کومش- جلد ۱۷، شماره ۳ (پیاپی ۵۹)، بهار ۱۳۹۵

مدل شکنندگی وابسته به زمان در حوادث بازگشتی و کاربرد آن در بیماری صرع

سمانه حسین‌زاده [1*] (Ph.D)، سقراط فقیه‌زاده [2] (Ph.D)، مهدی رهگذر [1] (Ph.D)، ابراهیم حاجی‌زاده [3] (Ph.D)، سید سهراب هاشمی فشارکی [4] (M.D)، مرضیه قراخانی [4] (M.D)

۱- گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران

۲- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳- گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴- گروه صرع، بیمارستان پارس

چکیده

سابقه و هدف: در حوادث بازگشتی، یک نوع حادثه برای فردی چندین بار در طول زمان تکرار می‌شود. مدل شکنندگی اشاره دارد که وابستگی حوادث در مدل استنباط‌های آماری با ثابت بودن شکنندگی در طول پیگیری می‌تواند ناکافی باشد، لذا مدل‌هایی شکنندگی وابسته به زمان، واقعی‌تر هستند. هدف این مطالعه برازش مدل شکنندگی وابسته به زمان برای حوادث بازگشتی است.

مواد و روش‌ها: در این مقاله مدل شکنندگی وابسته به زمان برای فاصله زمانی بین حوادث بازگشتی معرفی گردید که تعمیم مدل ویتبرت (۲۰۰۴) برای تحلیل مقادیر حادثه در داده‌های خوشه‌ای است. پارامترهای مدل با روش مربع‌بندی گاوسی برآورد شدند. مدل برای داده‌های بیماری صرع برازش شد.

یافته‌ها: مدل شکنندگی وابسته به زمان در مقایسه با مدل شکنندگی ثابت برازش بهتری داشت. ظهور مکرر دیس‌شارژ در نوار مغزی ۵۶ بیمار مبتلا به صرع (۷۳٪ مرد و ۳۴٪ [illegible]از) بررسی گردید. [illegible] و وضعیت جانبازی رابطه معنی‌داری با فاصله زمانی بین دیس‌شارژها داشتند. معنی‌دار بودن واریانس شکنندگی نشان داد که عوامل وابسته به زمان باعث تغییر همبستگی میان وقوع دیس‌شارژها در طول زمان شده است.

نتیجه‌گیری: در بسیاری از مسائل پزشکی عوامل وابسته به زمان نامعلومی باعث تغییر در میزان وقوع حوادث بازگشتی می‌شوند. استفاده از شکنندگی وابسته به زمان منجر به نتایج معتبرتری است. روش برآورد کوادراتور گاوسی یک تکنیک کاربردی برای برازش مدل‌های شکنندگی با ابعاد بالاست و به جهت برنامه‌نویسی راحت‌تر برای عمومی‌تر شدن و کاربردی‌تر شدن مدل‌های پیشرفته از جمله مدل شکنندگی وابسته به زمان مناسب است.

واژه‌های کلیدی: شکنندگی وابسته به زمان، حوادث بازگشتی، مربع‌بندی گاوسی، صرع.

مقدمه

فرآیند حوادث بازگشتی بخش وسیعی از مطالعات پزشکی را شامل می‌شود. در این فرآیند یک حادثه چندین بار در طول مدت پیگیری برای یک فرد تکرار می‌شود [۱]. حوادثی نظیر حملات آسم، صرع و قلب، عود تومور جزو این داده‌ها هستند [۲،۳]. فاصله زمانی بین حوادث که اغلب به کار

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۴۰۶۶۹۲۱

Email: sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۷/۲۹

می‌رود برابر با زمان از حادثه بلافاصله قبلی تا حادثـه مـورد نظر [۴] و نشان‌دهنده شدت بیماری یا مدت زمان لازم جهـت پیگیری بیماری است. هدف از آنالیز، ارزیابی اثر درمان بر بـه تاخیر انداختن عود بیماری و طولانی کردن بقای بیمار اسـت. مدل‌ها باید وابستگی بین حوادث درون‌فـردی را لحـاظ و بـا تعدیل هم‌بستگی برآوردهای دقیق‌تر و استنباط‌های کـاراتری به‌دسـت آورد [۵-۷]. محققـان از طریـق شـبیه‌سـازی نشـان داده‌اند که سطح وابستگی بین حوادث اثر معنی‌داری بر اریبـی ضرایب ندارد ولی برآورد واریانس دارای خطـا اسـت [۷-۹]. مدل‌هـای حاشـیه‌ای، تصـحیح واریـانس و شـکنندگی بـرای داده‌های بازگشتی برازش می‌شود [۱۰]. در مدل شکنندگی اثر تصادفی در مدل وارد شده و فرض می‌شود که زمـان حـوادث به شرط شکنندگی مستقل هستند. نادیـده گـرفتن شـکنندگی منجر به کم برآورد شدن اثر کوورایت‌ها و دقت کـم مـدل بقـا می‌شود [۳]. بیماران با شـکنندگی بـالا حـوادث را زودتـر از سایر بیماران تجربه می‌کننـد. هـر چـه پراکنـدگی شـکنندگی بیش‌تر باشد، پراکنـدگی بـین افـراد و وابسـتگی درون‌فـردی بیش‌تر است [۱۱]. مدل شکنندگی گرچه مناسب ولی می‌تواند ناکافی باشد؛ فرض می‌شود شـکنندگی در طـول زمـان ثابـت است گرچه تجربه نشان می‌دهد که اغلب هر چه فاصـله بـین حوادث بیش‌تر شود، وابستگی آن‌ها نیز کـم‌تـر مـی‌شـود یـا شکنندگی در طول زمان کاهش می‌یابـد، لـذا مـدل‌هـایی بـا شکنندگی‌های وابسته به زمان، مدل‌های واقعی‌تری هستند [۹]. وینتربرت (۲۰۰۴) دو مدل شکنندگی وابسته به زمان را بـرای داده‌های خوشه‌ای پیشنهاد و از روش عددی کوادراتورگاوسی استفاده نمود [۹]. لیو (۲۰۱۱) مدل شکنندگی با توزیع مانـای مثبت PS برای داده‌های خوشـه‌ای معرفـی نمـود [۱۲]. بـرای داده‌های حوادث بازگشتی، مک‌گیل‌کریست (۱۹۹۶) سه مـدل معرفی و از روش بـرآورد REML اسـتفاده نمـود [۱۳]. یـاو (۱۹۹۸) مدلی با فرآیند اتورگرسیو مرتبه اول AR (1) تعریف و از روش برآورد REML استفاده نمود [۱۴]. ماندا (۲۰۰۵) مدلی با اتورگرسیو مرتبـه اول و روش بیـزی پیشـنهاد نمـود [۱۵]. روش‌هـــای بـــرآورد پارامترهـــا اغلـــب روش EM، ناپارامتری PPL و بیزی است کـه روش‌هـای پیچیـده، دارای محدودیت و زمان‌بری هستند و باعث محـدود شـدن کـاربرد مدل‌ها در عمل می‌شود. در الگوریتم EM به دلیل بسته نبودن اکثر امیدهای شرطی، روش مونت‌کارلو در گام E برای تقریب استفاده می‌شود لذا برنامه‌نویسی آن سخت می‌شود. همگرایـی الگوریتم آهسته است و خطای استاندارد برآوردها با عملیـات زیادی محاسبه می‌شود. روش ناپارامتری سریع بوده و در اکثر نـرم‌افزارهـای آمـاری وجـود دارد ولـی خطـای اسـتاندارد شکنندگی به طور مستقیم قابل برآورد نیست و نیازمند استفاده از نمونه‌گیری بوت‌استرپ است [۱۶]. روش کوادراتور گاوسی روش برآورد ساده و سـریعی اسـت و بـرای شـکنندگی‌هـای پارامتری نرمال و غیر نرمال قابـل اجـرا و خطـای اسـتاندارد شکنندگی به طور مستقیم قابل تخمین است. هـدف از اجـرای این طرح برازش مدل شکنندگی وابسته به زمان جهت بررسی اثر کوورایت‌ها بر فاصله زمانی بین حوادث و برآورد از طریق روش کوادراتور گاوسی است.

