

BIOSTATISZTIKA ÉS INFORMATIKA ALAPJAI

A BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ ORVOSLÁS
A MATEMATIKAI LOGIKA SZEREPE A DIAGNOSZTIKÁBAN

KELLERMAYER MIKLÓS

BIOSTATISZTIKA ÉS INFORMATIKA AZ ORVOSTUDOMÁNYBAN

- * Áttekintés
- * Felmérések, klinikai kísérletek tervezése
- * Orvosi diagnosztika, differenciáldiagnosztika
- * Tényeken alapuló orvoslás
- * Számítógéppel támogatott orvosi diagnosztika

TANTÁRGYI ÁTTEKINTÉS, REFLEXIÓ

- Változók:
 - *Valószínűségi változók, Típus, Eloszlás*
- A véletlen szerepe nagy!
- Mintából következtetünk a sokaságra
- Statisztikai következtetések:
 - *Hipotézisvizsgálat, korreláció, regresszió*
- Statisztikai adatok - információ
- Az információ:
 - *Definiálható, Kódolható, Tárolható, Továbbítható*
- Orvosi tudás, orvosi adatok:
 - *hatalmas információhalmaz*

FELMÉRÉSEK, KLINIKAI KÍSÉRLETEK TERVEZÉSE

- Eddig a már összegyűjtött, meglevő, rendelkezésre álló adatokkal foglalkoztunk.
- Hogyan jutunk el az adatokig?
- Fontos, hogy a legkifinomultabb, legprecízebb adatanalízis sem kárpótol egy rosszul megtervezett adatgyűjtést, felmérést.

Megfontolandó szempontok:

- Mi a cél?
- Milyen módszerek alkalmazhatunk?
- Milyen hibaforrásokra kell tekintettel lenni?
- Milyen mintavételi technikák állnak rendelkezésre?
- Mekkora legyen a minta?

FELMÉRÉSEK (STUDY)

CÉLJA

- Paraméter becslése

Sokaság bizonyos tulajdonságainak felmérése. Pl. hasmenéses epizódok gyakorisága 5 év alatti gyermekekben, H1N1 fertőzés előfordulása terhes nőkben, stb.

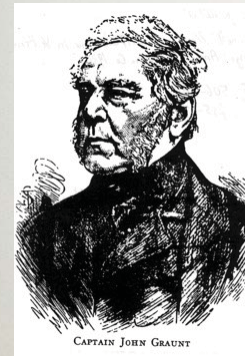
- Asszociációk vizsgálata

Paraméter (környezeti ártalom) és állapot (betegség, halál) közötti összefüggés keresése. Pl. környezeti dohányzás esetében gyakoribbak a légúti megbetegedések, H1N1 fertőzés fokozza-e a mortalitást, stb?

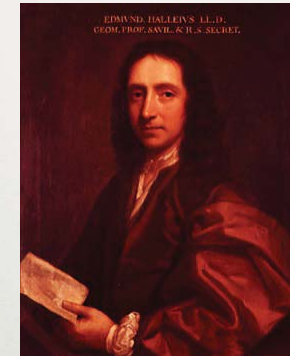
- Beavatkozás hatásának mérése

Gyógyszeres vagy egyéb (pl. sebészi, vakcináció, stb.) eljárás hatékonyságának felmérése. Pl. szűnyogháló használata csökkenti-e a malária kockázatát, H1N1 oltás csökkenti-e a morbitiást / mortalitást, stb. De ugyanígy: diagnosztikus módszer hatékonyságának megállapítása.

FELMÉRÉSEK MÓDSZERTANA



John Graunt, 1662
*Natural and Political Observations
upon the Bills of Mortality*
Első vitális statisztika analízis
Bubópestis mortalitási adatok



Edmund Halley, 1693
Csillagász, matematikus, polihisztor
Első túlélési táblázat (várható
élettartam), első nyugdíjtáblázat



William Farr, 1807-1883
Tisztifőorvos, Anglia és Wales
Vitális statisztika analízis kifejlesztője.
Londoni kolerajárvány (1866) - ivóvíz
szennyezettség kapcsolatának
megállapítója.

NB: Vitális statisztika - anyakönyvi adatok

FELMÉRÉSEK MÓDSZERTANA I.

- A. Vitális statisztika analízise

Gyakran egy betegség és okozója közötti összefüggés első gyanújeleit eredményezi. Pl. dohányzás és tüdő carcinoma kapcsolatának gyanúja vitális statisztika analízisével merült fel először.

