

STATISTICAL METHOD FOR THE PURPOSE OF MEDICAL RESEARCH BASED ON INVOLVEMENT OF A PRIORI DATA INTERPRETATION OF RUNNING EXPERIMENTAL RESULTS

Tsvetoslav Antonov Georgiev, PhD student at the Medical University of Sofia, University Hospital "St. Ivan Rilski", tsetso@medfaculty.org

Anton Georgiev, Doctor of Science, Associate Professor at the Technical University of Varna, georgiev_an@tu-varna.bg

Abstract: The article analyzes the opportunities of combining homogeneous data derived from diversified sources of information. The emphasis in the analysis is placed on the possibility of applying parametric empirical Bayesian methods for the purposes of medical diagnostic tests for purposes of medical analysis of various diseases or in studies on the impact of new medical therapies, medications and drugs on the health of patients. The current method is based on the perception in the theory of Bayesian that it is possible to combine homogeneous data.

Keywords: reconciliation of uniform information with medical essence, pooling of uniform information from various sources, synchronizing of data of a medical nature.

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОД ЗА ЦЕЛИТЕ НА МЕДИЦИНСКИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ, ОСНОВАВАЩ СЕ НА ИЗПОЛЗВАНЕТО НА АПРИОРНИ ДАННИ ПРИ АНАЛИЗА НА ТЕКУЩИТЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ РЕЗУЛТАТИ

д-р Цветослав Антонов Георгиев, докторант в Медицински университет - София, Университетска МБАЛ "Св. Иван Рилски" tsetso@medfaculty.org

инж. Антон Славчев Георгиев, д.т.н., доц. в Технически университет - Варна, georgiev_an@tu-varna.bg

Абстракт: В статията е направен анализ на възможностите за съвместяване на еднородни данни, постъпващи от диверсифицирани източници на информация. Акцентът при анализа е поставен върху възможността за прилагане на параметричните емпирични Бейсовски методи за целите на медико-диагностичните изследвания, за нуждите на анализа на различни заболявания, както и при проучване въздействието на нови медикаменти върху здравословното състояние на пациенти.

Ключови думи: съвместяване на еднородна информация с медицински характер, обединяване на еднотипна медицинска информация от еднородни източници, синхронизиране на информация от медицинско естество.

Въведение

В медицинската практика изследването на въздействията на даден нов медикамент, на нов вид медицинска терапия или на нова методика за лечение, е с голяма продължителност и изисква включване на голям брой пациенти [1], [2], [3], [4]. В същото време нуждите на обществото, както и динамиката на пазара на лекарствени средства

налагат спешност при разработването, тестване и прилагане на нови лечебни средства и медицински практики. В тази връзка времето се явява недостъпен лукс и за производителите на нови лекарствени средства и за специалистите въвеждащи иновации в медицинската практика. Решаването на проблема, наложен от тези две противоположни реалности, е пряко обвързано в търсенето на методи за съчетаване на „сродна“ налична информация за аналогични медикаменти (сходни по състав или въздействие) с актуалната информация за въздействието на новоразработвания медикамент. Разбира се, поради високо отговорната функция на лекарствените средства [5], методите обединяващи априорната с конкретната нова емпирична информация, за добиване на апостериорна информация, трябва да дават достатъчно надеждни и изключително прецизни и коректни резултати.

В настоящата статия са представени и анализирани точно такива методи. Методите се основават на приложението на условните вероятности при моделирането на процеса на обединяване на наличните априорни данни, получени от провеждани до момента клинични изпитвания, и на актуалната информация за конкретното, актуално клинично изпитване.

Същност на проблема

Едни от възможностите методи за обединяване на априорната информация, от проведени вече медицински изследвания, с актуалната емпирична информация, са непараметричните емпирични Бейсовски методи [6]. Тази група методи се основават на използването на теорията на Фергюсън [7], [8], [9] и процесите на Дирхале [10]. Базирайки се на изискванията формулирани от Фергюсън, именити статистици като Сусарла и Ван Райзен [11] доразвиват непараметричното Бейсовско оценяване на еднотипни данни.