مواد و روش‌ها

در این بخش ابتدا مدل شکنندگی وابسته به زمان و فرمول درست‌نمایی آن ارائه می‌شـود و سـپس توضـیحات کامـل در مورد داده‌های بیماری صرع که برای برازش ایـن مـدل از آن استفاده شده است ارائه می‌گردد. تمامی مدل‌هـا در نـرم‌افـزار SAS 9.2 برازش و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

مدل شکنندگی وابسته به زمان در اکثر مطالعـات فـرض می‌شود که شکنندگی فردی در طول مدت پیگیری ثابت است گرچه این پیش فـرض در کارهـای عملـی محـدود بـه نظـر می‌رسد. برای رفع این محدودیت می‌توان روش‌هایی را به کار برد که در آن شکنندگی به زمان وابسته شده و در طول زمـان تغییر کند. مدل ارائه شده در این مطالعه، تعمیم مدل وینتربرت (۲۰۰۴) است [۹] که مدل شکنندگی وابسته به زمانی را بـرای زمان وقوع حادثه در داده‌های خوشه‌ای معرفی نمود. داده‌های کاربردی آن‌ها بقای بیماران مبتلا به بیماری کلیوی (یـک بـار برای هر فرد) بعد از پیوند کلیه در چندین مرکز متفـاوت بـود.

لذا بیماران هر مرکز به دلیل داشتن امکانات یکسان، وابسته بودند. در این مطالعه این مدل برای داده‌های حوادث بازگشتی و فاصله زمانی بین حوادث تعمیم داده شده و برای داده‌های بیماری صرع به کار رفته است.

پیش‌فرض‌های استفاده شده در مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان ارائه شده عبارتند از این‌که فواصل زمانی بین حوادث به شرط متغیرهای مستقل در مدل و شکنندگی از یک‌دیگر مستقل باشند و سانسور شدن مستقل از فرآیند حوادث بازگشتی که برای یک فرد رخ می‌دهد باشد. در مطالعه n فرد $(i=1,2,\cdots,n)$ که هر فرد n_i شکست $(j=1,2,\cdots,n\_i)$ را تجربه می‌کند. فرض می‌شود که احتمال وقوع بیش از یک حادثه در یک زمان صفر و سانسور شدن ناآگاهی بخش باشد. دوره مشاهده برای فرد i بازه زمانی $[\tau i,\cdot]$ است. زمان رخداد حادثه j برای فرد i برابر است با Tij به‌طوری‌که

$$0 = T_{i0} \le T_{i1} \le T_{i2} \le \cdots \le T_{in_i} \le \tau_i \qquad (1)$$

T_{ij} زمان ثبت نام فرد i در مطالعه تا زمان رخداد حادثه j است. زمان سانسور شدن متناظر آن با Ci نشان داده می‌شود که سانسور از راست است. زمان مشاهده شده برای نمونه‌ها t_{ij} و برابر است با $t_{ij} = min(T_{ij}, C_i)$ وضعیت سانسور شدن برابر با $\delta_{ij} = I(T_{ij} \le C_i)$ که در آن I (.) تابع نشانگر است. فاصله زمانی بین حوادث $T_{i(j)}$ به این صورت محاسبه می‌گردد $T_{i(j)} = T_{ij} - T_{i,j-1}$ فاصله زمانی مشاهده شده با $t_{i(j)}$ و برابر است با:

$$\delta_{i(j)} = I(T_{i(j)} \le C_{i(j)}) \qquad j = 1,2,\dots,n_i \qquad (2)$$
$$t_{i(j)} = \min(T_{i(j)}, C_{i(j)})$$

زمان سانسور شدن $C_{i(j)}$ مستقل از فاصله زمانی $T_{i(j)}$ است ولی از $T_{i(k)}$ برای $k \le j-1$ مستقل نیست (وابسته تحمیلی). بردار متغیرهای مستقل p بعدی $Z_{ij} = [Z_{1ij}, \cdots, Z_{pij}]$ که می‌تواند وابسته به زمان باشد (Z_{ij}) یا نباشد (Z_i) اثر تصادفی مشاهده نشده (شکنندگی) اگر مستقل از زمان و به صورت مشترک در مدل تعریف شود با v_i و اگر وابسته به زمان باشد با v_{ij} نشان داده می‌شود. شکنندگی فرض می‌شود که از توزیع g (.) پیروی می‌کند. تابع درست‌نمایی برابر می‌شود با

$$\prod_{j=1}^{n_i} h(t_{i(j)}, Z_{ij}, v_{ij})^{\delta_{i(j)}} \exp\left(-\int_0^{t_{i(j)}} h(t, Z_{ij}, v_{ij})dt\right) \qquad (3)$$

در مدل شکنندگی به صورت وابسته به زمان ارائه شده در این مطالعه، محور زمان بین $Q_1=0$ (ابتدای بازه) و Q_l (انتهای بازه) که برابر با ماکزیمم فواصل زمانی بین حوادث در کلیه نمونه‌ها است، به l بازه تقسیم می‌شود که عبارتند از:

$$I_k = [Q_{k-1}, Q_k), \quad 0 = Q_0 < Q_1 < \cdots < Q_l = \infty, \quad k = 1,2,\dots,l$$

نشانگر حادثه d_{ijk} در هر بازه برابر یک است اگر حادثه j برای فرد i در بازه k رخ دهد و در غیر این‌صورت برابر صفر است. در واقع مقدار δij که نشانگر حادثه j برای فرد i است، برابر می‌شود با $X_{ik}(t_{ij}) = \alpha_i^{\gamma_k}$ که این مجموع نیز صفر و یک خواهد بود. در این مدل، شکنندگی وابسته به زمان در بازه‌ها متغییر و برابر است با $X_{ik}\ (t_{ij})=\alpha_i\ ^{(\gamma k)}$ که جهت ارائه آن در مدل از تغییر متغیر $Y_i = \log(\alpha_i)$ استفاده می‌شود یعنی $\nu_{ik}(t_{ij}) = Y_i\gamma_k$. فرض می‌شود که Y_i از توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس σ^2 پیروی می‌کند. توزیع نرمال به خاطر داشتن دو پارامتر انعطاف بیش‌تری نسبت به توزیع گاما دارد. اگر برآورد پارامترهای مدل از طریق روش‌های عددی مثل کوادراتور گاوسی انجام گردد بایستی کل تابع درست‌نمایی پارامتری باشد، لذا تابع خطر پایه نیز باید پارامتری باشد که با توجه به نوع مدل شکنندگی وابسته به زمان از روش قطعه‌ای ثابت استفاده می‌شود. تابع درست‌نمایی برای مشاهدات عبارت است از:

$$L_i = \int \prod_{j=1}^{M_i} \prod_{k=1}^{l} \left(e^{(\phi_k + Y_i\gamma_k + Z_{ij}\beta)}\right)^{d_{ijk}} \times \left(\exp - \int e^{(\phi_k + Y_i\gamma_k + Z_{ij}\beta)}\, dt\right) \times \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{\frac{-Y_i^2}{2\sigma^2}} dY_i \qquad (4)$$