- B. Megfigyelések

A kórfolyamatot csupán figyeljük anélkül, hogy annak alakulását befolyásolnánk. Mintavételi technikák fontosak: mintaméret, egyedek kiválasztásának valószínűsége.

1. Keresztmetszeti tanulmányok.

Olcsó, gyors, könnyen kivitelezhető. A betegség prevalenciáját igen, de az incidenciáját nem méri. *Asszociációk* ezért nehezen értelmezhetők.

NB:

Prevalencia - a betegség gyakorisága a vizsgált populációban egy adott időpontban.

Incidencia - az új betegek száma a veszélyeztetett populációban egy adott időintervallumban.

KERESZTMETSZETI TANULMÁNY PROBLÉMA

Onchocerciasis tanulmány: vakok alacsonyabb tápláltságiak

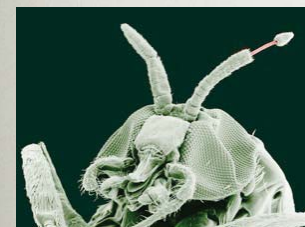
Onchocerciasis: folyami vakság, Robles-kór

Kórokozó: *Onchocerca volvulus* (nematoda), akár 15 évig is túlél parazitaként az emberi szervezetben.

A féreg a fekete szűnyog (*Simulium yahense*) csípésével kerül a szervezetbe.

Féregelhalással súlyos szöveti immunreakció, szövetelhalás (pl. szemben).

A fertőző vakság második leggyakoribb oka szerte a világon.



Onchocerca volvulus féreg, amint
kilép a fekete szűnyog antennájából.



Vakokat vezető gyermekek Afrikában.



Az onchocerciasis elterjedése a világon.

Alacsony tápláltság - alacsony ellenállóképesség a fertőzéssel szemben.

De: Vakság - hátráltatott táplálkozás.

Ok vagy következmény? Csak időfüggő (longitudinális) vizsgálattal állapítható meg.

FELMÉRÉSEK MÓDSZERTANA II.

• B. Megfigyelések (folyt.)

A kórfolyamatot csupán figyeljük anélkül, hogy annak alakulását befolyásolnánk.

2. Longitudinális tanulmányok (követéses módszer)

Egyének követése idő függvényében.

Kontinuus: születéstől halálig követett paraméterek.

Retrospektív / prospektív: visszatekintő / előretekintő.

Leggyakoribb típus: periodikusan ismétlődő keresztmetszeti tanulmányok.

Periódus (intervallum): a vizsgált betegség típusától függ (pl. rövid epizódokban ismétlődő hasmenés).

A betegcsoport lehet **dinamikus** vagy **rögzített**.

Dinamikus csoport: az egyének elhagyják a csoportot vagy újak csatlakoznak ahhoz (pl. hasmenés 5 év alatti gyermekpopulációban).

Rögzített csoport (cohort): a csoport összetétele változatlan a felmérés során.

3. Eset-kontroll vizsgálat (case-control study)

Egyik csoport: **beteg** (**eset**csoport). Másik csoport: **kontroll** (**kontroll** csoport)

Pl: az anyatejes táplálás csökkenti-e a csecsemőhalálozást? (Esetcsoport: első évben meghalt csecsemők; kontrollcsoport: élő csecsemők - ugyanazon területen, nemi megoszlás, stb.)

Ritka betegségek és nagy különbségek esetében különösen hatásos. Felmérés tervezése nehéz.

FELMÉRÉSEK MÓDSZERTANA III.

• C. Kísérletek

Egyének besorolása csoportokba (kontroll, kezelt).

Megfontolások: randomizáció, párosítások, egyszeres és kettős vak próbák, placebo alkalmazása, etikai problémák (terápia visszatartása).

1. Klinikai kísérletek (clinical trials)

Gyógyszeres és egyéb terápiás módszerek hatásának felmérése.

2. Vakcinációs kísérletek

Oltási módszerek hatékonyságának felmérése.

3. Intervenciós kísérletek

a.) Profilaktikus (megelőzési) protokollok (pl. antimaláriás szer) hatékonyságának felmérése.

b.) Nem gyógyszeres megelőzési (prevenciós) eljárások hatékonyságának felmérése (pl. szúnyogháló - malária).