Важен за практическото приложение на тези методи е частният случай, когато всички параметри на цензурирането се подчиняват на един и същ закон за разпределение. В този случай всички получени от изследването резултати [12], се базират на апроксимацията на априорната еталонна величина Φ , характеризираща данните за предшестващите цензурирани изпитания (α_1, T_1) , (α_2, T_2) , ..., (α_{N-1}, T_{N-1}) , където $T_i = \min\{T, T_{Ц}\}$, T са данни за информационния параметър, касаещ конкретното медицинско изследване, а $T_{Ц}$ са данни за цензурирането на информационния параметър. В зависимост от въздействието върху пакета от данни, параметърът α приема булеви изражения на своята стойност, т.е.

$$\alpha_i = \begin{cases} 1 & \text{ако липсва цензуриране} \\ 0 & \text{ако данните са били обект на цензуриране} \end{cases}$$

Стойността на оценявания параметър се определя с помощта на резултатите от N -тия пакет данни (α_N, T_N) , при отчитане на споменатата апроксимация на априорната еталонна величина Φ , в качеството на компонента на априорния процес на Дирхале [13]. В случая, когато данните за цензурирането имат еднакво разпределение, а информационния параметър - различно, за оценяването на $\hat{R}^*(t)$ се приема, че показателят за значимост на априорната информация $\beta = \Phi([0, \infty))$ е предварително известен или априорно зададен. Известно е [12], че:

$$\hat{\Phi}([t, \infty)) = \frac{N^+(t)}{N-I} \prod_{i=1}^{N-1} \left(\frac{N^+(T_j) + c + I}{N^+(T_j) + c} \right)^{J[\alpha_i=0, t \geq T_j]}, \quad (1)$$

при което, апостериорната Бейсовска оценка на информационния параметър е:

$$\hat{R}^*(t) = \frac{1}{\beta+1} \left\{ J[t < T_N] + \hat{\Phi}([t, \infty)) + J[\alpha_N = 0, t \geq T_N] \right\} \frac{\hat{\Phi}([t, \infty))}{\hat{\Phi}([T_N, \infty))}, \quad (2)$$

където:

c е коефициент, регулиращ плавността на оценяването (тя е с положителен знак и често нейната стойност е 1);

$N^+(t)$ - брой на отделните мониторинги в множествата от T_1 до T_{N-1} , предшестващи актуалното емпирично изследване, т.е данните, предхождащи момента на стартиране актуалното емпирично изследване t ;

$J[A]$ - индикатор на събитието A ($J=1$ - ако е настъпило събитието A ; $J=0$ - ако не е настъпило събитието A).

Обобщената накратко тук група на непараметричните емпирични Бейсовски методи има един общ недостатък - не дава възможност за коректно оценяване на точността на определената стойност на $\hat{R}^*(t)$. Освен това получаването на интервална оценка за изследвания информационен параметър е или практически невъзможно, или (ако е възможно) е съпроводено с много допускания и апроксимации, което понижава достоверността на получения резултат [14], [15], [16]. Невъзможността за коректна оценка на точността на получените резултати прави неподходящи непараметричните емпирични Бейсовски методи за приложение при обработването на резултатите от медицинските изследвания. Това е основателна причина поради която считаме, че вниманието на изследователите, занимаващи се с медицински изследвания, трябва да се съсредоточи само и единствено върху възможността за приложение на параметричните емпирични Бейсовски методи.

Бейсовска оценка при параметрични емпирични методи.

За целите на параметричното Бейсовско оценяване се приема, че оценяваният параметър се описва чрез функция на разпределението $F(t; \theta)$. Приема се също, че са известни резултатите от N на брой серии от изпитвания $T^{(1)} \div T^{(N)}$, с обем съответно $n_1 \div n_N$. Векторът $T^{(i)}$ обединява вектора на емпиричната информация от съответния пакет данни $T^{*(i)}$ и на вектора на цензуриране $T_{\square}^{(i)}$. Последните два вектора са с обем съответно d_i и k_i , като сумата от обемите им определя обема на вектора $T^{(i)}$, т.е. $n_i = d_i + k_i$.