در جمله دوم تابع درست‌نمایی، باتوجه به روش قطعه‌ای ثابت، تابع خطر پایه تجمعی برابر می‌شود با:

$$\widetilde{\Lambda}_0(t) = \sum_{k=1}^{l} \phi_k\, max(0, \min(Q_k - Q_{k-1}, t - (Q_{k-1})) \qquad (5)$$

دستور بالا $max(0, \min(Q_k - Q_{k-1}, t - Q_{k-1}))$ از طریق دستور (۶) خلاصه شده و در تابع درست‌نمایی قرار می‌گیرد.

$$r_{ijk} = \begin{cases} 0 & if \quad t_{ij} < Q_{k-1} \\ t_{ij} - Q_{k-1} & if \quad t_{ij} \in I_k \\ Q_k - Q_{k-1} & if \quad t_{ij} \geq Q_k \end{cases} \qquad (6)$$

تابع درست‌نمایی با جایگزاری دستور (۶) و بعد از اعمال روش کوادراتور گاوسی برای (ضمیه مقاله) تقریب زده می‌شود:

از

$$l = -\frac{n}{2}\log(\pi) + \textstyle\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}(\phi_k + Z_{ij}\beta)$$
$$+\sum_{i=1}^{n} log\left\{\sum_{q} w_q \times exp\left(\sqrt{2\sigma^2}\,\theta_q \sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}\gamma_k - \sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} r_{ijk} e^{(\phi_k + \sqrt{2\sigma^2}\gamma_k\theta_q + Z_{ij}\beta)}\right)\right\} \quad (6)$$

روش‌های بهینه‌سازی مثل روش شبه نیوتن یا روش جستجوی خطی برای برآورد پارامترها استفاده می‌گردد.

داده‌های کاربردی (بیماری صرع) صرع (اپی‌لپسی) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مغز است و به‌صورت تمایل برای داشتن تشنج به صورت مزمن و عودکننده توصیف می‌شود [۱۷] الکتروانسفالوگرافی EEG ابزار مهمی جهت تشخیص صرع است که در آن ظهور دیسشارژها IED در نوار مغزی ثبت شده به مدت حدود ۲۰ دقیقه در افراد مشکوک و بیماران مشاهده می‌گردد [۱۸] اما دیسشارژها تنها در ۵۶٪ بیماران با تشخیص قطعی اپی‌لپسی مشاهده می‌شود [۱۹] تعداد زیادی از بیماران به دلیل عدم قطعیت تشخیص مجبور به انجام V-EEG که یک استاندارد طلایی محسوب می‌شود، هستند. در این روش بیمار برای مدتی (چند ساعت یا چند روز) در بیمارستان مونیتور می‌شود [۲۱،۲۰] و ثبت امواج مغزی تا زمانی که بیمار دچار تشنج شود ادامه پیدا می‌کند. گاهی به دلیل طولانی شدن بستری و عدم مشاهده تشنج و هزینه سنگین بستری، بیمار ترخیص می‌شود. در تحقیقات صورت گرفته در مورد مدت زمان لازم ثبت EEG در مشاهده IED و عوامل موثر بر آن‌ها اختلاف نظر وجود دارد [۲۳،۲۲،۱۹] و تاکنون مطالعه‌ای جهت تحلیل آماری به منظور بررسی فواصل زمانی بین دیسشارژهای مشاهده شده و عوامل موثر بر آن‌ها انجام نگرفته است. با بررسی این مدل می‌توان به این سوال پزشکان بالینی در مورد مدت زمان لازم برای تهیه نوار مغزی از بیماران پاسخ گفت.

این مطالعه یک مطالعه مقطعی است. داده‌های پزشکی مورد استفاده در این مثال مربوط به بیماران مبتلا به صرع بستری شده در مرکز علوم اعصاب شفا واقع در بیمارستان خاتم‌الانبیا جهت انجام V-EEG از ابتدای سال ۱۳۸۶ تا آخر سال ۱۳۸۸ می‌باشد که بنا به شرایط بیمار و تشخیص پزشک متخصص مغز و اعصاب بین یک تا چند روز بود و در این مدت نوار مغزی آن‌ها به طور شبانه روز ثبت و حالات آن‌ها مونیتور گردید. اطلاعات جمع‌آوری شده بیماران شامل متغیرهای زمینه‌ای (سن، جنس و وضعیت جانباز بودن) و متغیرهای مربوط به بیماری (نوع داروی مصرفی، تعداد داروی مصرفی، نوع صرع، سابقه خانوادگی، مدت ابتلا) از پرونده بیماران و زمان مشاهده IED در بیماران برای مدت نیم ساعت (بعد از ساعت ده صبح) توسط یک پزشک آشنا به این بیماری از نوار مغزی بیماران بر حسب ثانیه ثبت شد. دلایل تعیین نیم ساعت برای بررسی IED، اول این‌که عموماً در نوار مغزی این بیماران تعداد IEDهای مشاهده شده زیاد بوده و گاهی تعداد آن به صدها می‌رسد که برازش مدل شکنندگی برای فاصله زمانی بین IED با تعداد زیاد امکان‌پذیر نبود. دوم این‌که در کارهای بالینی اکثراً نوار مغزی بیماران برای مدت کوتاهی ثبت می‌شود و فقط در زمان بستری و V-EEG این مدت طولانی است. IEDهای پشت سرهم با فاصله زمانی ۵ ثانیه حذف شدند. انتخاب ساعت ده صبح روز بعد از بستری شدن جهت جلوگیری از اثر مخدوش‌کنندگی داروها، خواب و گرسنگی بر وقوع IED در نوار مغزی بود. اولین IED مشاهده شده بعد از ساعت ۱۰ به عنوان مبدا در نظر گرفته شد و فاصله زمانی بین دیسشارژها ثبت گردید. شرایط خروج بیماران عبارت بودند از عدم وجود IED در مدت زمان مورد مطالعه، تشنج ناشی از صرع یا هر علت دیگری در مدت نیم ساعت مورد بررسی. در

ابتدا ۱۰۰ بیمار بررسی که در نهایت با توجه با در نظر گرفتن شرایط مذکور تعداد نمونه‌ها به ۵۶ نمونه تقلیل یافت.