KLINIKAI KÍSÉRLETEK - TÖRTÉNET

- Egyiptom - Imhotep (Kr. e. ~3000 BC, sebészet, gyógyszernövények)
- Kína (Kr. e. ~2700, gyógyszernövények)
- Ókori Görögök és Róma (Hippokrates, Kr. e. 460-370, Galenus, A.D. 130-200)
- Középkor - Reneszánsz ("Consilia", Leonardo Da Vinci - anatomia)
- Edward Jenner (1749-1823, himlőoltás)
- Oliver Wendel Holmes (1809-1894, anaesthesia, gyermekágyi láz)
- **Semmelweis Ignác Fülöp (1818-1865, az anyák megmentője)**
- Louis Pasteur (1822-1895, fermentáció, anthrax, rabies)
- Robert Koch (1843-1910, tuberculosis)
- Emil von Behring (1854-1917, diphtheria)
- Elie Mecsnyikov (1845-1916, fagocitózis)
- Paul Ehrlich (1854-1915, complement rendszer)
- Florence Nightingale (1820-1910, modern betegápolás)
- Alexander Fleming (1928 penicillin)
- Banting és Best (1921 inzulin)
- II. Világháború - náci emberkísérletek, Nürnbergi Kód 1947
- 1953 National Institutes of Health, USA: Embereken végzett orvosi kísérletek gyakorlati elvei



Semmelweis Ignác Fülöp
(1818-1865)

POLIOMYELITIS

Poliomyelitis anterior acuta, Heine-Medin-kór, járványos gyermekbénulás



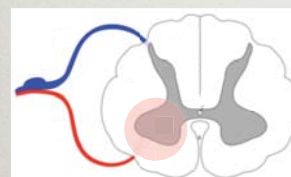
Jakob Heine,
1840



Oskar Medin,
1890



Végtagi izomzat
petyhüdt bénulása,
izomsorvadás, végtag-
deformáció



A poliovírus preferáltan támadja meg a gerincvelő elülső szarv mozgató idegsejtjeit.



Súlyos esetben
légzésbénulás.
Légzéstartogatás
vastüdővel.

RANDOMIZÁLT, KONTROLL- CSOPORTOS KETTŐS VAK KÍSÉRLET

Polio vakcina hatásosságának mérése



Jonas Salk, 1955
IPV: Intravénás
Polio Vakcina



Albert Sabin, 1962
OPV: Orális Polio
Vakcina ("Sabin
cseppek")

Megfontolás	Problémák
Egyszerűen csak beadjuk az oltóanyagot.	A járvány intenzitása magától is ingadozik (megoldás: összehasonlító vizsgálat).
Kontrollcsoport felállítása	Etikai kérdések (megnyugtató: a kezelésnek kockázata is van)
Összehasonlítás	Eltérő méretű kezelt és kontroll csoportok (megoldás: arányok számítása)
Csoportok kiválasztása	Rejtett változók (pl. anyagi háttér, higiénia) (megoldás: hasonló csoportok - sorsolás)
Oltási módszer megválasztása	Tudatalatti tényezők hatása (megoldás: placebo alkalmazása)
Diagnosztika	Vezetett diagnózis (megoldás: kettős vak kísérlet)

	Csoport méret	Előfordulási arány
Kezelt csoport	200 000	28
Kontroll csoport	200 000	71

HIBAFORRÁSOK

Random hiba:

Mérési bizonytalanság, véletlenszerű hatások.
Pontosságot csökkent, de helytelen következtetésekhez nem feltétlenül vezet.

Szisztémás hiba:

"bias" (előítélet, elfogultság, eltérés, torzítás)

1. Kiválasztási hiba (selection bias)

Szisztémás, releváns különbség van a felmérésre kiválasztottak és nem kiválasztottak között. Pl. bizonyos országokban a legsúlyosabb hasmenéses esetek nem kerülnek bele a klinikai mintába.

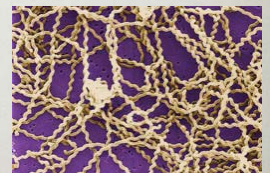
2. "Megzavaró" hiba (confounding bias)

A résztvevő csoportok között különbség van a vizsgált paraméter szempontjából is. Pl. *leptospirosis* prevalenciája városi és vidéki lakosság körében. A *nem* megzavaró paraméter: a leptospirosis prevalenciája nemi különbséget mutat (férfiakban gyakoribb), de a nemi összetétel is különbözik a városban és vidéken.