Емпиричната Бейсовска оценка на оценяваните параметри на наличните медицински данни, трябва да се установи за извадката $T^{(N)}$, като се вземат под внимание резултатите от изпитванията, направени за предходните $N-1$ серии.

Задължителна съставна част на всяка процедура за параметрично Бейсовско оценяване по цензурирана извадка, е съставянето на релевантна функция на правдоподобие. В общия случай, при данни без цензуриране, функцията на правдоподобие се моделира чрез израза:

$$l(\theta|T) = \prod_{j=1}^n f(T_j; \theta). \quad (3)$$

Налични са данни, съдържащи емпирична информация за въздействие на лечението на n пациента. При изследването на всеки j -ти пациент може да е натрупана еднопараметрична информация (например за въздействието на определен медикамент, или за ефекта от прилагането на дадена терапия и т.н.) или да е събрана двупараметрична информация (например с втори параметър време). Възможно е да е натрупана и трипараметрична информация: за въздействието на лечението, за момента на отчитането на резултата от лечението и за параметрите на цензуриране на получените резултати. Да допуснем, че е налична двупараметрична информация от типа: момент, в който е

отчетено въздействието (или не е отчетено желаното въздействие)¹ на даден медикамент (терапия) T_j^* и данни за цензурирането $T_{цj}$, ($j=1 \div n$). В общия случай при липса на цензуриране, моментите в които е отчетено въздействието на медикамента (на терапията) T_j^* , са взаимно независими, равномерно разпределени случайни величини, с функция на разпределението $F(t; \theta)$ [13]. Извадката $T=(T_1, T_2, \dots, T_n)$, съответстваща на общия план на изпитване, има вида:

$$T=(T_{j_1}^*, T_{j_2}^*, \dots, T_{j_d}^*, T_{цi_1}, T_{цi_2}, T_{цi_3}, \dots, T_{цi_k}), \quad d+k=n \quad (4)$$

където $J=(j_1, j_2, \dots, j_d)$ е множество, съдържащо номерата на пациентите, при които е установен очаквания ефект от лечението, а множеството $I=(i_1, i_2, \dots, i_k)$ съдържа номерата на пациентите, чиито данни за лечението са били цензурирани.

За целите на параметричното Бейсовско оценяване, цялото множество от стойности $T=(T_1^*, T_2^*, \dots, T_n^*, T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn})$ се моделира с помощта на случаен вектор. Функцията на разпределение на множеството от разглежданите случайни стойности има условно разпределение $T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn}$, като условието е, че ненаблюдаваните стойности на моментите, в които е установено (не е установено) желаното въздействие на медикамента (на терапията), отговарят на условието $T_{i_1}^* > T_{цi_1}, T_{i_2}^* > T_{цi_2}, \dots, T_{i_k}^* > T_{цi_k}$, а събраните данни за въздействието отговарят на условието $T_{j_1}^* \leq T_{цj_1}, T_{j_2}^* \leq T_{цj_2}, \dots, T_{j_d}^* \leq T_{цj_d}$. Условното разпределение $T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn}$, не зависи от параметъра θ и може да зависи единствено от стойностите $T_{j_1}^*, T_{j_2}^*, \dots, T_{j_d}^*$. Ако съществува съвместна плътност на разпределение за стойностите $T_{цi}$, то за условната плътност на разпределението е в сила съотношение от типа:

$$P(T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn} | T_1^*, T_2^*, \dots, T_n^*) = P(T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn} | T_{j_1}^*, T_{j_2}^*, \dots, T_{j_d}^*), \quad (5)$$

