



ANOVA – analýza rozptylu

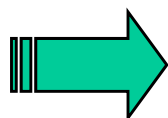
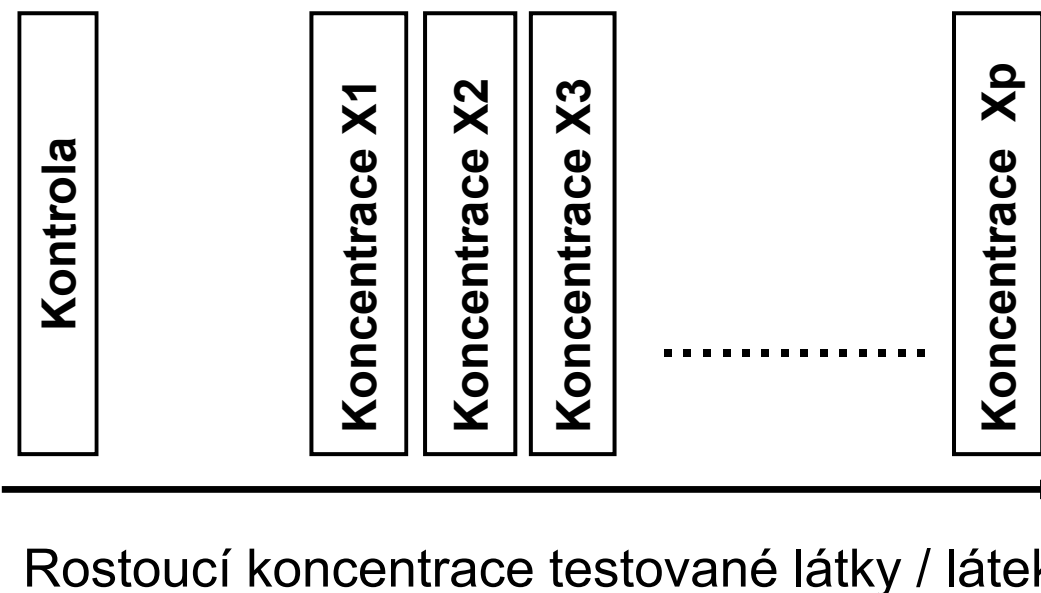




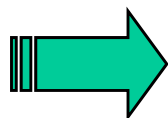
Analýza rozptylu - ANOVA

2

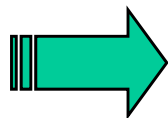
Základní technika
sloužící
k posouzení rozdílů
mezi více úrovněmi
pokusného zásahu



Celkově významné změny v reakci biologického systému



Vzájemné rozdíly účinku jednotlivých dávek



Rozdíly účinku dávek od kontroly

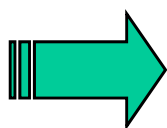
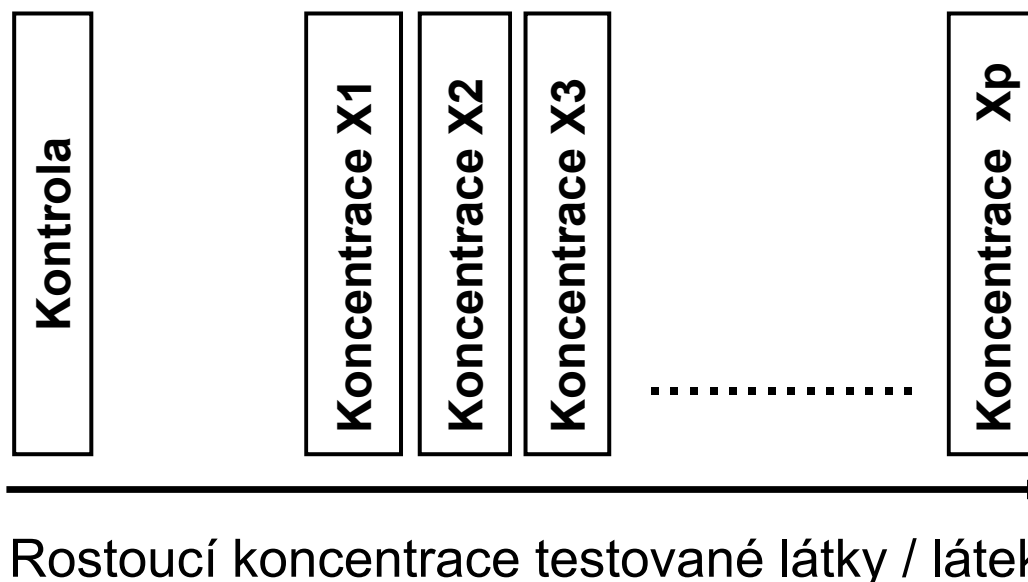




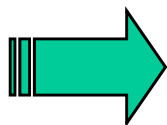
Analýza rozptylu - ANOVA

3

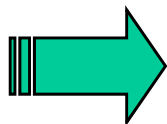
Významné kroky
analýzy, vedoucí k
efektivnímu srovnání
variant



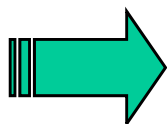
Splnění předpokladů analýzy
Transformace dat



Relevantnost kontroly
(vliv vlastní aplikace látek)



Vhodnost modelu ANOVA pro účely testu



Vlastní srovnání variant
Minimalizace chyb při ověřování hypotéz





Analýza rozptylu - ANOVA

4

***SPLNĚNÍ PŘEDPOKLADŮ ANOVA JE NEZBYTNOU PODMÍNKOU
POUŽITÍ TÉTO TECHNIKY***

ANOVA
= parametrická
analýza dat

1. Předpoklad nezávislosti
opakování experimentu

2. Homogenita
rozptylu v rámci
pokusných variant

3. Normalita rozložení
v rámci pokusných
variant

ALTERNATIVOU JSOU NEPARAMETRICKÉ METODY





Předpoklady analýzy rozptylu jsou nezbytné pro dosažení síly testu

• **Symetrické rozložení hodnot a normalita odchylek** od hodnoceného modelu ANOVA. Velkou část dat lze adekvátně normalizovat použitím logaritmické transformace. Předpoklad lognormální transformace může pochopitelně být teoreticky vyloučen u mnoha datových souborů obsahujících diskrétní parametry, kde je indikována vhodnost jiného typu transformace. U asymetricky rozložených a u diskrétních dat je nutné využít neparametrické alternativy analýzy rozptylu.

• **Homogenita rozptylu** je nutným předpokladem pro smysluplnost vzájemných srovnání pokusných variant. U testů toxicity by splnění tohoto předpokladu mělo být ověřováno (Bartlettův test), neboť vážné rozdíly (až řádové) v jednotkách testovaného parametru mohou nastat v důsledku inhibice dávkami látky. Nehomogenita rozptylu je často ve vztahu k nenormalitě (asymetrii) dat a lze ji odstranit vhodnou normalizující transformací.

• **Statistická nezávislost reziduí** vyhodnocovaného modelu ANOVA. Pokud odhad a posouzení korelačních vztahů mezi pokusnými variantami není přímo předmětem výzkumu, lze jejich vliv na vyhodnocení odstranit znáhodněním dat v rámci pokusných variant - tedy změnou pořadí v náhodné. Rozsah vlivu těchto autokorelačních vztahů musí být ovšem primárně omezen správností experimentálního uspořádání.

• **Aditivita** jako předpoklad týkající se složitějších experimentálních uspořádání. Exaktní otestování aditivity více pokusných faktorů je procedura poměrně náročná na experimentální design vyvážený co do počtu opakování. Je rovněž obtížné testovat interakci na nestandardních datech, neboť případná transformace může změnit charakter odchylek původních dat od hodnoceného modelu ANOVA.





Omezení aplikace ANOVA lze řešit

• **Chybějící data.** Vážným problémem jsou chybějící údaje o celé skupině kombinací testovaných látek, například u faktoriálních pokusů, kdy je znemožněno hodnocení experimentu jako celku.

• **Různé počty opakování** Jde o typický jev pro experimentální datové soubory. Při různých počtech opakování v experimentálních variantách jsou testy ANOVA citlivější na nenormalitu dat. Pokud jsou počty opakování zcela odlišné (až na řádové rozdíly), je nutno použít neparametrické techniky nebo analýzu rozptylu nevyvážených pokusů.

• **Odlehlé hodnoty.** Ojedinelé odlehlé hodnoty musí být před parametrickou analýzou rozptylu vyloučeny.

• **Nedostatek nezávislosti mezi rezidui modelu.** Jde o závažný nedostatek, zkreslující výsledek F-testu. Velmi často je tato skutečnost důsledkem špatného provedení nebo naplánování experimentu.

• **Nehomogenita rozptylu.** Velmi častý nedostatek experimentálních dat, často související s nenormalitou rozložení nebo s odlehlými hodnotami.

• **Nenormalita dat.** I v tomto případě lze situaci upravit vyloučením odlehlých hodnot nebo normalizující transformací.

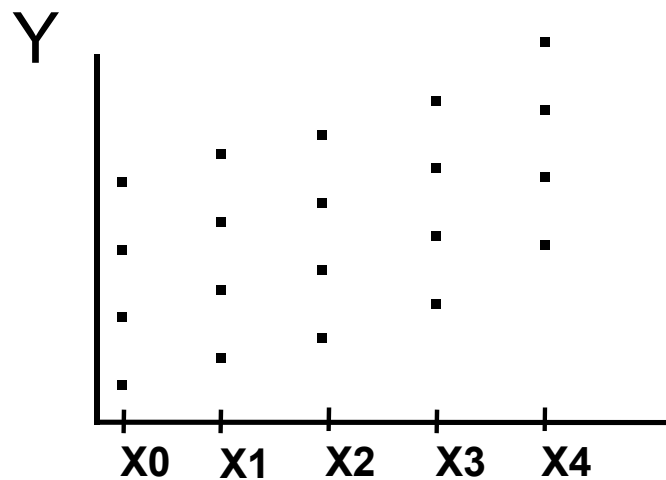
• **Neaditivita kombinovaného vlivu více pokusných zásahů.** Tuto situaci lze testovat jednak speciálními testy aditivity nebo přímo F testem kontrolujícím významnost vlivu interakce pokusných zásahů. Při významné interakci je nutné prozkoumat především její charakter ve vhodném experimentálním uspořádání.



