφορά και γενικότερα με τη διαχείριση φαινομένων που έχουν σαφώς πολλαπλές αιτίες, ένας πιο ρεαλιστικός στόχος είναι η αναζήτηση διαμεσολαβητών που μειώνουν σημαντικά τη συσχέτιση του μονοπατιού (στ) παρά που εξαλείφουν εντελώς τη σχέση μεταξύ ανεξάρτητης και εξαρτημένης μεταβλητής. Από θεωρητική σκοπιά, μία σημαντική αποδυνάμωση αυτής της σχέσης, καταδεικνύει ότι ο δεδομένος διαμεσολαβητής είναι πράγματι ισχυρός, μολονότι μπορεί να μην αποτελεί ταυτόχρονα αναγκαία και ικανή συνθήκη για την έκβαση.

Σε ένα μοντέλο διαμεσολάβησης, η ανεξάρτητη μεταβλητή (έκθεση) είναι αιτιολογικά προγενέστερη του διαμεσολαβητή κάτι που δεν ισχύει για τη σχέση



ΕΙΚΟΝΑ 2. Διαγραμματική απεικόνιση παραδείγματος δράσης διαμεσολαβητή.

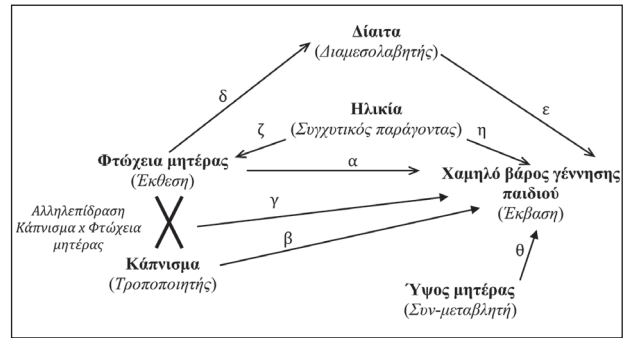
έκθεσης-τροποποιητή όπου ο τροποποιητής και ο παράγοντας έκθεση βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο σε ό,τι αφορά το ρόλο τους ως αιτώδεις μεταβλητές προγενέστερες ή εξωγενείς προς το αποτέλεσμα-έκβαση. Αυτό σημαίνει ότι οι τροποποιητές δρουν πάντα ως ανεξάρτητες μεταβλητές, ενώ οι διαμεσολαβητικοί παράγοντες αλλάζουν ρόλους από αποτελέσματα σε αιτίες ανάλογα με το επίκεντρο της ανάλυσης.

Συγχυτικοί παράγοντες (confounders)

Η έννοια του συγχυτικού παράγοντα (confounding factor) συχνά συγχέεται με την έννοια του διαμεσολαβητή και αυτό επειδή και οι δύο συσχετίζονται με την έκθεση και με την έκβαση. Πράγματι, γραφικά ο διαμεσολαβητής της Εικόνας 2 θα αποτελούσε συγχυτικό παράγοντα εάν η κατεύθυνση της σχέσης του μονοπατιού (δ) ήταν αντίστροφη. Στην εφαρμογή των στατιστικών μοντέλων, η αναζήτηση συγχυτικών παραγόντων γίνεται προκειμένου αυτοί να ληφθούν υπόψη (δηλαδή να γίνει στάθμιση ως προς αυτούς) κατά τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της βασικής μεταβλητής ενδιαφέροντος (έκθεση) και της έκβασης, ενώ η αναζήτηση διαμεσολαβητών γίνεται στα πλαίσια της προσπάθειας επεξήγησης και ερμηνείας της παρατηρηθείσας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ έκθεσης και έκβασης. Με άλλα λόγια, οι διαμεσολαβητές δείχνουν την «οδό» μέσω της οποίας ο μελετώμενος παράγοντας (έκθεση) επηρεάζει την έκβαση, ενώ οι συγχυτικοί παράγοντες είναι μεταβλητές τις οποίες ο ερευνητής θέλει να λάβει υπόψη προκειμένου να εξαλείψει την όποια επίδρασή τους στη μελετώμενη σχέση έκθεσης-έκβασης. Στο Γράφημα 3 γίνεται μία σύνοψη των προαναφερθέντων με τη μορφή παραδείγματος (Εικ. 3).