където:

$$\begin{aligned} T_{j_1}^* &\leq T_{цi} \\ \forall j &\in J \\ T_{i_1}^* &> T_{цi} \\ \forall i &\in I. \end{aligned} \quad (6)$$

План за събиране, натрупване и обработване на емпирична информация с цензуриране, за който е изпълнено съотношението (5), в специализираната литература се нарича план с неинформативно цензуриране. Трябва да се отбележи, че съотношението (5) е изпълнено, ако съвкупността от данни $T_1^*, T_2^*, \dots, T_n^*$ и съвкупността от данни за цензурирането $T_{ц1}, T_{ц2}, T_{ц3}, \dots, T_{цn}$ са взаимно независими пакети от данни, т.е. когато стойността на T_j^* е независима величина и по отношение на j и по отношение на всички стойности $T_{цi}$ ($i, j=1 \div n$). Това допускане е напълно коректно при изследване на въздействието от лечението, тъй като получените данни могат да се представят чрез булев модел – лечението е повлияло положително и е констатирано, че състоянието на пациента се е подобрило, или лечението не е повлияло и не е констатирана промяна в състоянието на пациента². Необходимо е само да се отбележи кое от двете събития е настъпило. Получената по този начин извадка ще има вида $T=(T_1, T_2, \dots, T_n)$, където

¹ Вероятностните методи са достатъчно гъвкави и позволяват да се отчетат и оценяват както данни за желаното въздействие от изследваното лечение (медикамент, терапия и т.н.), така и данни за липса на ефект от изследваното лечение.

² С достатъчно висока степен на доверие се приема, че влошаването на състоянието на пациента, вследствие на приложеното лечение е практически невъзможно събитие, поради възприетия постулат за безопасност на медикамента /лечението/, гарантирано от предходните изследвания на прилагания метод /медикамент/ за лечение, проведени преди прилагането му върху реални пациенти. Все пак, ако е необходимо, методът позволява да бъдат обработени и данни (ако такива са налични) за влошаване на състоянието на пациента, вследствие на приложеното лечение.

$T_j = \min\{T_j^*, T_{uj}\}$. Събитието $T_j = T_j^*$ ($T_j = T_{uj}$) отразява настъпването на събитието „положително повлияване на лечението“.

Фиксирането на функцията на правдоподобие изисква предварително уточняване на съвместната плътност на получените данни

$$P(T) = P(T_{j_1}^*, T_{j_2}^*, \dots, T_{j_d}^*, T_{u_{i_1}}, T_{u_{i_2}}, T_{u_{i_3}}, \dots, T_{u_{i_k}}) = \int_{T_{j_1}^*}^{\infty} dT_{j_1} \int_{T_{j_2}^*}^{\infty} dT_{j_2} \int_{T_{j_3}^*}^{\infty} dT_{j_3} \dots \int_{T_{j_d}^*}^{\infty} dT_{j_d} \cdot \int_{T_{u_{i_1}}}^{\infty} dT_{u_{i_1}}^* \int_{T_{u_{i_2}}}^{\infty} dT_{u_{i_2}}^* \int_{T_{u_{i_3}}}^{\infty} dT_{u_{i_3}}^* \dots \int_{T_{u_{i_k}}}^{\infty} dT_{u_{i_k}}^* \cdot \prod_{l=1}^n f(T_l^*; \theta) P(T_{u_1}, T_{u_2}, T_{u_3}, \dots, T_{u_n} | T_1^*, T_2^*, T_{32}^*, \dots, T_n^*). \quad (7)$$

След интегриране по $T_{i_1}^*, T_{i_2}^*, T_{i_3}^*, \dots, T_{i_k}^*$ и прилагане на съотношението (5) се достига до израза

$$P(T|\theta) = \prod_{m=1}^d f(T_{j_m}^*; \theta) \prod_{l=1}^k [1 - F(T_{u_{i_l}}; \theta)] c(T), \quad (8)$$

където параметърът

$$c(T) = \int_{T_{j_1}^*}^{\infty} dT_{u_{j_1}} \int_{T_{j_2}^*}^{\infty} dT_{u_{j_2}} \int_{T_{j_3}^*}^{\infty} dT_{u_{j_3}} \dots \int_{T_{j_d}^*}^{\infty} dT_{u_{j_d}} P(T_{u_1}, T_{u_2}, \dots, T_{u_n} | T_{j_1}^*, T_{j_2}^*, \dots, T_{j_d}^*), \quad (9)$$

не зависи от параметъра θ и се определя само на базата на експериментално получените данни от клиничното изследване.