3. Információs hiba (information bias)

Kérdőív hiba, vizsgáló hibája, válaszadó hibája, instrumentális hibák.

Leptospirosis: leggyakoribb zoonosis (állatról emberre terjedő betegség). A *spirochaeta* *Leptospira* fajok által okozott lázas fertőzés.



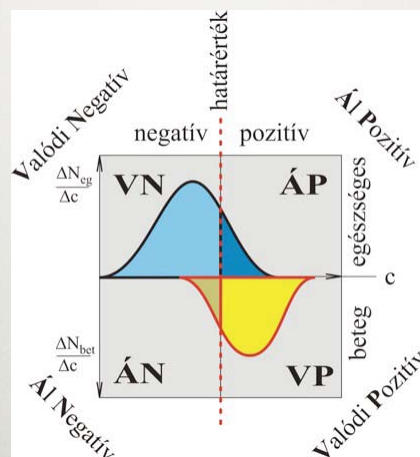
Leptospira baktériumok SEM felvételen.

MINTAKIVÁLASZTÁS CÉLJA: CSOPORTBA SOROLÁS

Csoportba sorolás az igazságmátrix alapján

Cél:

Helyesen soroljuk az egyéneket a megadott csoportokba (pl. betegség szerint: egészséges - beteg, kockázati csoport szerint: alacsony - magas, stb.)

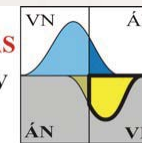


teszt szerint:
negatív vagy pozitív

valós állapot:
egészséges vagy
beteg

HELYES KIVÁLASZTÁS PARAMÉTEREI I.

SENZITIVITÁS
VALÓDI POZITÍV
ARÁNY
(se)

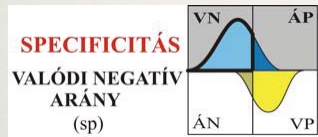


annak a valószínűsége,
hogy a teszt egy beteget
pozitívnak talál
(betegnek diagnosztizál),
pozitív a betegek között

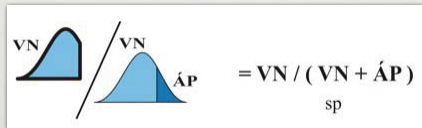
$$\frac{VP}{AN + VP} = \frac{VP}{(VP + AN)}_{se}$$

Nagy szenzitivitású tesztek (közel 100%) a **korai diagnózis** során kívánatosak (screening), ekkor kevés beteg marad felismerés nélkül. Ugyanígy, pl. egy vakcinációs kísérlet elején fontos a pozitívak nagy érzékenységgű kiszűrése.

HELYES KIVÁLASZTÁS PARAMÉTEREI I.



Fajlagosság:
annak a valószínűsége, hogy a teszt egy egészségeset negatívnak talál (egészségesnek diagnosztizál), negatív az egészségesek között



Magas specificitású tesztek (közel 100%) akkor fontosak, ha az **álpozitív értékek súlyos következménnyel járnak** (pl. műtét). Ugyanígy, pl. egy poszt-vakcinációs követés során fontos a nagy specificitás, vagyis hogy a pozitív az valódi pozitív legyen.

MINTAKIVÁLASZTÁS

- “Népszámlálás” (census)

- Mintavétel

Egyszerű - Mintavételi keret, random táblázat

Komplex (pl. bonyolult belső szerkezetű populációk, hierarchia)

Réteges (korosztályok, nemek)

Többlépcsős (iskola > osztályok > gyerekcsoportok)

Cluster

Visszatérő kérdés: mekkora legyen a minta?

-Etikai kérdések

-Átlag szórása, pontosság

-Prevalencia jelentősége (lásd ritka betegségek): a csoportba sorolás módszerének relevanciája alacsony lehet.

ORVOSI TEVÉKENYSÉG

Döntések sorozata!

A természettudós és a gondolkodó orvos logikája hasonló:

Megfigyelés	Tünettan
Megfontolás, hipotézis	Íránydiagnózis
Kísérlet	Tesztek (laboratóriumi, képalkotó módszerek)
Elmélet	Diagnózis



Terápia

DIAGNOSZTIKA, DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Az orvos a beteg *egyén*nel találkozik.

Diagnózis: azonosított betegség, amelyben a beteg szenved.

Diagnosztika: intellektuális folyamat amely során az orvos eljut a diagnózishoz.

dia = szét, gnosis = ismeret.

Differenciáldiagnosztika: elkülönítő felismerés, több lehetőség közül kiválasztott felismerés.