3. Μοντέλα Δομικών Εξισώσεων (Structural Equation Modeling – SEM) – Ανάλυση Διαδρομών (Path Analysis)

Τα μοντέλα δομικών εξισώσεων (SEM) προσδιορίζονται ως μια οικογένεια στατιστικών τεχνικών και αναλύσεων που δίνουν σχέσεις ανάμεσα σε μεταβλητές ακολουθώντας επιβεβαιωτική ανάλυση παραγόντων. Δημιουργήθηκαν επειδή τα στατιστικά μοντέλα που υπήρχαν, όπως η Διερευνητική ανάλυση παραγόντων (exploratory factor analysis), δεν επέτρεπαν την επίλυση σύνθετων προβλημάτων ή και δεν μπορούσαν να δώσουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην ανάλυση ποιοτικών μεταβλητών⁸. Τα SEM συνήθως χρησιμοποιούνται ως μια επικυρωτική διαδικασία διαφόρων θεωρητικών υποθέσεων επειδή δεν υπολογίζουν μόνο



ΕΙΚΟΝΑ 3. Διαγραμματική απεικόνιση παραδείγματος πολυ-παραγοντικού μοντέλου με τροποποιητές, διαμεσολαβητές και συγχυτικούς παράγοντες.

τις εκτιμήσεις για τους παράγοντες του μοντέλου (όπως διακυμάνσεις και συνδιακυμάνσεις των παραγόντων, τον υπολογισμό της διακύμανσης των καταλοίπων και των λαθών), αλλά εξετάζουν επίσης και το βαθμό προσαρμογής τους με τα δεδομένα⁹.

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των SEM είναι ότι οι ερευνητές πρέπει πρωταρχικά να εκτιμήσουν τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών και να προτείνουν το μοντέλο ανάλυσης και μετά να εξετάσουν αν οι εκτιμήσεις τους επιβεβαιώνονται από τα δεδομένα. Οι σχέσεις αυτές εκφράζονται μέσω γραμμικών εξισώσεων (π.χ. $y = a \cdot x + b$) και επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα της γραφικής αναπαράστασης του εκτιμώμενου μοντέλου για καλύτερη κατανόηση και επεξεργασία. Ο στατιστικός έλεγχος των αρχικών υποθέσεων πραγματοποιείται με τη χρήση πινάκων. Δημιουργείται ένας πίνακας με τις συνδιακυμάνσεις ανάμεσα στις μεταβλητές, ο οποίος συγκρίνεται με τον αντίστοιχο πίνακα που προκύπτει από τα αποτελέσματα της έρευνας. Η γενική ιδέα των SEM περιγράφεται μέσω της εξίσωσης:

$$H_0: \Sigma = \Sigma(\theta)$$

όπου η στατιστική υπόθεση H_0 αναφέρεται στην αρχική υπόθεση του μοντέλου και δηλώνει ότι ο πίνακας Σ της συνδιακύμανσης του δείγματος είναι ο ίδιος με τον πίνακα που προκύπτει από το μοντέλο. Το θ είναι το διάνυσμα με τις παραμέτρους του μοντέλου. Για να είναι επαρκές το μοντέλο που έχει υποθεθεί (καλή προσαρμογή του μοντέλου), θα πρέπει να ελαχιστοποιείται η διαφορά ανάμεσα στη συνδιακύμανση που προβλέπει το μοντέλο και την παρατηρούμενη συνδιακύμανση.

Η πιο απλή, ως προς τη δομή της, εφαρμογή των μοντέλων δομικών εξισώσεων, είναι η Ανάλυση Διαδρομών (Path Analysis)¹⁰. Η ανάλυση αυτή δίνει τη δυνατότητα για αναζήτηση των σχέσεων εξάρτησης που υπάρχουν μεταξύ των παρατηρήσιμων μεταβλητών.

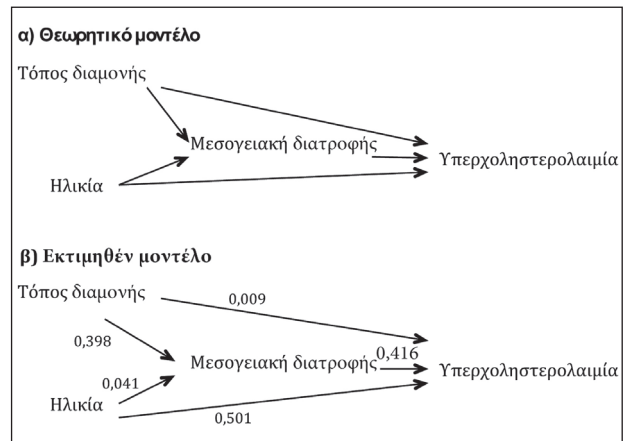
Επιπλέον, κατά την Ανάλυση Διαδρομών, προσδιορίζεται ο βαθμός συνάφειας μεταξύ των μεταβλητών και αναλύεται το είδος των επιδράσεων, άμεσων και έμμεσων. Η Ανάλυση Διαδρομών εφαρμόζεται πάνω σε παρατηρήσιμες μεταβλητές και δεν εμπλέκονται καθόλου λανθάνουσες μεταβλητές. Η στατιστική αυτή τεχνική χρησιμοποιείται για να εξετάσει αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών και στην ουσία είναι μια τεχνική γραμμικής παλινδρόμησης. Στόχος της είναι να παράγει εκτιμήσεις για το μέγεθος και τη σημασία της υποθετικής αιτιώδους σχέσης μεταξύ μεταβλητών.