За целите на статистическото оценяване на експерименталните резултати от провежданото медицинско изследване, изразът (8) може да се представи в по-приложим за практиката вид. Това може да се постигне като се вземе под внимание или функцията на интензивността μ с която настъпва събитието „лечението е повлияло положително на състоянието на пациента“, или функцията на интензивността λ с която настъпва събитието „лечението не е подобрило състоянието на пациента“. За илюстрация на идеята ще бъде даден пример, базиращ се на функцията на интензивността λ

$$\lambda(t, \theta) = \frac{f(t; \theta)}{1 - F(t; \theta)}, \quad (10)$$

представена чрез интегралната функция на интензивността λ (т.е. чрез функцията на ресурса A):

$$A(t; \theta) = \int_0^t \lambda(x; \theta) dx = \int_0^t \chi(t-x) \lambda(x; \theta) dx \quad (11)$$

където:

$$\chi(A) = \begin{cases} 0 & \text{при } A < 0; \\ 1 & \text{при } A \geq 0. \end{cases} \quad (12)$$

В конкретния случай може за се приложи основният постулат в класическата теория на вероятностите, отнасящ се за пълна група несъвместими (взаимно изключващи се) случайни събития:

$$R(t; 0) = 1 - F(t; 0) = \exp\left[-\int_0^t \lambda(x; \theta) dx\right], \quad (13)$$

което дава основание, за интегралната функция на интензивността да се запише изразът:

$$\Lambda(t; \theta) = -\ln[1 - F(t; \theta)]. \quad (14)$$

С помощта на съотношенията (10) и (14), изразът (8) се преобразува до вида:

$$P(T|\theta) = c(T) \prod_{j \in J} \lambda(T_j^*; \theta) \exp \left\{ - \left[\sum_{j \in J} \Lambda(T_j^*; \theta) + \sum_{i \in I} \Lambda(T_{u_i}; \theta) \right] \right\}. \quad (15)$$

Прилагайки израза (11), записваме:

$$\begin{aligned} \sum_{j \in J} \Lambda(T_j^*; \theta) + \sum_{i \in I} \Lambda(T_{u_i}; \theta) &= \int_0^{\infty} N(t) \lambda(t; \theta) dt = \\ &= \int_0^{\infty} \left[\sum_{j \in J} \chi(t - T_j^*) + \sum_{i \in I} \chi(t - T_{u_i}) \right] \lambda(t; \theta) dt, \end{aligned} \quad (16)$$

където $N(t)$ е брой пациенти, изследвани в момент t .

Ако за израз (15) се приложи последното изведено съотношение (16), записът ще се опрости до вида:

$$P(T; \theta) = \prod_{j \in J} \lambda(T_j^*; \theta) \exp \left[- \int_0^{\infty} N(t) \lambda(t; \theta) dt \right] c(T). \quad (17)$$