Model I. Pevný model

	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4

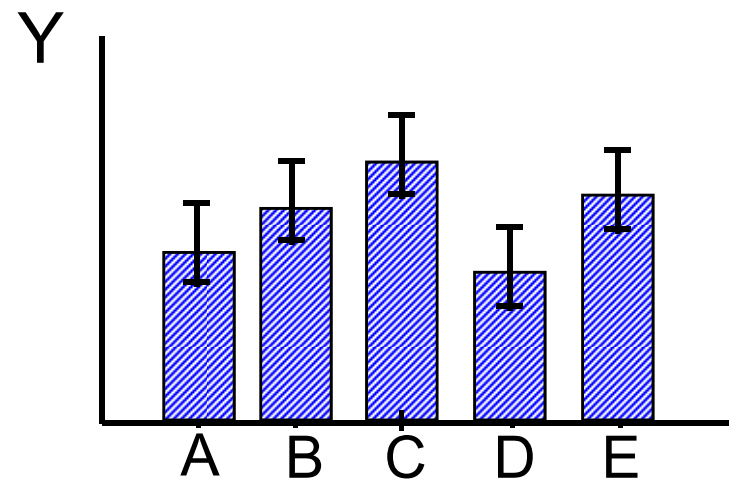
$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$



Model II. Náhodný model

	A	B	C	D	E

$$y_{ij} = \mu + A_i + \varepsilon_{ij}$$



ANOVA – základní výpočet

- Základním principem ANOVY je porovnání rozptylu připadajícího na:
 - Rozdělení dat do skupin (tzv. effect, variance between groups)
 - Variabilitu objektů uvnitř skupin (tzv. error, variance within groups), předpokládá se, že jde o náhodnou variabilitu (=error)

1. Variabilita mezi skupinami

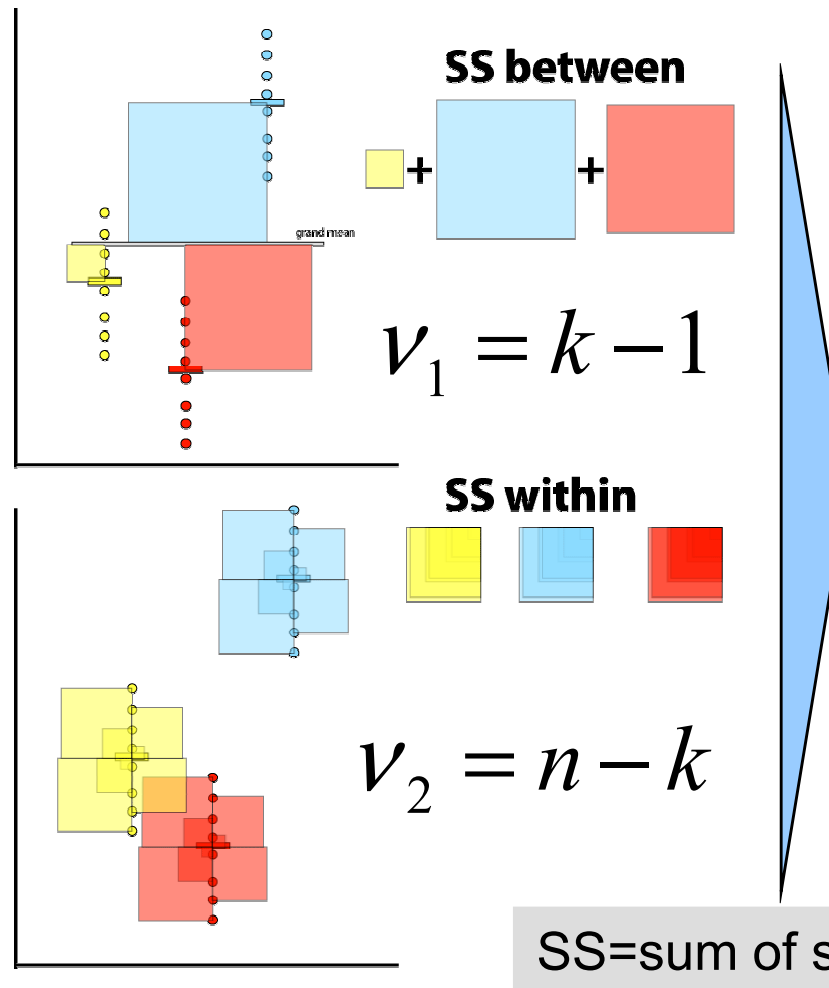
Rozptyl je počítán pro celkový průměr (tzv. grand mean) a průměry v jednotlivých skupinách dat

Stupně volnosti jsou odvozeny od počtu skupin (= počet skupin -1)

2. Variabilita uvnitř skupin

Rozptyl je počítán pro průměry jednotlivých skupin a objekty uvnitř příslušných, celková variabilita je pak sečtena pro všechny skupiny

Stupně volnosti jsou odvozeny od počtu hodnot (= počet hodnot - počet skupin)



$$F = \frac{\text{between_groups}}{\text{within_groups}}$$

Výsledný poměr (F) porovnáme s tabulkami F rozložení pro v_1 a v_2 stupňů volnosti

SS=sum of squares



Základním výstupem analýzy rozptylu je Tabulka ANOVA - frakcionace komponent rozptylu

Zdroj rozptylu	St. v.	SS	MS	F
Pok. zásah (mezi skupinami)	$a - 1$	SS_B	$SS_B / (a - 1)$	MS_B / MS_E
Uvnitř skupin	$N - a$	SS_E	$SS_E / (N - a)$	
Celkem	$N - 1$	SS_T		

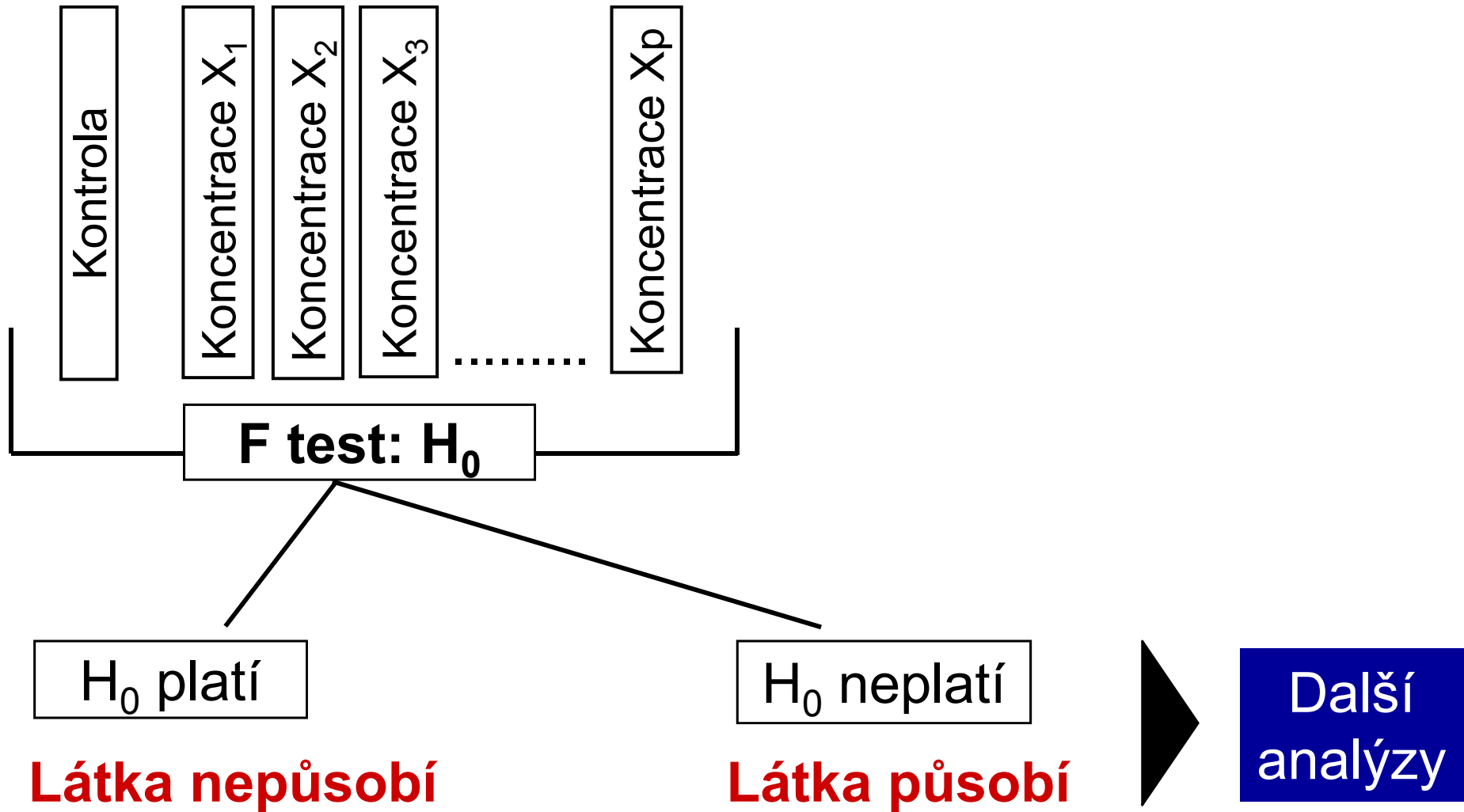
SS_B / SS_T  Kvantifikovaný podíl rozdílu mezi pokusnými zásahy na celkovém rozptylu