Η ανάλυση διαδρομών χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλούς τομείς της έρευνας, όπως στην κοινωνιολογία, στις πολιτικές και οικονομικές επιστήμες, αλλά τελευταία ιδιαίτερα στη συμβουλευτική, λόγω της απλής μοντελοποίησης που προσφέρει μέσω των λογικών διαγραμμάτων, όμως η χρήση της ενέχει και κάποιους περιορισμούς. Οι περιορισμοί που υπάρχουν στην ανάλυση διαδρομών είναι οι ακόλουθοι:

- μπορεί να βρει τις αιτιώδεις σχέσεις αλλά όχι την κατεύθυνση της αιτιότητας,
- μπορεί να χρησιμοποιηθεί καλύτερα όταν ο αριθμός των υποθέσεων είναι μικρός και
- δε χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ανατροφοδότηση στο σύστημα, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν έχουν ξεκαθαριστεί οι υποθέσεις και υπάρχει μια στατική κατάσταση στο σύστημα.

Στην Ανάλυση Διαδρομών ο ερευνητής καλείται να κατασκευάσει ένα μοντέλο πιθανών αιτιολογικών σχέσεων βασιζόμενος στην ήδη γνωστή θεωρία και στα ευρήματα προηγούμενων ερευνών και στη συνέχεια να ελέγξει την καταλληλότητα του μοντέλου βάσει των παρατηρήσεών του¹¹. Το θεωρητικό αυτό μοντέλο (conceptual model) το οποίο καλείται να ελέγξει, παρουσιάζεται συχνά γραφικά και στη συνέχεια δίνεται, επίσης γραφικά, η εκτίμηση των παραμέτρων του, η οποία συνήθως εστιάζει μόνο στις στατιστικώς σημαντικές σχέσεις. Παρακάτω δίνονται δύο παραδείγματα γραφικής απεικόνισης της Ανάλυσης Διαδρομών (Γράφημα 4), το πρώτο αφορά στο προς έλεγχο θεωρητικό μοντέλο και το δεύτερο στο εκτιμηθέν μοντέλο (Εικ. 4).

Μία τέτοια στατιστική προσέγγιση επιτρέπει τη διάσπαση της συνολικής επίδρασης, π.χ. του τύπου διαμονής στην εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας στο άτομο, σε άμεση και έμμεση (π.χ. μέσω του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή). Οι διαδρομές-βέλη αναπαριστούν μοντέλα παλινδρόμησης ενώ οι υπολογιζόμενοι συντελεστές των διαδρομών είναι



ΕΙΚΟΝΑ 4. Παράδειγμα Ανάλυσης Διαδρομών.

ουσιαστικά οι συντελεστές παλινδρόμησης. Οι άμεσες επιδράσεις δίνονται απευθείας από τον αντίστοιχο συντελεστή, ενώ οι έμμεσες επιδράσεις υπολογίζονται ως το γινόμενο των εμπλεκόμενων συντελεστών. Η συνολική επίδραση μίας ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη δίνεται από το αλγεβρικό άθροισμα όλων των εμπλεκόμενων διαδρομών. Για παράδειγμα, στο μοντέλο που παρουσιάζεται στο Γράφημα 4, η άμεση επίδραση της ηλικίας στην υπερχοληστερολαιμία είναι 0,501, η έμμεση επίδραση μέσω της Μεσογειακής διατροφής είναι $0,041 \cdot 0,416 = 0,017$ και η συνολική επίδραση της ηλικίας στην υπερχοληστερολαιμία είναι $0,501 + 0,017 = 0,518$.