В този си вид плътността на разпределението $P(T|\theta)$ е представена във функция от параметъра θ . Съгласно Теорията на Бейс, съществува функция на правдоподобие за план на изпитване с неинформативно цензуриране, съответстваща на цензурираните данни T (записани във вида 3.22). Като се използват обозначенията за масивите от данни $T^* = (T_1^*, T_2^*, T_3^*, \dots, T_d^*)$ и $T_{II} = (T_{II1}, T_{II2}, \dots, T_{IIk})$, получени за проведените $n = d + k$ независими изпитвания, функцията на правдоподобие може да бъде представена чрез един от трите израза:

$$l(\theta|T) = c(T) \prod_{j=1}^d f(T_j^*; \theta) \prod_{i=1}^k [1 - F(T_{u_i}; \theta)]; \quad (18)$$

$$l(\theta|T) = c(T) \prod_{j=1}^d \lambda(T_j^*; \theta) \exp \left[- \sum_{i=1}^n \Lambda(T_i; \theta) \right]; \quad (19)$$

$$l(\theta|T) = c(T) \prod_{j=1}^d \lambda(T_j^*; \theta) \exp \left[- \int_0^{\infty} N(t) \lambda(t; \theta) dt \right]. \quad (20)$$

Наличието на параметрична фамилия дава възможност чрез известните изрази в Бейсовската теория (4) и (5), да се конкретизира функцията на правдоподобие $l(\theta|T)$, за произволна извадка T . Така базирайки се на статистиката за априорната еталонна величина Φ , тази функция може да се представи във вида (21):

$$l(\theta|T) = K(T) l_0(\theta; \Phi). \quad (21)$$

Интересуващата ни статистическа оценка може да бъде получена, ако е известна апостериорната плътност на параметъра θ от резултатите, получени за N -тата серия от

медицински изследвания. Тогава, съгласно основните Бейсовски теореми, се достига до необходимата за практически приложения априорна плътност:

$$h(\theta|T^{(N)}) = h(\theta|\Phi^{(N)}) \sim h(\theta)l_0(\theta; \Phi^{(N)}). \quad (22)$$

В общия случай (ако априорната плътност $h(\theta)$ не е известна) се извършва апроксимиране, основаващо се на оценки $\hat{\theta}^{(1)}, \hat{\theta}^{(2)}, \hat{\theta}^{(3)}, \dots, \hat{\theta}^{(i)}$, всяка $\hat{\theta}^{(i)}$ от които е получена за съответната извадка $T^{(i)}$ (като $i=1 \div N$).

Заклучителни бележки

В съвременния свят на ускорени иновации, времето за получаване на точна, вярна и пълна информация за всички нововъведения и открития, има приоритетно значение. За новите методи, практики и медикаменти в медицината и фармацевцията, това важи с още по голяма сила. В настоящата статия е потърсено решение на дилемата „време за оценяване на ефекта от дадено лечение – точност и надеждност на получените резултати и релевантност на направените анализи”. За целта е използвано обстоятелството, че често при разработването на нови методи за лечение, на нови медицински практики или на нови лекарствени средства (или модификации на вече съществуващите такива), екипите провеждащи изследването, разполагат с необходимата им информация за провеждани преди това аналогични проучвания, изследвания, тестове или експерименти. Предложената в статията идея е детерминирана от факта, че голяма част от данните за тези априорни аналогични изследвания, са с идентичен генезис, били са натрупвани продължително време от различни, независими един от друг екипи, което на практика редуцира до минимум субективното влияние върху натрупаните научни резултати, факти и доказателства. Това гарантира високата степен на достоверност на събраната информация. Като прототипи на конкретното медицинско изследване могат да бъдат използвани емпирични данни от изследвания, притежаващи аналогично предназначение и характеристики и отличаващи се от него по някои специфични, второстепенни, маловажни и несъществени параметри, непроменящи характера и същността на актуалното емпирично изследване. За прототипи могат да послужат и изследвания от същия тип, но проведени по друг метод или базирани на различна технология за обработка на резултатите. Подходящи за използване са и данни от емпирични изследвания, напълно сходни по функция и цели, но проведени при различни условия на изпитване или обвързани с различна концепция.

Идеите представени в тази статия, са резултат от работата по докторантски проект 353/15.01.2015 (договор #22-Д/2015 г.), финансиран целево от държавния бюджет, чрез фонда за научни изследвания на Медицински университет - София.