MS_B / MS_T  Statistická významnost rozdílu



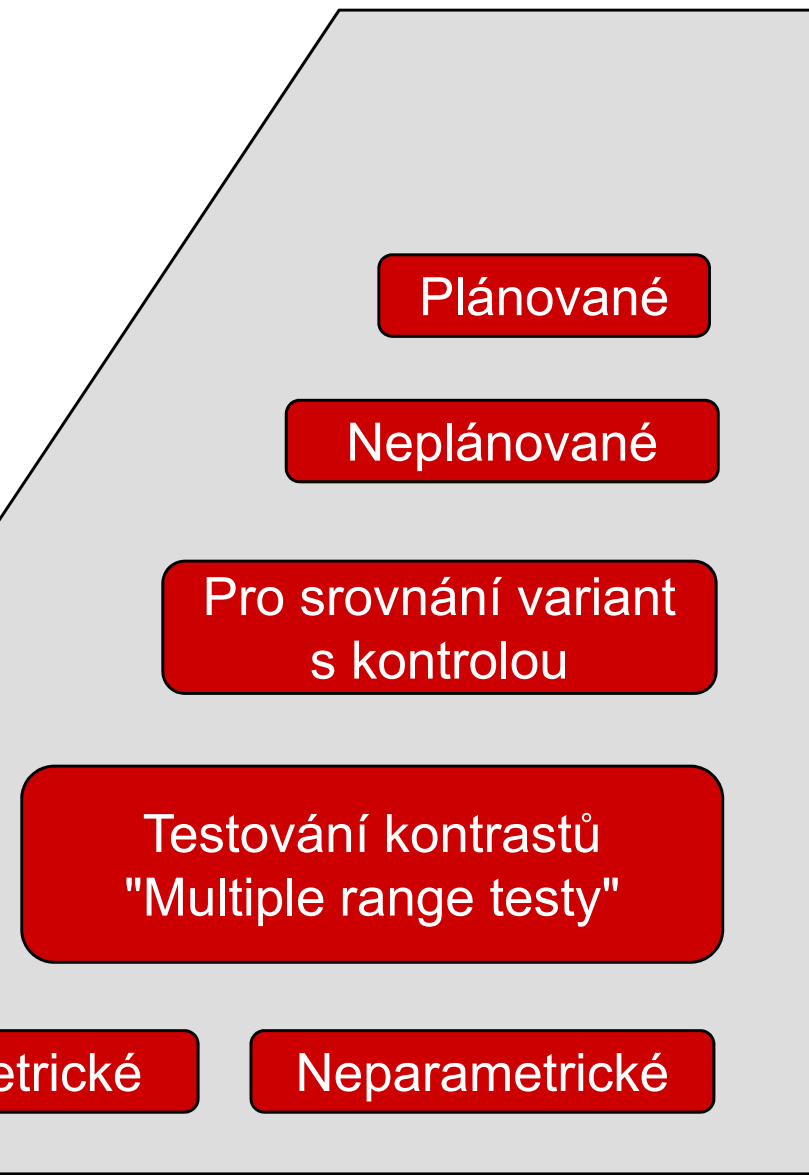
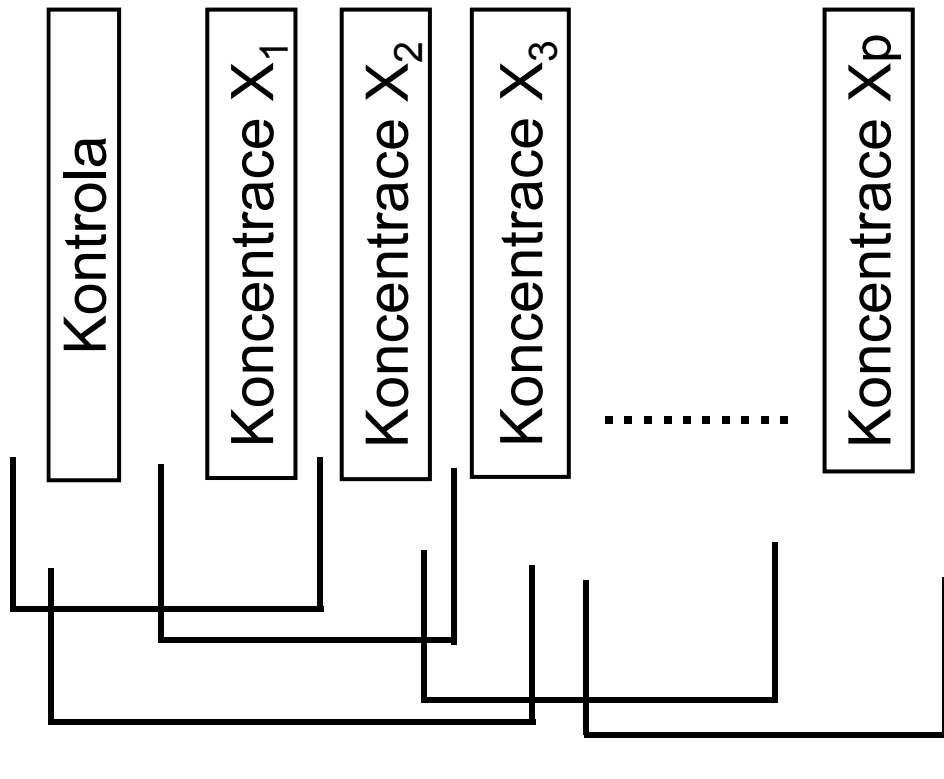
Analýza rozptylu - obecný F test

obecný F test
 $H_0: m_1 = m_2 = m_3 = \dots = m_p$



Analýza rozptylu - Testy kontrastů

ANOVA: H_0 zamítnuta
Testy kontrastů



Příklad: Anova - One way

12

Dávka rostlinného stimulantu (0, 4, 8, 12 mg/l)

$A = 4$; $n = 8$

I. ANOVA

Bartlett's test: $P = 0,9847$

K-S test: $P = 0,482 - 0,6525$ pro jednotlivé kategorie

Source	D. f.	SS	MS	F
Between Groups	3	305,8	101,9	8,56
Within Groups	28	322,2	11,9	
Total (corr.)	31	638,0		

II. Multiple Range Test

NKS -test

Level	Average	Homogenous Groups
0	34,8	x
4	41,4	x
12	41,8	x
8	52,6	x



Příklad: Anova - One way

13

I. Zásah: 4 klinická stadia virové choroby (napadá kr. buňky)

Sledovaná veličina: aktivita enzymu v těchto krevních buňkách

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

n = 3
MODEL = ?

	I	II	III	IV
	22,8	16,4	11,2	14,2
	19,4	17,8	18,2	10,1
	12,5	19,1	15,8	12,8
Σ	65,7	53,3	45,2	37,1
průměr	21,9	17,8	15,1	12,4

II.

Source	D.f.	MS	F	P
Between groups	3	49,6	8,39	0,0075
Within groups	8	5,9		
Total (corr.)	11	-		

III. Komponenta rozptylu:

$$\sigma_A^2 \sim S_A^2 = \frac{MS_A - MS_e}{n} = \frac{49,6 - 5,9}{3} = 14,57$$

$$S_A^2 = 2,5 \cdot S_e^2$$

IV.

$$\rho_I \sim r_I = \frac{S_A^2}{S_A^2 + S_e^2} = 0,7142$$



Srovnávání variant po celkovém testu ANOVA



Mnoho existujících algoritmů není vhodných pro konkrétní případ

Day and Quin
Ecological Monographs, 1989

Test	Využití	Poznámka
Dunnett Williams	Srovnání s kontrolou	Ex. i modifikace pro různá n.
ANOVA testy (F)	Orthogonální kontrasty	Plánovaná srovnání
Ryan Q test	Jednoduché kontrasty	Vyhodnocen jako nejlepší test