Στις κοινωνικές και βιο-ιατρικές επιστήμες, τα αιτιολογικά στατιστικά μοντέλα αποτελούν χρήσιμα και ευέλικτα εργαλεία για την ανάλυση δεδομένων. Εκτός από την Ανάλυση Διαδρομών, σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν επίσης: η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με συνεχείς, δίτιμες, διατάξιμες ή κατηγορικές συμμεταβλητές με περισσότερες από δύο κατηγορίες, η ανάλυση επιβίωσης, η πολλαπλή ανάλυση ταξινόμησης κ.α.¹² Για την ακρίβεια, δεν υπάρχουν ειδικές στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται μόνο για την απόδοση αιτιολογικών σχέσεων. Εάν όμως ο ερευνητικός μεθοδολογικός σχεδιασμός επιτρέπει την απόδοση αιτιολογικών σχέσεων, τότε το στατιστικό μοντέλο που θα εφαρμοστεί, θα αποτελεί και το αιτιολογικό μοντέλο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η κατασκευή του διαγράμματος του θεωρητικού μοντέλου είναι πολύπλοκη και αβέβαιη. Κάποιες συσχετίσεις θα είναι ισχυρότερες από άλλες, θα υπάρχουν συσχετίσεις κάποιου βαθμού μεταξύ όλων ουσιαστικά των μεταβλητών και θα υπάρχουν κύκλοι ανατροφοδότησης (feedback loops) σχεδόν παντού. Η πειθαρχημένη και

ξεκάθαρη περιγραφή των αναμενόμενων συσχετίσεων και διαδρομών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Συγκεκριμένα, ο *a-priori* προσδιορισμός της σειράς με την οποία υποθετικά τα πράγματα συμβαίνουν, επιτρέπει την αναγνώριση και τον έλεγχο των υποθέσεων αιτιολογικών σχέσεων. Συχνά, η διάπραξη αυτών των παραδοχών είναι το δυσκολότερο σημείο, αλλά μόνο αφότου αυτό το βήμα έχει ολοκληρωθεί η στατιστική μπορεί να εφαρμοστεί.

Η μελέτη αιτιολογικών σχέσεων στην ιατρο-βιολογική έρευνα αποτελεί κύριο αντικείμενο πολλών ερευνητών, ιδιαίτερα στο χώρο της Επιδημιολογίας¹³. Η ανάδειξη της αιτίας, καθώς και της σχέσης αιτίας-αιτιατού αποτέλεσε και αποτελεί αντικείμενο έρευνας, ενώ η μεθοδολογία προσέγγισης αυτής της σχέσης είναι από μόνη της ξεχωριστός κλάδος των Επιστημών Υγείας (η Μεθοδολογία της Έρευνας)¹⁴. Η κατανόηση των εννοιών που αναφέρθηκαν στο παρόν άρθρο, η εμπέδωσή τους και η ορθή χρήση τους, αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους για την ιατρο-βιολογική έρευνα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μπιστάκης Ε. Μορφές φυσικής αιτιοκρατίας. Δωδώνη 14/Γ' 1985, σελ. 45-70.

2. Berlin I, Hardy H. The Roots of Romanticism. 2nd edition, 2013. (eBook and Paperback). princeton.edu.
3. Hill AB. The Environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965; 58:295-300.
4. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986; 51:1173-1182.
5. Contento IR. Nutrition Education: Linking Research, Theory, and Practice. Jones & Bartlett Learning, 2007.
6. Woodworth RS. Dynamic psychology. In: Murchison C, editor. *Psychologies of 1925*. Clark University Press; Worcester, MA: 1928.
7. Preedy VR, Watson RR, Martin CR. Handbook of Behavior, Food and Nutrition. Springer Science & Business Media, LLC 2011.
8. Weston R, Gore PA. A Brief Guide to Structural Equation Modeling. *The Counseling Psychologist* 2006; 34:719.
9. Byrne BM. Structural Equation Modeling with LISREL, PRELIS and SIMPLIS: Basic Concepts, Applications and Programming. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1998.
10. Bentler PM. Multivariate analysis with Latent Variables: Causal Modeling. *Annual Review of Psychology* 1980; 31:419-456.
11. Leclair SW. Path Analysis: An Informal Introduction. *The Personnel and Guidance Journal* 1981; 59:643-646.
12. Altman D. Practical Statistics for Medical Research. CHAPMAN & Hall/CRC, 1990.
13. Τριχόπουλος Δ. Επιδημιολογία. Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1982.
14. Παναγιωτάκος Δ. Μεθοδολογία της έρευνας για τις επιστήμες της υγείας. Εκδόσεις ΔΙΟΝΙΚΟΣ, Β' Έκδ., Αθήνα, 2011.