نتایج

در بین بیماران، ۷۳٪ مرد و ۳۴٪ جانباز بودند. میانگین سن بیماران ۳۴ سال بود. اکثر بیماران در گروه سنی بیست تا سی سال (۳۰٪) و چهل تا پنجاه سال (۲۹٪) بودند. نوع صرع اکثر مبتلایان از نوع generalized بود (۷۷٪). سابقه بیماری صرع در خانواده در ۲۳٪ بیماران مشاهده شد. میانگین مدت ابتلا بیماران به صرع تقریباً ۱۷ سال (انحراف معیار ۸/۶) بود. اکثر بیماران از داروی کارمازاپین استفاده می‌کردند (۶۸٪). به طور متوسط هر بیمار سه نوع دارو در زمان بستری مصرف می‌کرده است.

در کل ۱۲۵ حادثه رخ داد و اکثر بیماران (۳۶٪) در مدت نیم ساعت پیگیری IED نداشتند (یعنی به جز اولین IED که مبدا بود و در شمارش IED محسوب نمی‌شد، IED دیگری نداشتند). ۱۶ بیمار (۲۹٪) فقط یک دیسشارژ را تجربه کرده‌اند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی تعداد IED مشاهده شده در بیماران مبتلا به صرع

تعداد IED	تعدادنمونه ها	درصد
بدون IED	۲۰	۳۵/۷
۱	۱۶	۲۸/۶
۲	۵	۸/۹
۳	۲	۳/۶
۴	۲	۳/۶
۵	۲	۳/۶
۶	۰	۰
۷	۴	۷/۱
۸	۰	۰
۹	۳	۵/۴
۱۰	۲	۳/۶

در ۳۶ بیمار که IED اول در آن‌ها مشاهده شده بود زمان بین مبدا تا اولین دیسشارژ بین ۰/۱ تا ۲۲ دقیقه و زمان بین اولین و دومین دیسشارژ در ۲۰ بیمار بین ۰/۲ تا ۱۶ دقیقه بود. طولانی‌ترین فاصله زمانی بین IEDها، فاصله زمانی بین مبدا و دیسشارژ اول با میانه حدود پنج دقیقه بود و دیسشارژهای بعدی با زمان کم‌تری از دیسشارژ قبلی ظاهر شدند. هم‌چنین فاصله زمانی بعد از دیسشارژ اول کاهش یافته و بعد تقریباً ثابت ماند (جدول ۲).

جدول ۲. مشخصات فاصله زمانی بین IED های مشاهده شده (بر حسب دقیقه)

فاصله زمانی	تعداد	مینیمم زمان	ماکزیمم زمان	میانه زمان وقوع
مبدا تا اول	۳۶	۰/۱۰	۲۲/۲	۵/۱۹
اول تا دوم	۲۰	۰/۱۷	۱۶/۴	۲/۰۷
دوم تا سوم	۱۵	۰/۱۵	۱۲/۲	۱/۳۸
سوم تا چهارم	۱۳	۰/۱۸	۵/۹	۱/۰۲
چهارم تا پنجم	۱۱	۰/۳۷	۹/۴	۱/۵۷
پنجم تا ششم	۹	۰/۱۷	۴/۷	۰/۸۸
ششم تا هفتم	۹	۰/۶۵	۱۲/۸	۱/۶۰
هفتم تا هشتم	۵	۰/۱۵	۸/۵	۰/۸۵
هشتم تا نهم	۵	۰/۱۲	۱۲/۳	۰/۷۸
نهم تا دهم	۲	۰/۱۰	۰/۵	۰/۳۰
کل	۱۲۵	۰/۱۰	۲۲/۲	۱/۷۰

میانه تعداد IEDها تقریباً در دو گروه سنی اول (۲۰ تا ۴۰ سال و بالاتر از ۴۰ سال) یکسان و در گروه بیش از ۴۰ سال کمی بیش‌تر بود. هم‌چنین میانه فواصل زمانی بین IED در گروه اول سنی کم‌تر و بعد افزایش در گروه دوم و کاهش مختصر در بیش از ۴۰ سال مشاهده شد. میانه تعداد دیسشارژها در گروه افراد جانباز بیش‌تر و میانه فاصله بین IEDها در گروه جانباز کم‌تر بود (جدول ۳). دو مدل شکنندگی مشترک (با توزیع نرمال) و شکنندگی وابسته به زمان و هر کدام به هشت صورت برازش شدند. این هشت صورت به خاطر ترکیب چند مورد مختلف با یک‌دیگر بود. مورد اول تعداد بازه‌ها برای تابع خطر پایه که دو و چهار بازه تعریف گردید. به خاطر کوتاه بودن طول مدت پیگیری (نیم ساعت) برای هر بیمار، تعداد بازه‌ها نیز کم در نظر گرفته شدند. مورد دوم تعریف مقادیر اولیه نزدیک (بر اساس مدل بقا

بدون اثر تصادفی) یا مقادیری دورتر از آن‌ها. مورد سوم روش انتگرال‌گیری عددی سازگار یا ناسازگار بود. این هشت مدل بر اساس تعداد تکرارها و تعداد نقاط کوادراتور که نشان‌دهنده سرعت برازش مدل بود، مقایسه شدند. سرعت مدل شکنندگی مشترک سازگار با مقادیر اولیه نزدیک بیش‌تر بود. نتایج این مدل نشان داد که مقدار تابع خطر در دو بازه و چهار بازه یکسان و کمی افزایش در بازه دوم به بعد وجود داشت. سن و وضعیت جانبازی رابطه معنی‌داری با فاصله زمانی بین IED داشتند (P<۰/۰۵). سن رابطه معکوسی با فواصل زمانی IEDها داشت و نشان داد که در سنین بالاتر خطر کاهش فاصله زمانی IEDها وجود داشته است. وضعیت جانبازی نشان داد که در گروه جانبازان خطر کاهش فاصله زمانی بین IEDها بیش‌تر از گروه دیگر بود. واریانس شکنندگی در این مدل معنی‌دار و نشان داد که بین زمان وقوع IEDها همبستگی وجود داشته و متغیرهای مستقل تمام همبستگی را تبیین نکرده‌اند، در نتیجه وجود این اثر تصادفی در مدل ضروری بود (جدول ۴).

در مدل شکنندگی وابسته به زمان برای فاصله زمانی، بازه‌ها بر اساس صدک‌های فاصله زمانی بین IEDها تعریف گردید. مرز این بازه‌ها برابر با میانه و چارک‌های فواصل زمانی بودند. در دو بازه، بازه‌ها عبارت بودند از (۰/۱-۳/۱۳) و (۳/۱۳-۲۷/۹۳) و در چهار بازه، بازه‌ها عبارت بودند (۰/۱-۰/۸۷)، (۰/۸۷-۳/۱۳)، (۳/۱۳-۸/۶۳) و (۲۷/۹۳-۸/۶۳). به خاطر مشکل هم‌خطی بین ضرایب بازه‌ها، ضریب بازه اول برابر یک در نظر گرفته و در نتیجه برآورد نشد. انحراف استاندارد ضرایب در این مدل به روش عکس ماتریس اطلاع به‌دست آمد. در برازش این مدل نیز ملاحظه شد که سرعت انجام مدل در روش سازگار با مقادر اولیه نزدیک بیش‌تر بود.