Testy pro jednoduché kontrasty

Scheffe	Tukey	LSD
Bonferroni	Dunn-Sidák	Kramer

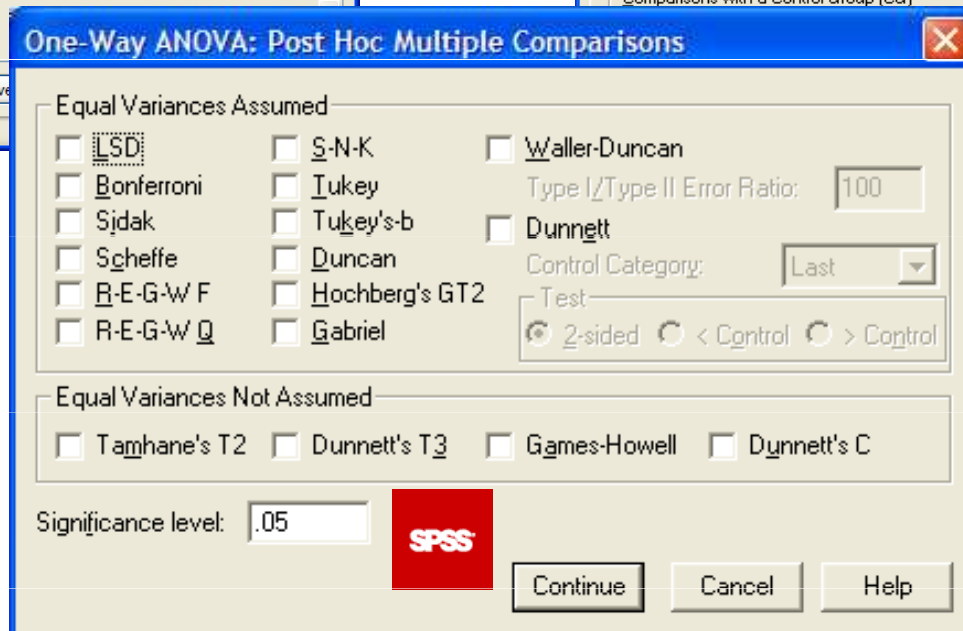
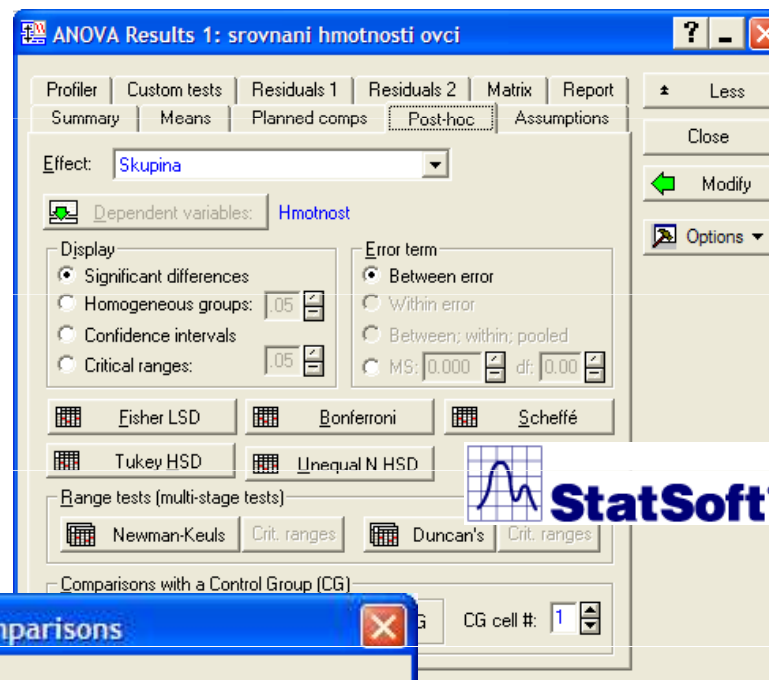
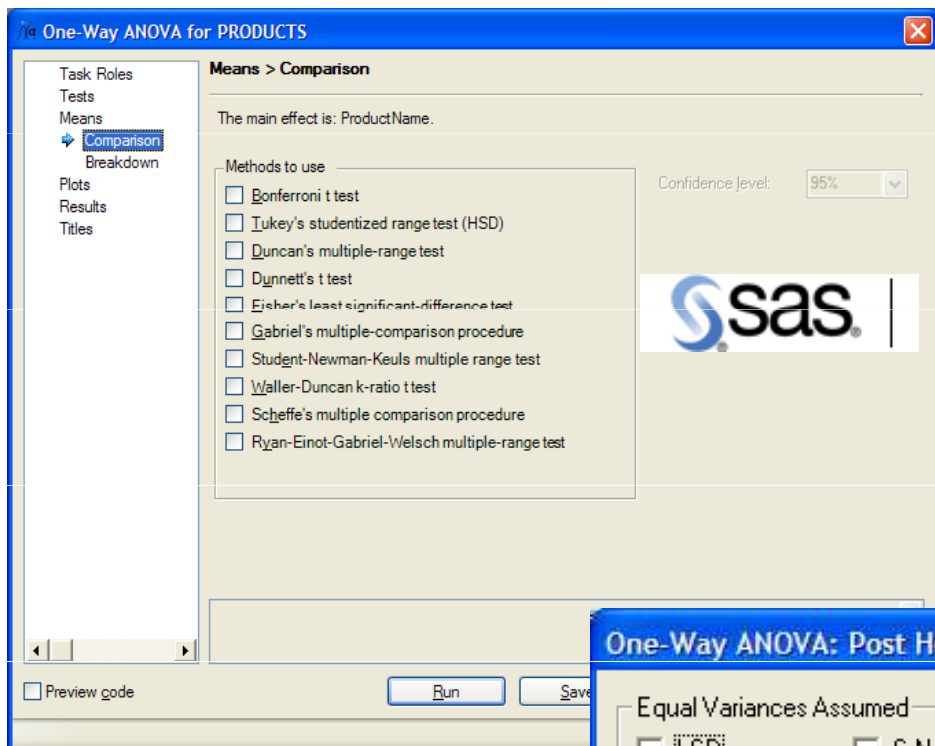
Testy nevhodné

Duncan	Student - Newmann-Keuls	Waller-Duncan k ratio
--------	-------------------------	-----------------------



Řada post-hoc testů v různých SW

15





Hypotetické příklady - Multiple Range Tests

	<u>Level</u>	<u>Homogenous Group</u>
15	1	x
18	2	xx
22	3	xx
26	4	x
38	5	x

	<u>Level</u>	<u>Homogenous Group</u>
15	1	x
22	2	x
24	3	xx
29	4	x
30	5	x

	<u>Level</u>	<u>Homogenous Group</u>
15	1	x
18	2	xx
22	3	x
29	4	x
36	5	x





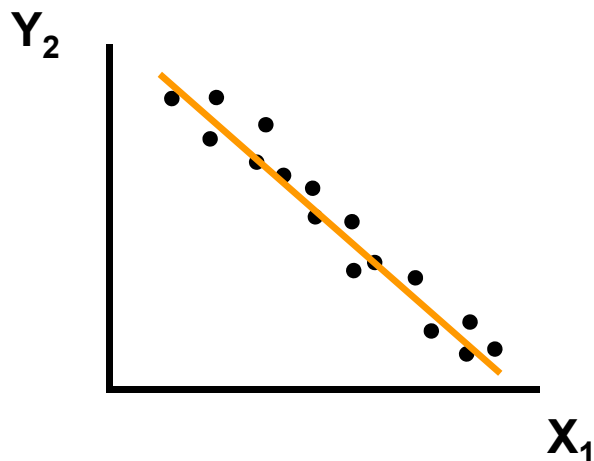
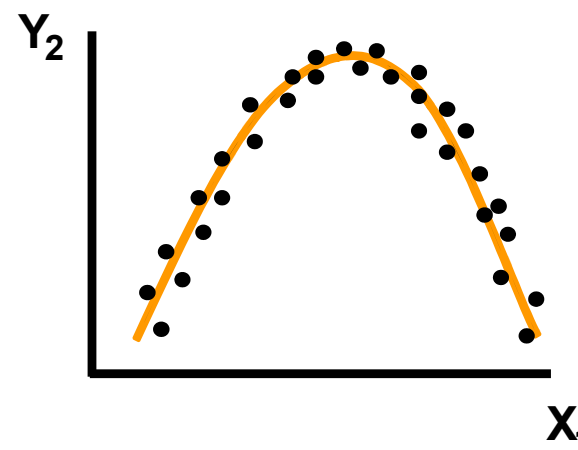
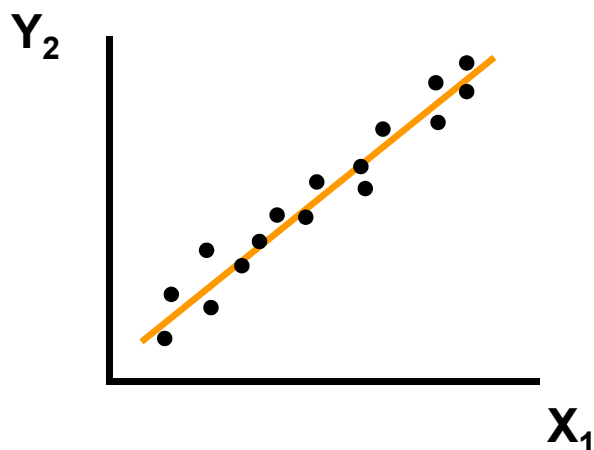
Korelace a regrese





Základy korelační analýzy - I.

Korelace - vztah (závislost) dvou znaků (parametrů)



$X_2 \backslash X_1$	ANO	NE
ANO	a	b
NE	c	d



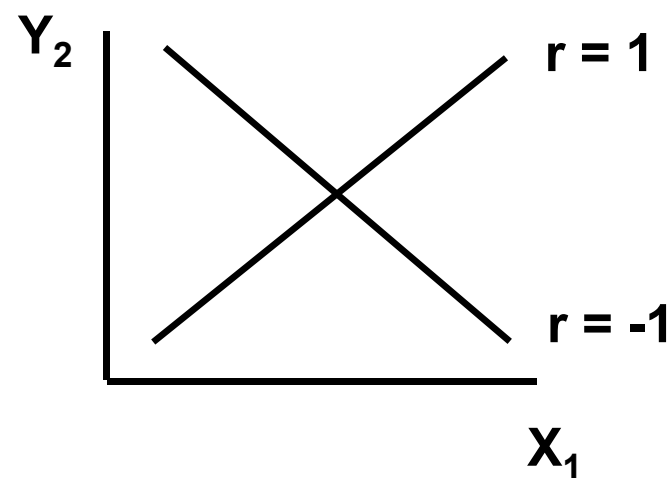
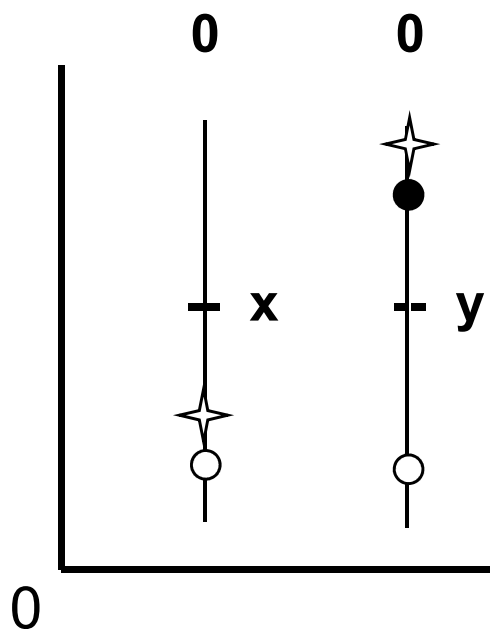


Parametrické míry korelace

Kovariance

$$\text{Cov}(x, y) = E(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$$

Pearsonův
koeficient korelace





Základy korelační analýzy - III.

P_i (zem)	10	14	15	32	40	20	16	50
P_i (rostl.)	19	22	26	41	35	32	25	40

$$I = 1, \dots, n; n = 8; v = 6$$

$$r = \frac{Cov(x, y)}{S_x \cdot S_y} = \frac{\sum x_i y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{\left[\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2 \right] \left[\sum y_i^2 - \frac{1}{n} (\sum y_i)^2 \right]}} = 0,7176$$

I. $H_0 : \rho = \phi : \alpha = 0,05$

tab : $r(v = 6) = 0,7076$

II. $H_0 : \rho = \phi$

$$t = \left[\frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \right] \cdot \sqrt{n - 2} \quad v = n - 2$$

$$\left. \begin{aligned} t &= \frac{0,7176}{0,6965} \cdot \sqrt{6} = 2,524 \\ \text{tab : } t_{0,975}^{(n-2)} &= 2,447 \end{aligned} \right\} \leq \dots$$



Základy korelační analýzy - IV.