A diagnózis legtöbbször nem tény, hanem lehetőség.

A differenciáldiagnosztika lépései:

1) adatgyűjtés, 2) értékelés, 3) elkülönítés.

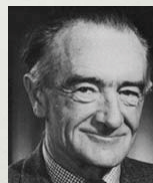
TÉNYEKEN ALAPULÓ ORVOSLÁS “EVIDENCE-BASED MEDICINE”

“A tudományos igazság kizárólagos kritériuma a kísérlet.” (Richard P. Feynman)

A lehető legjobb tények felhasználása az orvosi döntéshozásban.

Történet:

- Ókori görögök (?)
- Ősi kínai orvoslás (?)
- Avicenna (*Ibn Sīnā*) (XI. sz.): *Canon medicinae* (1025); 14 kötetes orvosi enciklopédia
- Archie Cochrane: Skót orvos, epidemiológus. *Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services* (1972)
- “Evidence-based medicine” mint fogalom bevezetése: Gordon Guyatt, 1992.
- Cochrane Centers, Cochrane Collaboration, 1993. Nemzetközi hálózat, Cochrane könyvtár működtetése.

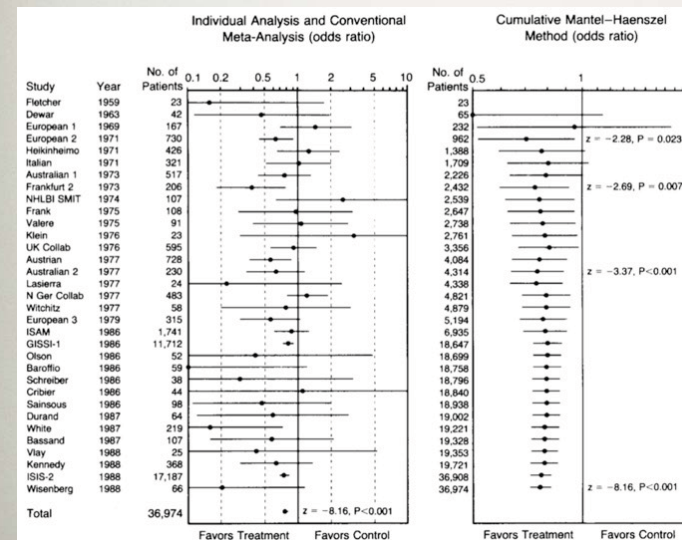


Archie Cochrane (1909-1989)



TÉNYEKEN ALAPULÓ ORVOSLÁS “EVIDENCE-BASED MEDICINE”

Streptokináz kezelés hatása akut miokardiális infarktusbán



N.B.:

- **meta-análízis:** kombinált, több hipotézist egyszerre vizsgáló analízis.
- **odds ratio:** esélyhányados, a valószínűség kifejezésének egy paramétere. odds = 1 esetben az esemény valószínűsége megegyezik mindkét csoportban.
- A tények megfelelő figyelembe vételével a kezelés hatékonysága már 1973-ban egyértelmű lett volna.

TÉNYEKEN ALAPULÓ ORVOSLÁS “EVIDENCE-BASED MEDICINE”

Gyakorlat:

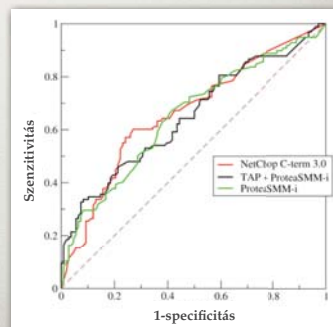
1. Tény-alapú, intézményesített döntési javaslatok - Tényeken alapuló egészségügy.
2. Tény-alapú egyéni döntési gyakorlat.

Típusok:

1. Eredeti orvosi tudományos szakirodalom ajánlásainak alkalmazása.
2. Összefoglaló, áttekintő szakirodalom ajánlásainak alkalmazása.
3. Orvostudományi iskolák ajánlásainak alkalmazása.

Milyen “jó” a tények?

1. Szakmai kollégiumok ajánlásai alapján felállított kritériumok. Például:
 - I. Helyesen kivitelezett kettős vak kísérlet alapján
 - II. Helyesen kivitelezett klinikai kísérlet alapján (de pl. nem teljes randomizálás mellett)
 - III. Respektált szakmai szervezetek véleménye alapján.
2. Statisztikai kritériumok. Diagnosztikus tesztek és terápiás eljárások hatékonyságának matematikai kifejezése. Pl. **AUC-ROC görbe** (“area under the receiver operating characteristic curve”)



SZÁMÍTÓGÉPPEL TÁMOGATOTT ORVOSI DÖNTÉS I.