سن اثر معنی‌دار معکوسی بر فاصله زمانی بین IED داشت یعنی با افزایش سن، فاصله زمانی بین حوادث کم‌تر شد. اثر وضعیت جانبازی معنی‌دار نبود. ضریب بازه دوم معنی‌دار و نشان داد در بازه دوم اثر فرد با زمان تغییر کرده است. ضریب بازه‌های سوم و چهارم در مدل با چهار بازه تفاوت معنی‌داری با صفر نداشتند. انحراف استاندارد شکنندگی در مدل معنی‌دار و نشان داد که وجود اثر تصادفی در مدل برای بیان همبستگی حوادث و تبیین پراکندگی بین افراد (که با متغیرهای مستقل دیگر در مدل بیان نمی‌شود) لازم بوده است (جدول ۵).

مدل‌های برازش شده با معیارهای AIC و BIC برای انتخاب بهترین مدل، مقایسه شدند. مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان بهتر از مدل شکنندگی مشترک بود. در بین مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان، با توجه به اختلاف بین مقادیر عددی AIC و BIC از ۲‒loglikelihood استفاده شد که نشان داد مدل شکنندگی وابسته به زمان با دو بازه بهتر برازش شده بود (جدول ۶).

جدول ۳. تعداد و میانه فاصله زمانی بین IED مشاهده شده براساس گروه سنی و وضعیت جانبازی بیمار

متغیر		تعداد	تعداد IED			فاصله زمانی		
			میانه	مینیمم	ماکزیمم	میانه	مینیمم	ماکزیمم
سن	کمتر از ۲۰	۶	۱/۵	۱	۹	۳/۳۸	۲/۵	۲۱/۵
	۴۰-۲۱	۱۷	۲	۱	۹	۶/۳۵	۱/۸	۲۲/۲
	بیش از ۴۰	۱۳	۲	۱	۱۰	۴/۳۵	۰/۴	۱۲/۴
وضعیت جانبازی	خیر	۲۴	۲	۱	۹	۵/۰۸	۱/۸	۲۲/۲
	بلی	۱۲	۳	۱	۱۰	۴/۴۵	۰/۴۲	۱۷/۳

جدول ۴. نتیجه برازش مدل شکنندگی مشترک

تعداد بازه ها	متغیر مستقل	برآورد ضریب	ضریب SE	P-value
دو بازه	پایه – بازه اول	۱/۱۸۰۴	۰/۵۸۴۴	۰/۰۴۸۴
	پایه – بازه دوم	۱/۷۸۹۷	۰/۵۹۲۸	۰/۰۰۳۹
	سن	-۰/۰۴۳۵	۰/۰۲۰۲	۰/۰۳۵۹
	جانباز	۱/۲۰۴۲	۰/۵۰۶۲	۰/۰۲۰۹
	انحراف معیار شکنندگی	۰/۹۰۳۱	۰/۱۷۴۲	<۰/۰۰۰۱
چهار بازه	پایه – بازه اول	۲/۳۴۲۲	۰/۴۲۲۵	<۰/۰۰۰۱
	پایه – بازه دوم	۲/۴۹۷۴	۰/۴۱۸۵	<۰/۰۰۰۱
	پایه – بازه سوم	۲/۵۶۸۳	۰/۴۳۰۷	<۰/۰۰۰۱
	پایه – بازه چهارم	۱/۴۱۰۷	۰/۴۴۵۶	۰/۰۰۲۵
	سن	-۰/۰۳۰۹	۰/۰۱۴۶	۰/۰۳۹۱
	جانباز	۰/۹۹۸۳	۰/۳۷۰۴	۰/۰۰۹۴
	انحراف معیار شکنندگی	۰/۳۸۱۳	۰/۱۴۷۹	۰/۰۱۲۷

جدول ۵. نتیجه برازش مدل شکنندگی وابسته به زمان

تعداد بازه	متغیر مستقل	برآورد ضریب	ضریب SE	P-value
دو بازه	پایه – بازه اول	۱/۶۲۲۴	۰/۶۰۹۸	۰/۰۱۰۲
	پایه – بازه دوم	۱/۶۶۵۶	۰/۴۹۷۲	۰/۰۰۱۵
	ضریب بازه اول	۱	–	–
	ضریب بازه دوم	۰/۳۴۱۰	۰/۱۶۳۳	۰/۰۴۱۵
	سن	-۰/۰۳۷۶	۰/۰۱۷۵	۰/۰۳۶۱
	جانباز	۰/۷۶۹۹	۰/۴۶۰۴	۰/۱۰۰۲
	انحراف معیار شکنندگی	۱/۳۱۳۰	۰/۳۰۷۰	<۰/۰۰۰۱
چهار بازه	پایه – بازه اول	۱/۵۴۵۱	۰/۷۵۵۱	۰/۰۴۵۶
	پایه – بازه دوم	۱/۳۴۶۵	۰/۵۶۴۶	۰/۰۲۰۶
	پایه – بازه سوم	۱/۶۱۴۸	۰/۴۸۴۳	۰/۰۰۱۶
	پایه – بازه چهارم	۱/۵۱۳۲	۰/۵۲۲۶	۰/۰۰۵۵
	ضریب بازه اول	۱	–	–
	ضریب بازه دوم	۰/۵۷۶۰	۰/۲۴۸۱	۰/۰۲۴۱
	ضریب بازه سوم	۰/۳۲۸۷	۰/۲۱۹۲	۰/۱۳۹۵
	ضریب بازه چهارم	۰/۲۵۰۱	۰/۲۱۲۸	۰/۲۴۴۹
	سن	-۰/۰۴۱۸	۰/۰۱۶۹	۰/۰۱۶۵
	جانباز	۰/۸۵۵۰	۰/۴۴۰۷	۰/۰۵۷۶
	انحراف معیار شکنندگی	۱/۵۴۷۸	۰/۴۷۹۰	۰/۰۰۲۱

جدول ۶. مقایسه مدل‌های حوادث بازگشتی در داده های صرع

مدل برازش شده	AIC	BIC	-2loglikelihood
شکنندگی مشترک با دو بازه	۶۹۰/۷	۷۰۰/۸	۶۸۰/۷
شکنندگی مشترک با چهار بازه	۹۴۸	۹۶۲	۹۳۴
شکنندگی وابسته به زمان با دو بازه	۶۸۵/۴	۶۹۷/۴	۶۷۳/۴
شکنندگی وابسته به زمان با چهار بازه	۶۶۸/۲	۷۰۸/۳	۶۸۸/۲