Srovnání dvou korelačních koeficientů (r)

21

1. $n_1 = 1258$
 $r_1 = 0,682$

2. $n_2 = 462$
 $r_2 = 0,402$

Krevní tlak x koncentrace kysl. radikálů

$$Z_i = 1.1513 \cdot \log \frac{(1 + r_i)}{(1 - r_i)}$$

$$Z_1 = 0,833$$

$$Z_2 = 0,426$$

Test $H_0: \rho_1 = \rho_2 ; \alpha = 0,05$

$$Z = \frac{Z_1 - Z_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}} = \frac{0,407}{0,0545} = 7,461$$

tabulky : $Z_{0,975} = 1,96$

7,461 >> 1,96 => P << 0,01

Základy korelační analýzy - V.

Neparametrická korelace (r_s)

22

P_i v půdě	1	2	3	6	7	5	4	8
P_i v rostl.	1	2	4	8	6	5	3	7
d_i	0	0	1	2	-1	0	-1	-1

$$i = 1, \dots, n; \quad n = 8 \Rightarrow v = 6$$

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)} = 0,9048$$

$$\text{tab : } r_s(v = 6) = 0,89$$

Pacient č.	1	2	3	4	5	6	7
Lékař 1	4	1	6	5	3	2	7
Lékař 2	4	2	5	6	1	3	7
d_i	0	-1	1	-1	2	-1	0

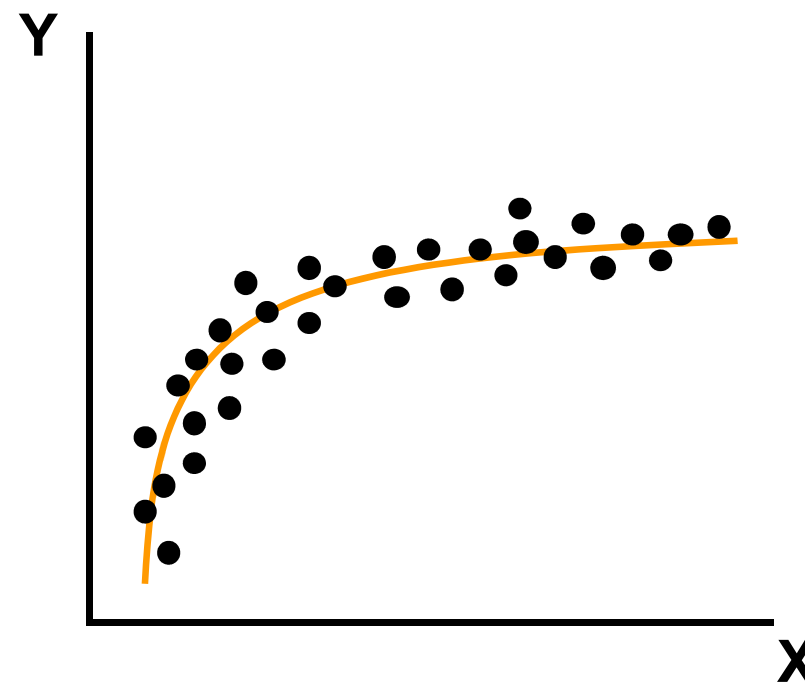
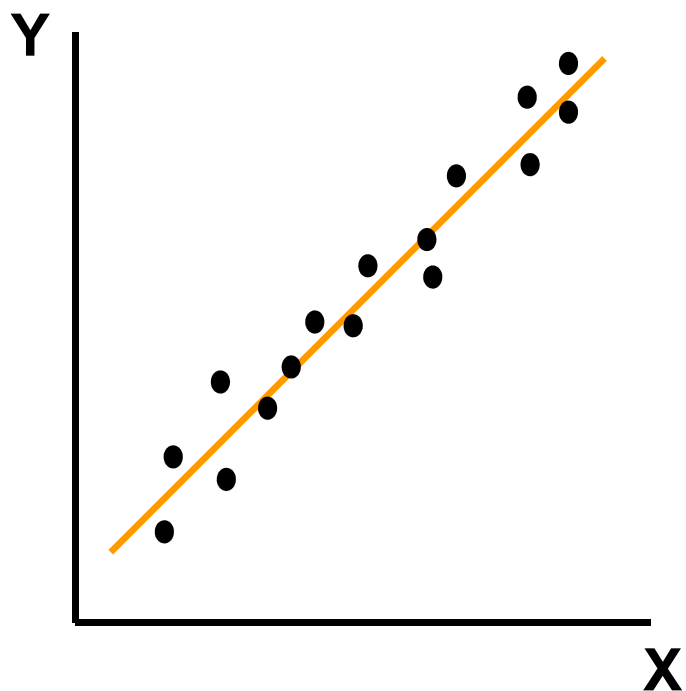
$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot 8}{7(49 - 1)} = 0,857$$

P = 0,358





Korelace v grafech I.



Vztahy velmi často implikují funkční vztah mezi Y a X.

$$Y = a + b \cdot X$$

$$Y = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3$$

$$Y = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2$$

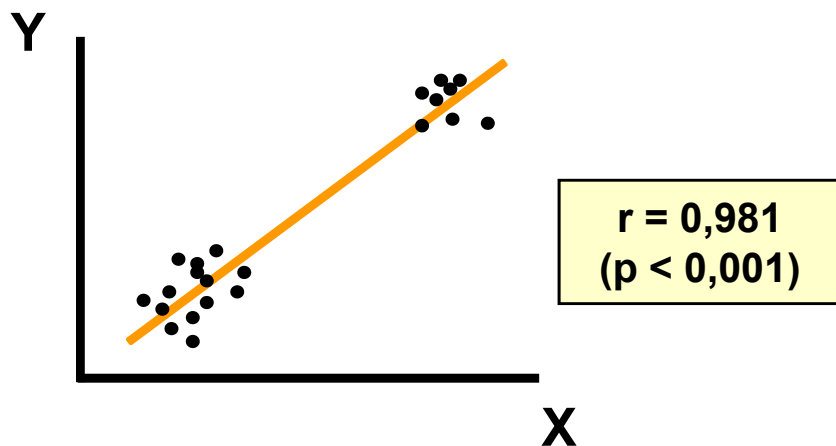
$$Y = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_1 \cdot X_2$$



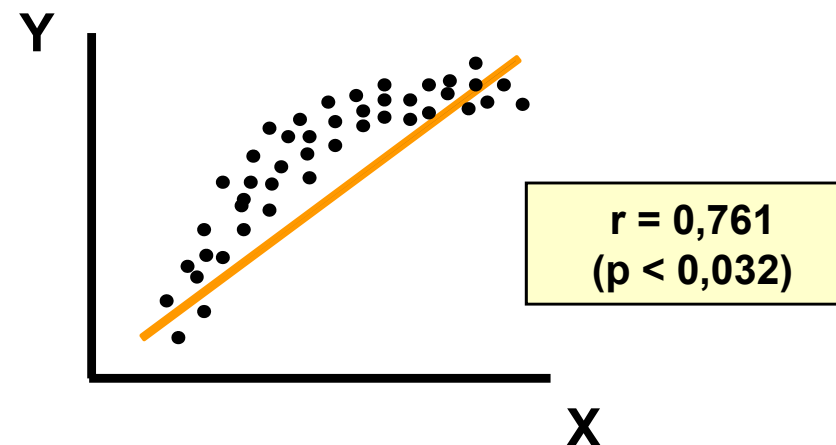


Korelace v grafech II.

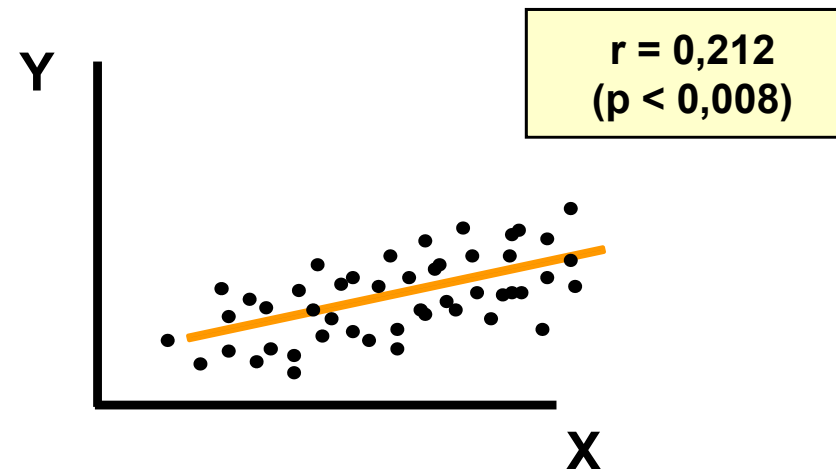
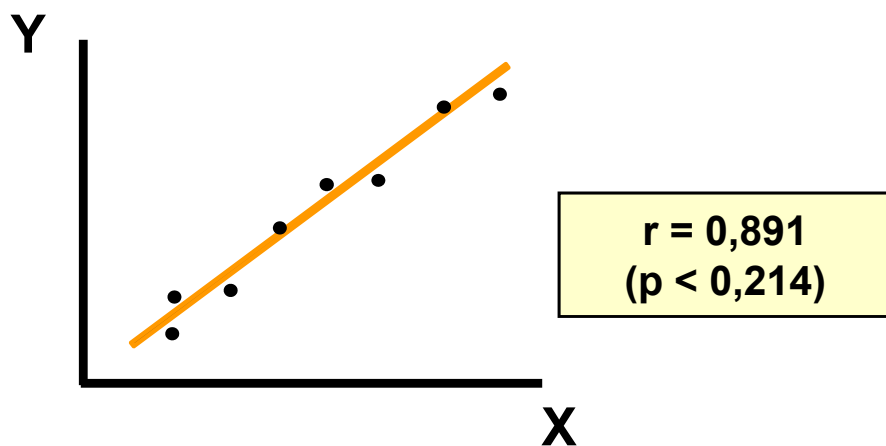
Problém rozložení hodnot