References

- [1] Vladimira Boyadzhieva, Nikolai Stoiov, Tsvetoslav Georgiev, Guenka Petrova. How to treat patients with rheumatoid arthritis? Opportunities and benefits of the implementation of a pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis. January 2015.
- [2] Tsvetoslav Georgiev, M. Ivanova, R. Stoiov. Recent trends in the pathogenic mechanism of osteoarthritis, *Revmatologiya*. October 2013.
- [3] Tsvetoslav Georgiev, Rumen Stoilov, Vladimira Boyadzhieva, M. Ivanova. Hyaluronic acid - Historical data, classification, mechanism of action and recommendations. January 2014.

- [4] Tsvetoslav Georgiev, Rumen Stoilov, M. Ivanova. Biomarkers in osteoarthritis. January 2013.
- [5] <http://zdravbadi.com/>
- [6] Tsvetoslav A. Georgiev. A mathematical method for integration of information, which is similar in nature, for the purpose of medical research. Електронно списание „Компютърни науки и комуникации” т.5, №1, 2016г. с.51-59. ISSN:1314-7846
- [7] Thomas S. Ferguson. A Bayesian Analysis of Some Nonparametric Problems. The Annals of Statistics. Vol. 1, N. 2, 1973, 209-230. <https://projecteuclid.org/euclid.aos/1176342360>
- [8] Thomas S. Ferguson. Bayesian density estimation by mixtures of normal distributions. Resent advances in statistics, Academic press, Inc. 287-302. ISBN 0-12-589320-5. <https://www.math.ucla.edu/~tom/papers/densityestimation.pdf>
- [9] Thomas S. Ferguson. Prior distributions on spaces of probability measures. The Annals of Statistics. Vol. 2, N. 4, 1974, p. 615–629. <https://projecteuclid.org/euclid.aos/1176342752>
- [10] Ledermann W., E. Lloyd. Handbook of applicable mathematics: Vol. VI: STATISTICS, Part B. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore John Wiley & Sons Ltd, 1984.
- [11] Susarla V., Van Ryzin. Empirical Bayes procedures with censored data. Adaptive statistical procedures and related topics, 219-234, Institute of Mathematical Statistics, Hayward, CA, 1986. <http://projecteuclid.org/euclid.lnms/1215540301>
- [12] Tsvetoslav Georgiev, Anton Georgiev, Nikolay Nikolov, Toncho Papanchev. Нови възможности за редуция на срока за добиване на достоверна и точна информация за целите на медицинските изследвания. Научен Форум „Иновации и Бизнес” 14-15.10.2016, ТУ-Варна.
- [13] Ledermann W., E. Lloyd. Handbook of applicable mathematics: Vol. VI: STATISTICS, Part A. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore John Wiley & Sons Ltd, 1984.
- [14] Huda A. Rasheed, Zainab N. Khalifa. Bayes Estimators For The Maxwell Distribution Under Quadratic Loss Function, Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 10 (18) December 2016, pp. 223-232, ISSN:1991-8178. Available from: https://www.researchgate.net/publication/313557759_Bayesian_Approach_of_One_Parameter_Maxwell_Distribution_under_Two_Different_Loss_Functions.
- [15] Huda A. Rasheed, Raghda Aref. Bayesian inference for Parameter and Reliability function of Inverse Rayleigh Distribution Under Modified Squared Error Loss Function. Australian Journal of Basic and Applied Sciences, November 2016, 10 (16) pp. 241-248, ISSN:1991-8178 Available from: https://www.researchgate.net/publication/311536455_Bayesian_inference_for_Parameter_and_Reliability_function_of_Inverse_Rayleigh_Distribution_Under_Modified_Squared_Error_Loss_Function.
- [16] Huda A. Rasheed, Raghda Aref. Bayesian Approach in Estimation of Scale Parameter of Inverse Rayleigh distribution. Mathematics and Statistics Journal, 2 (1): pp. 8-13, January 2016. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301340625_Bayesian_Approach_in_Estimation_of_Scale_Parameter_of_Inverse_Rayleigh_Distribution