بحث و نتیجه‌گیری

وقوع حوادث بازگشتی در مطالعات پزشکی خیلی معمول است و اهداف وسیع آنالیز آن‌ها شامل توصیف فرآیند عود حادثه در افراد، پراکندگی فرآیند از فردی به فرد دیگر و اثر متغیرهای مستقل ثابت یا وابسته به زمان بر زمان رخداد است مثل ارزیابی اثر درمان بر به تاخیر انداختن عود و طولانی کردن بقای بیمار. استفاده از روش‌های ساده‌تر برای آنالیز این نوع داده‌ها مثل برازش مدل‌های جداگانه برای هر یک از حوادث ناکافی هستند چرا که از همه اطلاعات موجود در داده‌ها برای برآورد دقیق استفاده نمی‌شود. مدل شکنندگی از مدل‌های مناسبی است که می‌تواند برای این داده‌ها به کار برود. یکی از محدودیت‌های این ثابت بودن شکنندگی در طول زمان است در حالی‌که ممکن است تحت شرایطی شکنندگی فردی در طول زمان مثل یک متغیر مستقل وابسته به زمان تغییر کند به عنوان مثال شکنندگی بیمار بعد از حادثه اول افزایش یابد یا وابستگی حوادث با دور شدن از هم کم شوند [۱۵] شکنندگی وابسته به زمان راه حل این محدودیت است و به صورت‌های مختلف می‌توانند در مدل وارد شود. وینتربرت و همکاران در سال ۲۰۰۴ دو مدل شکنندگی وابسته به زمان را در داده‌های خوشه‌ای به کار بردند. در یک مدل شکنندگی به صورت توان و دیگری شکنندگی با زمان تغییر می‌کرد. در این مدل‌ها شکنندگی فقط در مراکز (خوشه‌ها) و در بازه‌های تعریف شده تغییر می‌کرد و به افراد داخل مراکز وابسته نبود. آن‌ها از روش عددی کوادراتورگاوسی برای برآورد پارامترهای مدل استفاده نمودند [۹] در تحقیق حاضر مدل شکنندگی به صورت توان برای داده‌های حوادث بازگشتی تعمیم و برای بیماری صرع استفاده شد. تفاوت این مدل با مدل‌های شکنندگی اتورگرسیو در این است که در اتورگرسیو مقدار وابستگی هر زمان به حادثه قبلی بیان می‌شود ولی در این‌جا وجود عوامل خطر نامعلومی بررسی می‌شود که بر روی مدت زمان بین وقوع حوادث اثر گذاشته و در عین حال در طول زمان تغییر می‌کنند. با استفاده از معیار BIC مدل شکنندگی وابسته به زمان بهتر از مدل شکنندگی مشترک برازش شد. یاو و مک‌گیل کریست (۱۹۹۸) نشان دادند که مدل با شکنندگی وابسته به زمان از نوع اتورگرسیو و بهتر از مدل شکنندگی ثابت برازش می‌شود [۱۴] در این مطالعه پارامترهای مدل از طریق انتگرال‌گیری عددی (کوادراتور گاوسی) برآورد شد. در این تقریب باید تابع خطر پایه حتماً به صورت پارامتری تعریف شود و این باعث محدودیت در اجرای مدل می‌شود. البته به جای در نظر گرفتن توزیع خاصی (مثل توزیع نمایی یا وایبل) می‌توان از قطعه‌ای ثابت استفاده نمود که با تبدیل مدل نیمه‌پارامتری به پارامتری مفید واقع می‌گردد [۱۶] هم‌چنین هنگام برازش مدل، با افزایش تعداد بازه‌ها در تقریب تابع خطر پایه و افزایش تعداد نقاط کوادراتور در تقریب تابع درست‌نمایی برآوردها بهتر می‌شوند. راب-هسکیز و همکاران (۲۰۰۵) با شبیه‌سازی نشان دادند که روش کوادراتور برای حجم نمونه متوسط اغلب خوب کار می‌کند ولی در حجم‌های زیاد (تعداد مشاهدات زیاد برای هر فرد) این برآوردها اریب هستند [۲۴] در برازش این مدل با روش کوادراتور گاوسی روش سازگار بهتر از ناسازگار و استفاده از نقاط اولیه مناسب بهتر از نقاط اولیه دور عمل کردند. لیو و هاونگ (۲۰۰۷) برعکس این مطلب را نشان دادند یعنی روش ناسازگار بهتر از سازگار عمل کرده است [۱۶] شاید دلیل این اختلاف مشکل بودن برازش مدل‌های

شکنندگی وابسته به زمان باشد. نقاط اولیه نامناسب باعث افزایش تعداد نقاط کودراتور در تقریب تابع درست‌نمایی و افزایش تعداد تکرارها در روش بهینه‌سازی گردید. لیو و هاونگ (۲۰۰۷) نیز نشان دادند که انتخاب نقطه اولیه مناسب می‌تواند در اجرای بهتر الگوریتم تاثیر داشته باشد [۱۶] در قسمت کاربردی مدل از داده‌های نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع استفاده شد که در آن زمان وقوع دیسشارژ IED که به صورت تکراری مشاهده می‌شد، بررسی گردید. با توجه به این‌که در جامعه بیماران مبتلا به صرع زمان وقوع دیسشارژ IED یک حادثه پراکنده و ناهمگن است و فاصله زمانی بین آن‌ها در بیماران عموماً کوتاه است و هم‌چنین هدف بررسی هم‌بستگی بین IEDها در هر بیمار بود لذا مدل‌های شکنندگی جهت بررسی اهداف انتخاب مناسبی بودند. با برازش مدل‌های مورد بحث اثر عوامل خطر بر فاصله زمانی بین آن‌ها بررسی گردید. ملاحظه شد دو عامل سن و وضعیت جانبازی از عوامل تاثیرگذار بر فاصله زمانی بین IEDها هستند. رابطه سن با پاسخ مورد نظر یک رابطه معکوس است به این معنی که در سنین بالاتر خطر کوتاه بودن فاصله زمانی بین دیسشارژها بیش‌تر است. مقاله مشابهی که در زمینه زمان وقوع IED انجام شده باشد وجود ندارد تا مقایسه‌ای برای نتایج انجام شود اما با توجه به این‌که سن یکی از عوامل مهم در وقوع تشنج است [۲۶،۲۵] و به خصوص در سنین بالا شیوع تشنج و ابتلا به صرع افزایش می‌یابد [۲۷] لذا دور از ذهن نیست که یک عامل خطر برای ظهور IED و زمان وقوع آن‌ها در نوار مغزی بیماران مبتلا به صرع باشد لذا گروه افراد سال‌خورده می‌توانند جزء گروه‌های پرخطر برای صرع باشند. رابطه وضعیت جانبازی بیمار نشان داد که خطر کوتاه بودن فاصله زمانی بین وقوع IEDها در گروه جانبازان بیش‌تر است و تقریباً ۳ برابر گروه غیرجانباز می‌باشد. مطالعات کمی در مورد ثبت نوار مغزی جانبازان و تعداد IEDها و زمان آن‌ها صورت گرفته است. بزرگ و همکاران (۲۰۱۰) با بررسی ۶۶۳ نوار مغزی ثبت شده جانبازان مراجعه‌کننده به صورت سرپایی نشان دادند که ۱۳/۴٪ از نوار مغزی‌های بررسی شده غیرعادی بودند و ۶/۷٪ از تشنج‌های جانبازان عامل روانی داشته و نشانه صرع نبوده است [۲۸] هم‌چنین واریانس اثر تصادفی در مدل شکنندگی معنی‌دار بود و این نشان می‌دهد که وجود اثر تصادفی در مدل ضروری است و عوامل خطر نامعلومی در داده‌ها وجود دارد که در بین متغیرهای مستقل شناخته شده در مدل نیست و هم‌چنین عاملی برای وابستگی حوادث درون فردی و پراکندگی بین فردی هستند. در مدل شکنندگی وابسته به زمان فرض شد که در فاصله زمانی وقوع IEDها، اثر تصادفی در بازه‌های تعریف شده تغییر می‌کند این‌گونه که در هر بازه اثر آن بر طول فاصله زمانی با بازه بعدی متفاوت است ولی در طول هر بازه ثابت است. واریانس شکنندگی در این مدل معنی‌دار شد و این نشان می‌دهد که عوامل وابسته به زمانی هستند که باعث تغییر فاصله زمانی بین IEDها می‌شوند.