Problém typu modelu



Problém velikosti vzorku





Základy regresní analýzy

Regrese - funkční vztah dvou nebo více proměnných

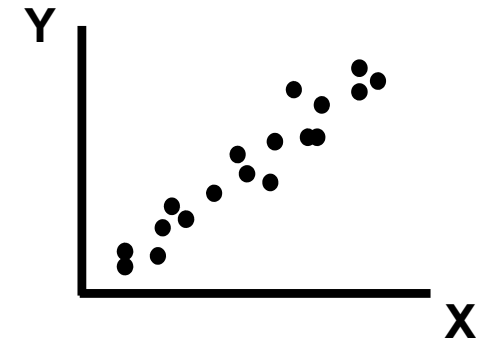
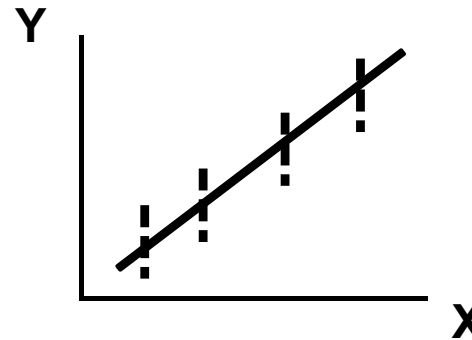
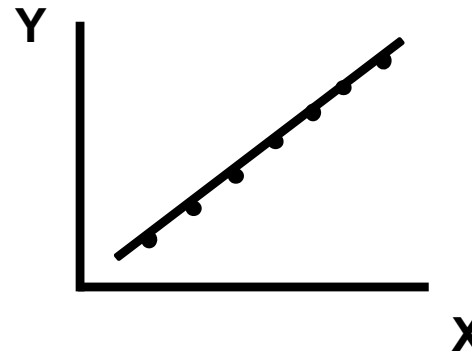
Jednorozměrná
 $y = f(x)$

Vícerozměrná
 $y = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_p)$

Vztah x, y

Deterministický

Regresní, stochastický



Pro každé x existuje pravděpodobnostní rozložení y



- I. **Y koncentrace antigenů**
X čas

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 \approx Y = \beta_0 + \beta_1 (\text{čas}) + \beta_2 (\text{čas})^2$$

$$\beta_0 : 0,014 \quad P = 0,328$$

$$\beta_1 : 0,182 \quad P = 0,000$$

$$\beta_2 : 0,089 \quad P = 0,001$$

- II. **Y koncentrace O₂ ve vodě**
X koncentrace org. C ve vodě

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$$

- III. $Y = \exp(a + b \cdot x)$ exponenciální

$$Y = a \cdot x^b \quad \text{..... multiplikativní}$$

$$\frac{1}{Y} = a + b \cdot x \quad \text{..... reciproční}$$



$$Y = a + b \cdot x + e \quad \approx \quad \alpha + \beta \cdot X + \varepsilon$$

y / $\alpha \approx a$ (intercept): $a = \bar{y} - b \cdot \bar{x}$

y — $\beta \cdot X \approx b \cdot x$ (sklon; slope)

y \ $\varepsilon \approx e$ - náhodná složka : $N(0; \sigma_e^2) = N(0; \sigma_{y \cdot x}^2)$

**Komponenty
tvořící y se
sčítají**

ε - náhodná složka modelu přímky = rezidua přímky

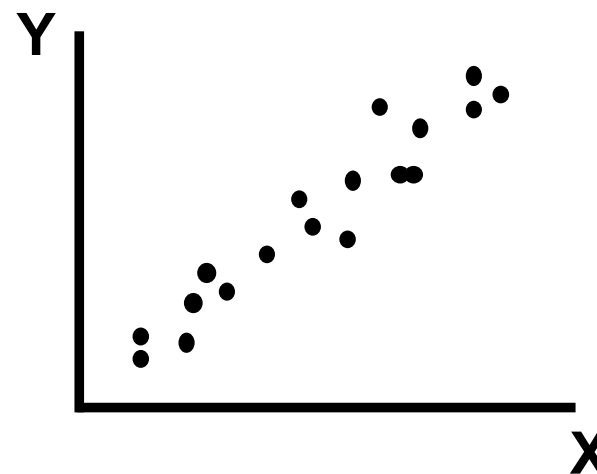
$$\sigma_e^2 \left(\sigma_{y \cdot x}^2 \right) \Rightarrow \text{rozptyl reziduí}$$





$$\begin{matrix} 1 \\ \vdots \\ n \end{matrix} \quad \mathbf{x} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$

$$\begin{matrix} 1 \\ \vdots \\ n \end{matrix} \quad \mathbf{y} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$



$$\begin{matrix} 1 \\ \vdots \\ n \end{matrix} \quad \hat{\mathbf{y}} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$

$$= a + b \cdot$$

$$\begin{matrix} \mathbf{x} \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$



$$\begin{matrix} \mathbf{y} \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$

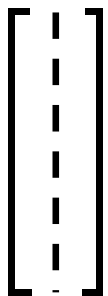
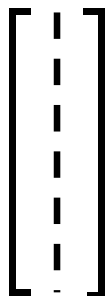
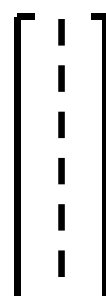
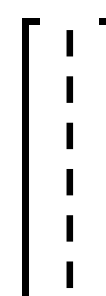
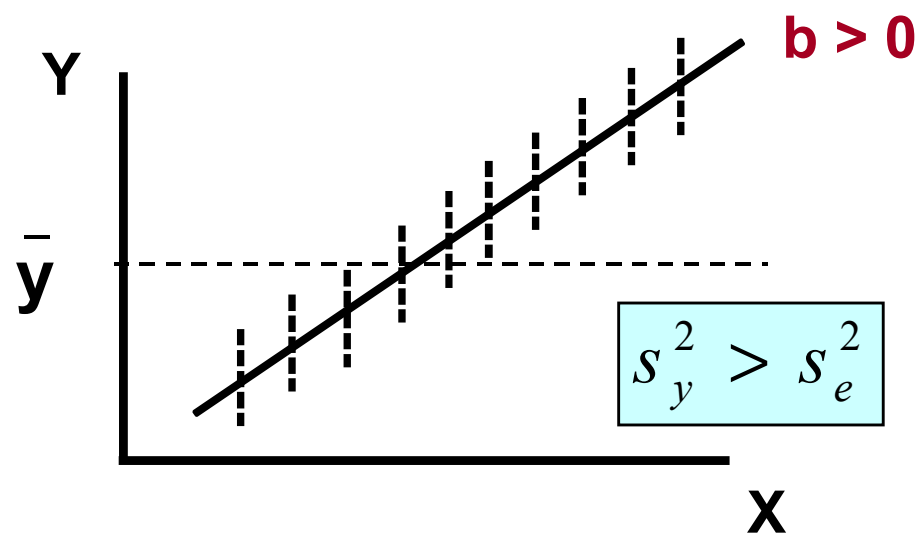
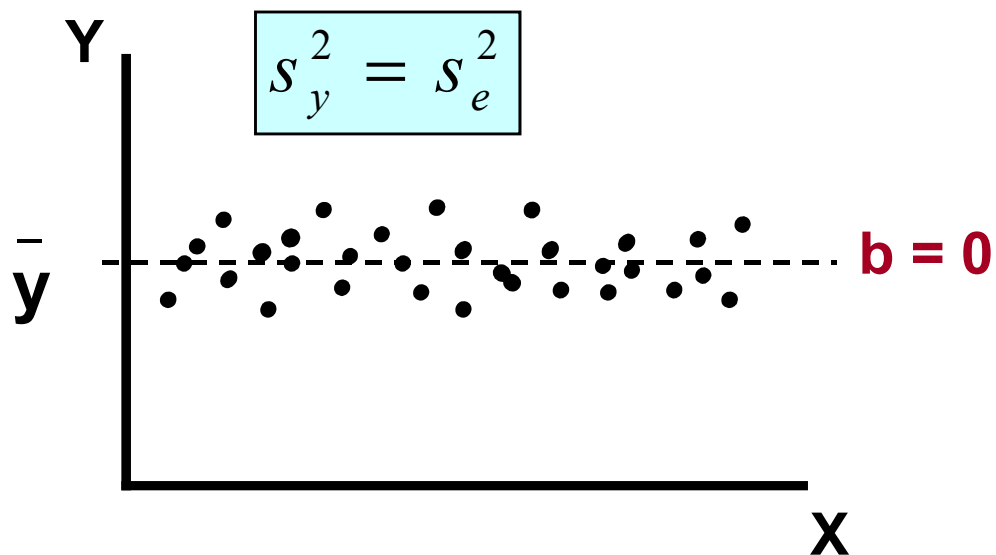
$$- \begin{matrix} \hat{\mathbf{y}} \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$

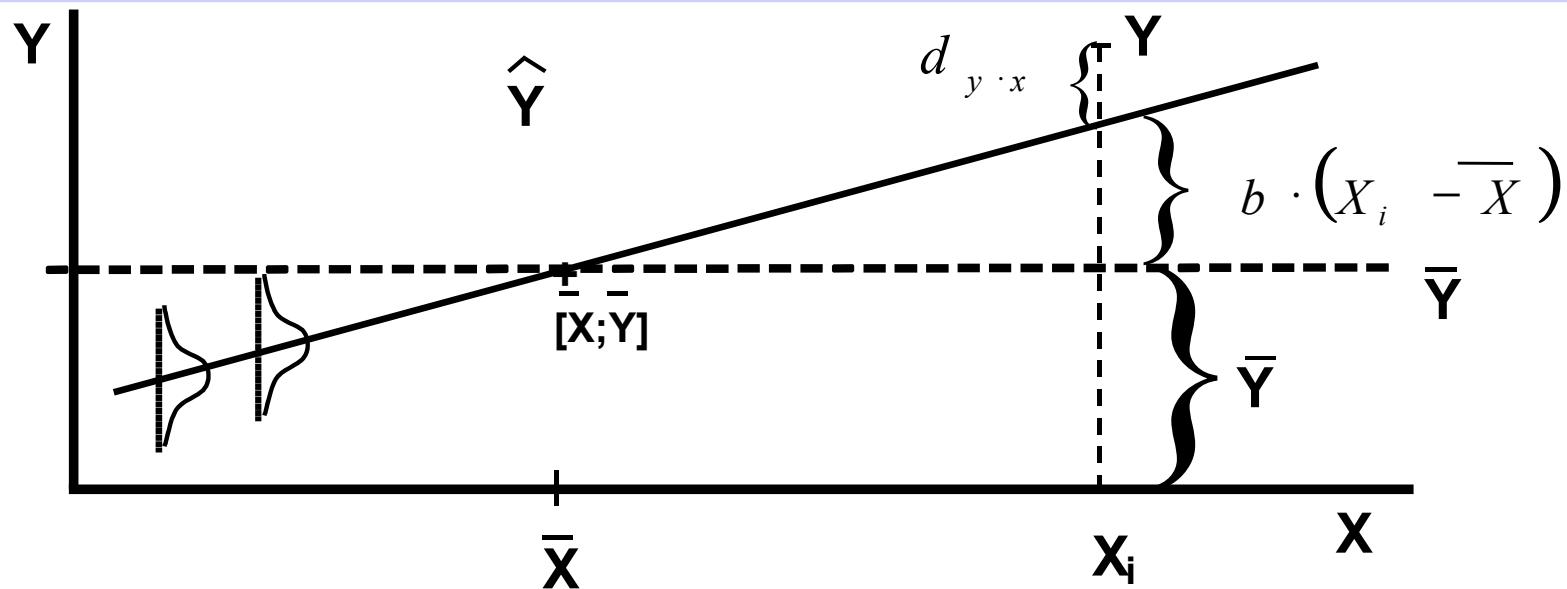
$$=$$

$$\begin{matrix} \mathbf{e} \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} \quad \begin{bmatrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}$$



Základní regresní analýzy: model přímky v datech

x \bar{x} **y** \bar{y} s_y^2 **y** \hat{y} **e** $\bar{e} = 0$ s_e^2 



$$d_{y \cdot x} = y - \hat{y} \quad \boxed{d_{y \cdot x} = y - \bar{y} - b(X_i - \bar{X})} \quad \hat{y} = \bar{y} + b(X_i - \bar{X})$$

Smysl proložení přímky
minimalizace odchylek

$$d_{y \cdot x}^2 \rightarrow \sum [y - \hat{\alpha} - \hat{\beta}(X_i - \bar{X})]$$

Metoda nejmenších čtverců

- 1) X: Pevná, nestochastická proměnná
- 2) Rozložení hodnot y pro každé x je normální
- 3) Rozložení hodnot y pro každé x má stejný rozptyl
- 4) Rezidua jsou navzájem nezávislá a mají normální rozložení: $N(0; \sigma_e^2)$



Odhady parametrů pro lineární regresi

31

I. $b \sim \beta : b = \frac{\sum (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \quad S_b^2 \sim \sigma_\beta^2 : \frac{1}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \cdot S_{y \cdot x}^2$

$S_{y \cdot x}^2 =$ mean squared deviation from regression

$S_{y \cdot x} =$ sample standard deviation from regression

$$S_{y \cdot x}^2 = \frac{\sum d_{y \cdot x}^2}{n-2} = \frac{\sum Y_i^2 - \frac{\sum Y_i^2}{n} - b^2 \cdot \sum (X_i - \bar{X})^2}{n-2}$$

II. $a \sim \alpha : a = \bar{Y} - b \cdot \bar{X} \quad S_a^2 \sim \sigma_\alpha^2 \quad S_\alpha^2 = \left[\frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{\sum X^2} \right] \cdot S_{y \cdot x}^2$
intercept

III. $\hat{Y} : \text{modelová hodnota}$

$$\hat{Y}_i = a - b \cdot X_i \quad S_{\hat{y}_i} = (S_{y \cdot x}) \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(X_i - \bar{X})^2}{\sum X^2}}$$





Smysl lineární regrese

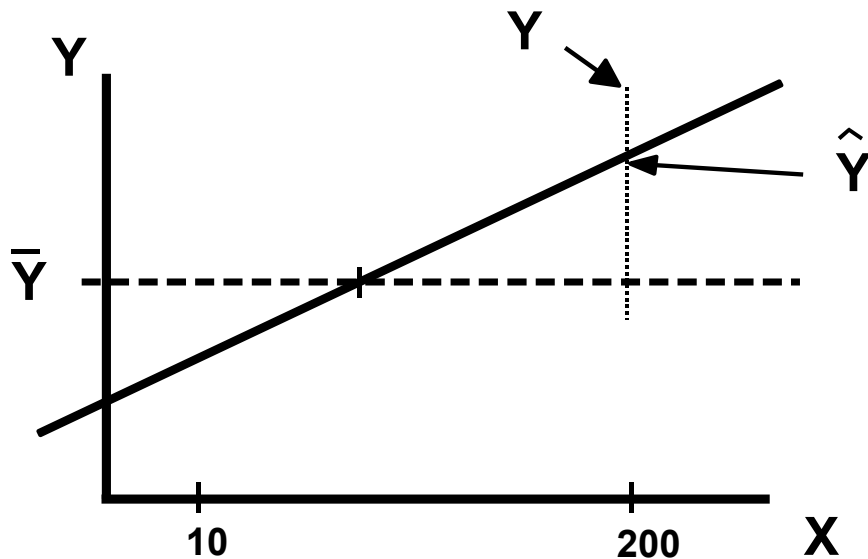
32

X: Množství spáleného odpadu (tuny)

Y: Koncentrace kovu ve vzduchu(ng/m³)

Platí: X = 0; 10; 100; 150; 200; 250; 300 tun

Model: Y = a + b · X



Výsledek: $\hat{Y} = 14 + 0,123 \cdot X$; $\hat{Y} \rightarrow \left[\frac{\text{ng kov}}{m^3} \right]$



Např. : Skutečná data pro X = 200 t:

$Y_i = 16; 25; 41; 28; 31; 20 \Rightarrow Y_i = 26.8$

Odhadnuto z modelu pro X = 200 t:

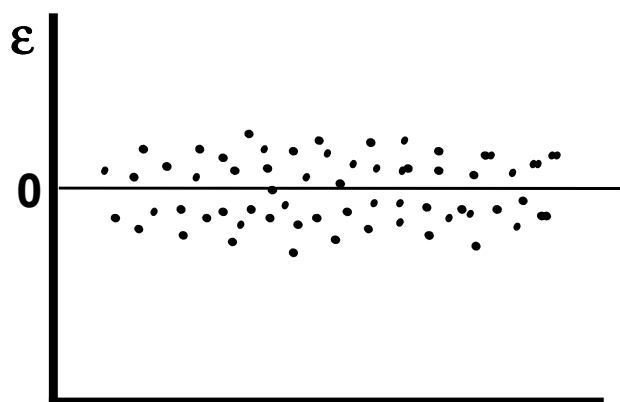
$\hat{Y} = 14 + 0,123 \cdot 200 = 38,6$

$$\left. \begin{aligned} \hat{Y} &= \bar{Y} + b \cdot (X - \bar{X}) \\ \hat{Y} &= a + b \cdot X \end{aligned} \right\} a = \bar{Y} - b \cdot \bar{X}$$

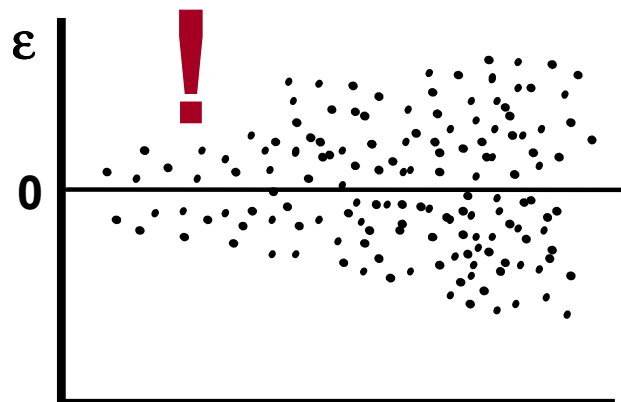




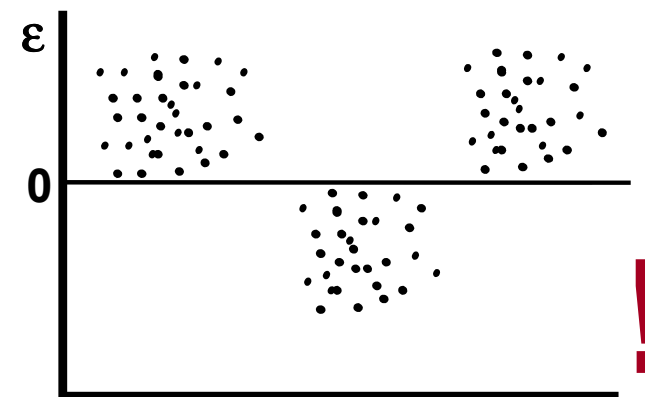
3) Grafy residuí modelů (příklady)