A diagnózis felállítás (vagy terápia kialakítás) bonyolult, komplex döntéshozatallal járó folyamatának számítógépes segítése.

Orvosi tudás (medical knowledge): tünetek és formalizált kórképek együttes adathalmaza.

Tünetek: a beteg egészségi állapotát jellemző információ összessége (anamnézis, fizikai tünetek, laboratóriumi eredmények, képalkotó eljárások adatai).

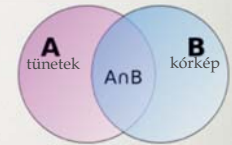
Formalizált kórképek: logikai rendszerbe foglalt diagnosztikai kategóriák (pl. felsőlégtűti megbetegedések, malignus tumorok, stb.)

SZÁMÍTÓGÉPPEL TÁMOGATOTT ORVOSI DÖNTÉS II.

- Computer Aided Diagnosis (CAD), Mesterséges intelligenciával támogatott orvosi diagnosztika
- **Cél:**
Szakértői (orvosi) érvelés számítógépes szimulálása
Találgatás (hipotézisek - **iránydiagnózisok** - számának) csökkentése
Pathophysiologiai érvelés figyelembe vétele
- Általánosan alkalmazott egyszerű **logikai iteráció:**
 - 1. Határozzuk meg, hogy a felmerülő kórképekben előfordulnak-e az észlelt tünetek?
 2. Pontozzuk a kórképeket aszerint, hogy a tünettanból hány tünetet észlelünk.
 3. Pontszám szerint rangsoroljuk a kórképeket
 - 4. Vizsgáljuk meg, hogy az észlelt tünetek között szerepel-e olyan, amelyet nem tartalmaz a legmagasabban rangsorolt kórkép.
 5. Ha van ilyen tünet, akkor vizsgáljuk meg a rangsorban következő helyen álló kórképet.
 - 6. **Új tünetek** felmerülése esetén az iterációt újból elkezdjük (1. pont); ellenkező esetben a rangsorolt kórképek szerint állítjuk fel a diagnózist.
- **Problémák**
Tünetek **gyakoriságát** és **súlyosságát** nehéz figyelembe venni.
Újonnan felmerülő tünetek rendkívül megnehezítik a folyamatot.

SZÁMÍTÓGÉPPEL TÁMOGATOTT ORVOSI DÖNTÉS III.

Cél: halmazelméleti összefüggéseket keresünk a kórképek és tünetek (jelenségek) halmazai között.



Orvosi érvelések:

"Orrfolyás *majdnem mindig* jelen van megfázáskor."

"Az akut pyelonephritis *általában* hólyaghuruttal és gyulladással jár."

"Az akut pyelonephritist *néha* láz, hidegrázás és rossz közérzet kíséri."

Boole-féle operátorok:

A OR B: unió

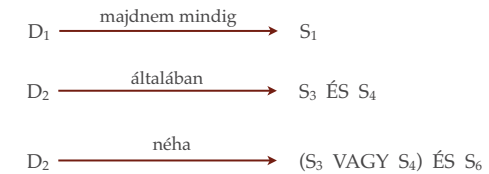
A AND B: metszet

A XOR B: unió - metszet

Megfázás, akut pyelonephritis: kórképek (D_{1-2})

Orrfolyás, láz, hólyaghurut, gyulladás, hidegrázás, rossz közérzet: tünetek (S_{1-6})

Majdnem mindig, általában, néha: matematikai valószínűségi elemek (operátorok)



HIT - BIZONYOSSÁG - TUDÁS

Hiszünk-e annyira tudásunkban, hogy az életünket tegyük rá?



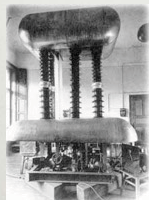
A statisztika a gondolkodásunkban is inherensen jelentkezik...



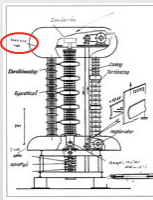
Simonyi Károly (1916-2001)



A részecskegyorsító ma (ELTE)



Van de Graaff részecskegyorsító (Sopron, 1951)



Murillo: Napkeleti bőlcsék hódolata