مشکلاتی نیز در این تحقیق به‌خصوص در قسمت داده‌های پزشکی وجود داشت که شاید علت این‌که برخی از متغیرها معنی‌دار نشدند نیز باشد. نمونه کافی که شرایط مورد نظر را داشته باشند در دسترس محقق قرار نداشت. از بین ۱۱۰ بیمار فقط ۵۶ نفر آن‌ها شرایط را داشتند. از طرفی جمع‌آوری زمان وقوع IEDها که توسط کارشناس این کار انجام می‌شد کار بسیارسخت و طاقت‌فرسایی بود و از طرف دیگر با زیاد شدن زمان مورد مطالعه، تعداد IEDها خیلی افزایش می‌یافت طوری‌که مدل قابل برازش به آن نبود لذا زمان مورد مطالعه به نیم ساعت کاهش یافت.

در کل می‌توان گفت که هنگامی که در مساله‌ای پزشکی وجود عوامل وابسته به زمانی حس می‌شود که باعث تغییر در زمان وقوع حادثه با تکرارهای متعدد می‌شوند استفاده از شکنندگی وابسته به زمان منجر به نتایج بهتر و معتبرتری می‌شود. هم‌چنین استفاده از روش‌های ساده‌تر برآورد مثل روش کوادراتور گاوسی که برنامه‌نویسی آن راحت‌تر و سریع‌تر است توصیه می‌گردد این‌گونه روش‌ها باعث عمومی‌تر شدن و کاربردی‌تر شدن استفاده از مدل‌های

شکنندگی پیشرفته از جمله شکنندگی وابسته به زمان و مدل‌های توام در داده‌های پزشکی می‌شود.

ضمیمه (اعمال روش کوادراتور گاوسی برای تقریب تابع درست‌نمایی)

روش کوادراتورگاوسی یکی از انواع روش‌های آنالیز عددی است که هدف آن‌ها ارائه جواب‌های عددی برای یک مسئله ریاضی و آماری مثل ماکزیمم کردن تابع درست‌نمایی است [۲۹] در روش کوادراتورگاوسی بازه‌هایی نه لزوما متساوی الفاصله بر روی دامنه انتگرال تعریف و نقاطی بر روی هر دامنه در نظر گرفته می‌شود و برآورد انتگرال با مجموع وزنی تابع انتگرال‌گیری شده روی این مجموعه از نقاط به‌دست می‌آید عموماً بهترین نقاط، ریشه‌های مجموعه‌ای از چندجمله‌ای متعامد استاندارد شده از جمله روش گاوس– هرمیت هستند [۳۰] که یک روش خوب برای انتگرال‌گیری بر روی کل اعداد حقیقی می‌باشد و اغلب برای ماکزیمم کردن درست‌نمایی مدل‌هایی با اثرات تصادفی به کار می‌رود. برای تقریب تابع درست‌نمایی با روش کوادراتور گاوسی بایستی تغییراتی را اعمال نمود که در ادامه به آن اشاره می‌شود.

فرمول تابع درست‌نمایی را بر حسب Y_i مرتب می‌نماییم:

$$L = \prod_{i=1}^{n} \int \prod_{j=1}^{n_i} \prod_{k=1}^{l} \left(e^{(\phi_k+Z_{ij}\beta)}\right)^{d_{ijk}} \times \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times \left\{ e^{\frac{-Y_i^2}{2\sigma^2}} \times \left(e^{Y_i\gamma_k}\right)^{d_{ijk}} \left(\exp(-r_{ijk}e^{(\phi_k+Y_i\gamma_k+Z_{ij}\beta)}\right) dY_i \right\} \quad (7)$$

سپس از تغییر متغیر زیر استفاده می‌کنیم:

$$X_i = \frac{Y_i}{\sqrt{2\sigma^2}} \Rightarrow Y_i = \sqrt{2\sigma^2}X_i \Rightarrow dY_i = \sqrt{2\sigma^2}dX_i$$

دامنه X_i و Y_i نیز یکی می‌باشد. حال داریم:

$$L = \prod_{i=1}^{n} \int \prod_{j=1}^{n_i} \prod_{k=1}^{l} \left(e^{(\phi_k+Z_{ij}\beta)}\right)^{d_{ijk}} \times \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times \left\{ e^{-X_i^2} \times \left(e^{\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i}\right)^{d_{ijk}} \left(\exp(-r_{ijk}e^{(\phi_k+\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i+Z_{ij}\beta)}\right)\sqrt{2\sigma^2}dX_i \right\} \quad (8)$$

مقادیری که به X_i وابسته نیستند از انتگرال خارج می‌شوند، پس داریم:

$$\left(L = \prod_{i=1}^{n} \prod_{j=1}^{n_i} \prod_{k=1}^{l} \left(e^{(\phi_k+Z_{ij}\beta)}\right)^{d_{ijk}} \times \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times \sqrt{2\sigma^2} \times \int \left\{ e^{-X_i^2} \times \left(e^{\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i}\right)^{d_{ijk}} \left(\exp(-r_{ijk}e^{(\phi_k+\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i+Z_{ij}\beta)}\right) dX_i \right\} \quad (9)$$

با گرفتن لگاریتم از دو طرف تابع، لگاریتم تابع درست‌نمایی برابر خواهد بود با:

$$l = -\frac{n}{2}\log(\pi) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}(\phi_k + Z_{ij}\beta) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} log \int \left\{ e^{-X_i^2} \times \left(e^{\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i}\right)^{d_{ijk}} \left(\exp(-r_{ijk}e^{(\phi_k+\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k X_i+Z_{ij}\beta)}\right) dX_i \right\} \quad (10)$$

در روش گاوس– هرمیت تابع وزن برابر با $e^{-x_i^2}$) است، اگر نقاط کوادراتور را برای X_i با θ_q و مقدار وزن در این نقاط را با wq نشان دهیم، تقریب انتگرال عبارت است از:

$$l = -\frac{n}{2}\log(\pi) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}(\phi_k + Z_{ij}\beta) + \sum_{i=1}^{n} log \left\{ \sum_{q} w_q \times \left(\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} \left(e^{\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k\theta_q}\right)^{d_{ijk}} \left(\exp(-r_{ijk}e^{(\phi_k+\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k\theta_q+Z_{ij}\beta)}\right) \right) \right\} \quad (11)$$

در گام بعد از بعضی از جملات داخل پرانتز خط دوم $\exp(\log)$ می‌گیریم بدون این‌که بر کلیات فرمول تاثیری داشته باشد.

$$l = -\frac{n}{2}\log(\pi) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}(\phi_k + Z_{ij}\beta) + \sum_{i=1}^{n} log \left\{ \sum_{q} w_q \times exp\left(\sum_{j=1}^{n_i}\sum_{k=1}^{l} d_{ijk}\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k\theta_q - r_{ijk}e^{(\phi_k+\sqrt{2\sigma^2}\gamma_k\theta_q+Z_{ij}\beta)} \right) \right\} \quad (12)$$

و در نهایت فرمول شمار ۹ حاصل می‌شود.