$y(i; x)$

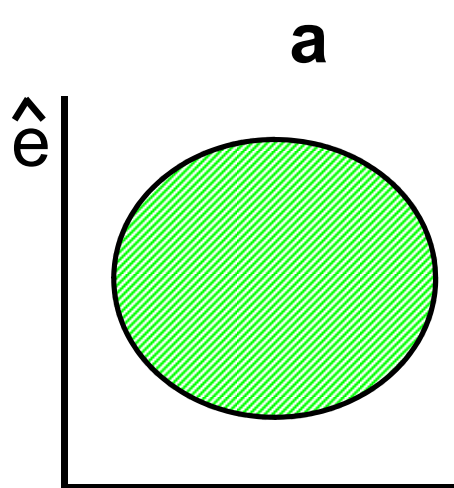


$y(i; x)$

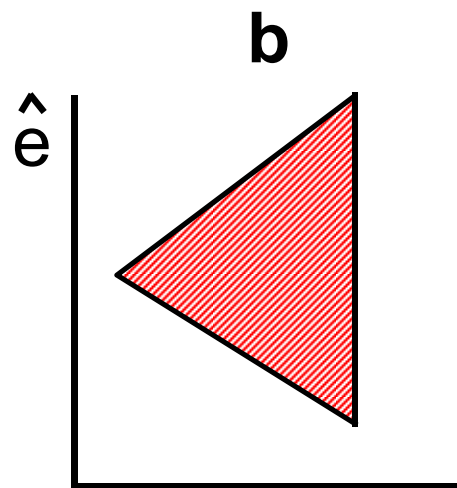


$y(i; x)$

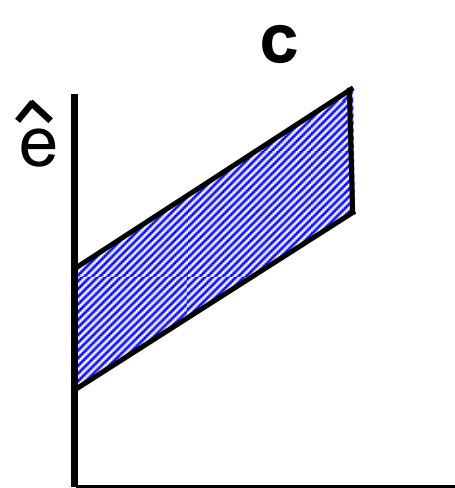
Obecné tvary residuí modelů (schéma)



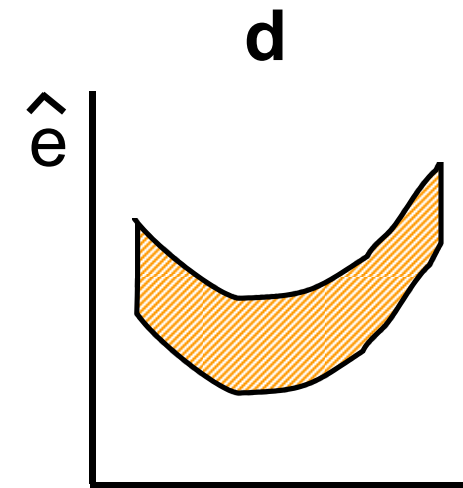
i, x_j, y



i, x_j, y



i, x_j, y



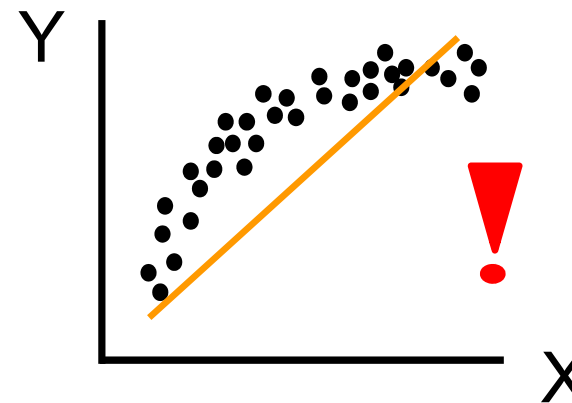
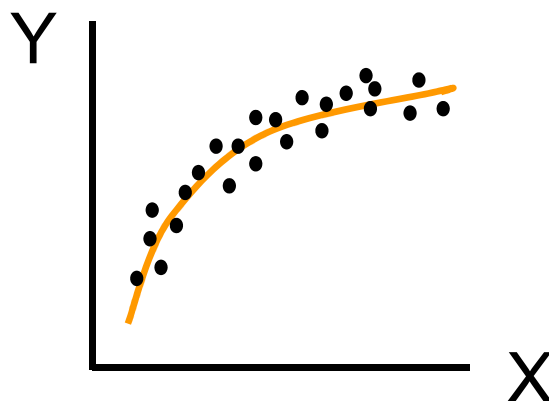
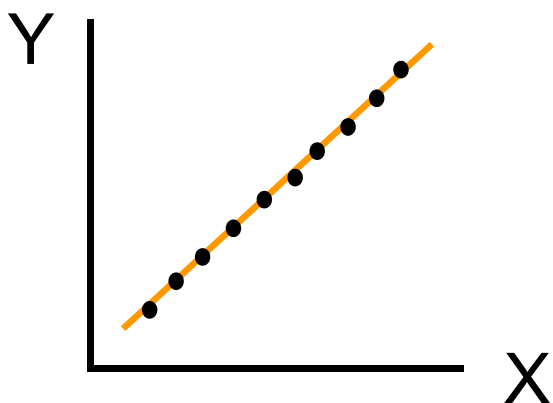
i, x_j, y



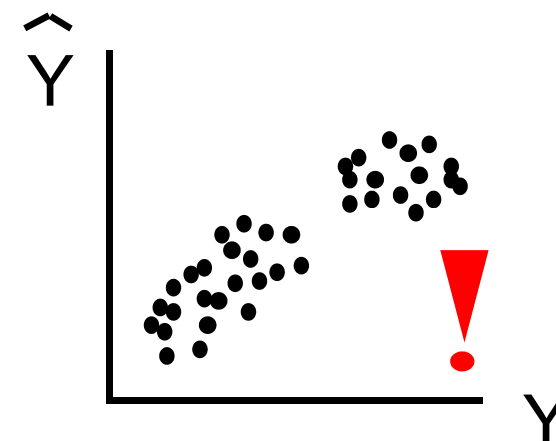
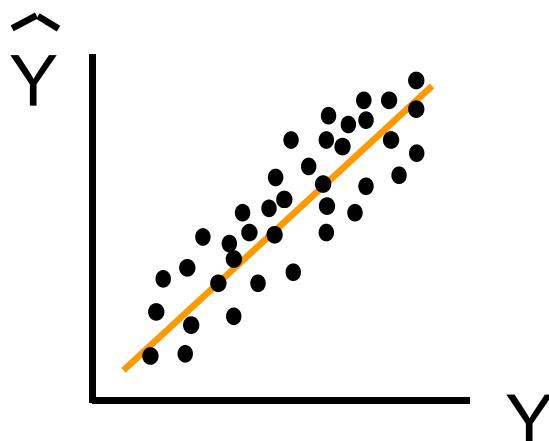
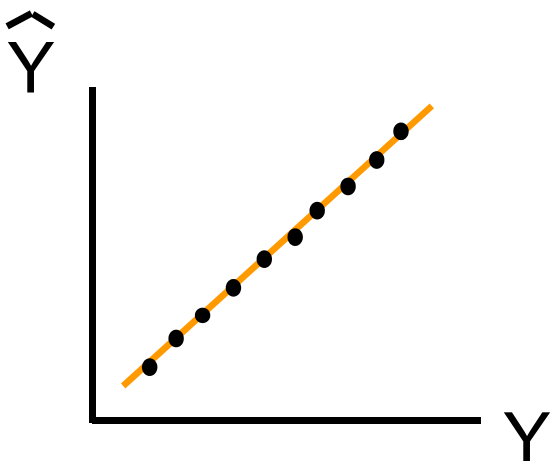


Regressní analýza v grafech

1) Y vs. X



2) Y vs. \hat{Y}





Lineární regrese - příklad

35

X: Koncentrace drogy: 0; 2; 6; 8; 10; 12; 15 mg/ml krve

Y: Koncentrace volných metabolitů

Pro každé X: 3 opakování Y

Model: $Y = a + b \cdot x$  $Y = 0,11 + 0,092 \cdot X$

$$t_{0,975}^{(v=19)} = 2,093$$

$$\text{I. } \left. \begin{array}{l} H_0 : \beta = 0; \alpha = 0,05 \\ b = 0,092; s_b = 0,023 \end{array} \right\} t = \frac{b}{S_b} = 4,00$$

$$\beta : b \pm t_{1-\alpha/2}^{(n-2)} \cdot S_b$$

P < 0,01

$$P(0,044 \leq \beta \leq 0,140) = 0,95$$

$$\text{II. } \left. \begin{array}{l} H_0 : \alpha = 0; \alpha = 0,05 \\ a = 0,11; s_a = 0,029 \end{array} \right\} t = \frac{a}{S_a} = 3,793$$

$$t_{0,975}^{(v=19)} = 2,093$$

$$\alpha : \alpha \pm t_{1-\alpha/2}^{(n-2)} \cdot S_a$$

$$P(0,049 \leq \alpha \leq 0,171) = 0,95$$



3) **→ Celková ANOVA** $\begin{cases} SS_B/SS_T & \text{(variance ratio)} \\ MS_B/MS_E = F \end{cases}$

4) Analýza rozptylu regresního modelu (zde přímky)

Zdroj rozptylu	st.v.	SS	MS	F
Model (přímka)	1	SS_{MOD}	MS_{MOD}	MS_{MOD} / MS_R
Residuum	$na - 2$	SS_R	MS_R	
celkem	$na - 1$	SS_T		

$(SS_{MOD}/SS_T) \cdot 100 =$
% rozptylu Y
"vyčerpaného"
přímkou = koeficient
determinace (R^2)



Lineární regrese - příklad

38

X: konc.Cd: 1,2,3,4,5,6 ng/ml

Y: absorb: 0,23; 0,49; 0,72; 0,90; 1,16; 1,39

$b=0,228$

$S_b=4,99 \cdot 10^{-3}$

$P = 0,000$

$a=0,016$

$S_a=0,019$

$P = 0,457$

$r = 0,999$

$R_2 = 99,81\%$

St. Error of est: 0,021

ANOVA

Source	D.f.	SS	MS	F	P
Model	1	0,912	0,912	2086,3	0
Residual	4	0,0017	0,000425		
Total (c)	5	0,9138			

$$s^2_{y.x} = 4,25 \cdot 10^{-4}$$

$$s^2_y = 0,18275$$