منابع

[1] Kelly PJ, Lim LL. Survival analysis for recurrent event data: an application to childhood infectious diseases. Stat Med 2000; 19: 13-33.

[2] Wang MC, Gin J, Chiang CT. Analysis recurrent event data with informative censoring. J Am Stat Assoc 2001; 96: 1057-1065.

[3] Lim HJ, Liu J, Melzer-Lange M. Comparison of methods for analyzing recurrent events data: application to the emergency department visits of pediatric firearm victims. Accid Anal Prev 2007; 39: 290-299.

[4] Huang X, Liu L. A joint frailty model for survival and gap times between recurrent events. Biometrics 2007; 63: 389-397.

[5] Amorim LD, Cai J, Zeng D, Barreto ML. Regression splines in the time-dependent coefficient rates

model for recurrent event data. Stat Med 2008; 27: 5890-5906.

[6] Wang MC, Chiang CT. Non-parametric methods for recurrent event data with informative and non-informative censorings. Stat Med 2002; 21: 445-456.

[7] King TM, Beaty TH, Liang KY. Comparison of methods for survival analysis of dependent data. Genet Epidemiol 1996; 13: 139-158.

[8] Vandebosch A, Goetghebeur E, Damme LV. Structural accelerated failure time models for the effects of observed exposures on repeated events in a clinical trial. Stat Med 2005; 24: 1029-1046.

[9] Wintrebert CM, Putter H, Zwinderman AH, Van Houwelingen JC. Centre-effect on survival after bone marrow transplantation: Application of time-dependent frailty models. Biomet J 2004; 46: 512-525.

[10] Box-Steffensmeier JM, De Boef S. Repeated events survival models: the conditional frailty model. Stat Med 2006; 25: 3518-3533.

[11] Olesen AV, Parner ET. Correcting for selection using frailty models. Stat Med 2006; 25: 1672-1684.

[12] Liu D, Kalbfleisch JD, Schaubel DE. A positive stable frailty model for clustered failure time data with covariate-dependent frailty. Biometrics 2011; 67: 8-17.

[13] McGilchrist CA, Yau KK. Survival analysis with time dependent frailty using a longitudinal model. Aust N Z J Stat 1996; 38: 53-60.

[14] Yau KK, McGilchrist CA. ML and REML estimation in survival analysis with time dependent correlated frailty. Stat Med 1998; 17: 1201-1213.

[15] Manda SOM, Meyer R. Bayesian inference for recurrent events data using time-dependent frailty. Stat Med 2005; 24: 1263-1274.

[16] Lei L, Xuelin H. The use of Gaussian quadrature for estimation in frailty proportional hazards models. Stat Med 2008; 27: 2665-2683.

[17] Danesh F. Epilepsy disorders. Tehran: Iran university 1998 (Persian).

[18] Pillai J, Sperling M. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 14-22.

[19] Narayanan JT, Labar DR, Schaul N. Latency to first spike in the EEG of epilepsy patients. Seizure 2008; 17: 34-41.

[20] Ribai P, Tugendhaft P, Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. J Neurol 2006; 253: 328-332.

[21] Zhang Y, Bromfield E, Hurwitz S. Comparison of outcome of video EEG monitoring between patients with epileptic seizure and those with psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav 2009; 15: 303-307.

[22] Eisenman L, Attarian H, Fessler A. Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. Epilepsia 2005; 46: 664-668.

[23] Losey T, Uber-Zak L. Time to first interictal epileptiform discharge in extended recording EEGs. Clin Neurophys 2008; 25: 357-360.

[24] Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles A. Maximum likelihood estimation of limited and discrete dependent variable models with nested random effects. J Econom 2005; 128: 301-323.

[25] Lossius M, Stavem K, Gjerstad L. Predictors for recurrence of epileptic seizures in a general epilepsy population. Seizure 1999; 8: 476-479.

[26] Ghacibeh G, Smith J, Roper S, Gilmore R, Eisenschenk S. Seizure recurrence following epilepsy surgery: is post-operative EEG helpful? Seizure 2009; 18: 193-196.

[27] Lim SH. Epidemiology and etiology of seizures and epilepsy in the elderly in Asia. Neurol Asia 2004; 9: 31-32.

[28] Bozorg A, Lacayo J, Benbadis S. The yield of routine outpatient electroencephalograms in the veteran population. J Clin Neurophysiol 2010; 27: 191-192.

[29] Phillips Jm, Teylor PJ. Theory and numerical analysis applications. 1, editor. Tehran Academic Publication Center; 1985 (Persian).

[30] Givens GH, Hoeting JA. Computational statistics. New jersy: Wiley; 2005.

Time-dependent frailty model to gap times between recurrent events with application to epilepsy data

Samaneh Hosseinzadeh (Ph.D)[*1], Soghrat Faghihzadeh (Ph.D)[2], Mehdi Rahgozar (Ph.D)[1], Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)[3], Seyed Sohrab Hashemi Fesharaki (M.D)[4] , Marzieh Gharakhani (M.D)[4]

1 – Dept. of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

2 – Dept. of Biological Statistics and Epidemiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

3 – Dept. of Biostatistics, School of Medicine, Tarbiat modares University, Tehran, Iran

4 – Dept. of Epilepsy, Pars Hospital, Tehran, Iran

(Received: 13 Jun 2015; Accepted: 21 Oct 2015)

***Introduction**:* In recurrent event a specific event occur repeatedly over time for a person. The frailty models take into account this correlation and provide efficient inferences. The frailties are assumed to be constant over time that it may be insufficient. Therefore time-varying frailty models are more realistic models. The aim of this study was to fit a time-dependent frailty model in the gap time between recurrent events.

***Materials and methods**:* In this study, a time-dependent frailty model was introduced in the gap time between recurrent events, that was a generalization of the Wintrebert (2004) model in cluster data (center-effect). The parameters were estimated by Gaussian quadrature method. The model was applied to epilepsy data.

***Results**:* The time-dependent frailty model fitted better in compare to shared frailty model. The observation time for IED on EEG in 56 patients (%73 male, %34 veteran status) with epilepsy was studied. Age and veteran status were the two risk factors in the gap time between IEDs. Variance of frailty was significant too.

***Conclusion**:* The result of time-dependent frailty model was reliable when there were unknown time-dependent factors in medical data and make changes on times of occurring recurrent events. The Gaussian quadrature was an applied method to fit a time-dependent frailty model. The programming for this method was comfortable; hence this method can cause time-dependent fraility models to be more practical in medical studies.

***Keywords**:* Time-Dependent Frailty, Recurrent Event, Gaussian Quadrature, Epilepsy

⁕ Corresponding author. Tel: +98 9124066921

sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir