

KAD 2010.11.09

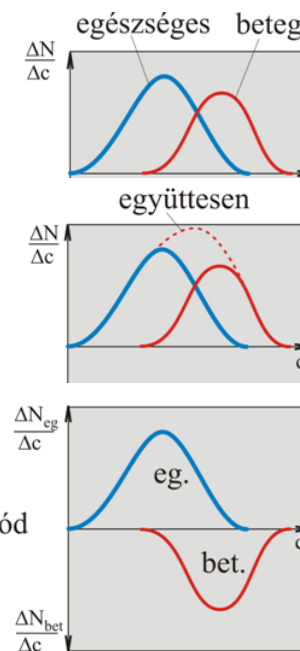
### Átlapoló eloszlások

feltételezés:

egy mérhető mennyiség  
(pl. koncentráció)  
meglövekszik a beteg  
populációban

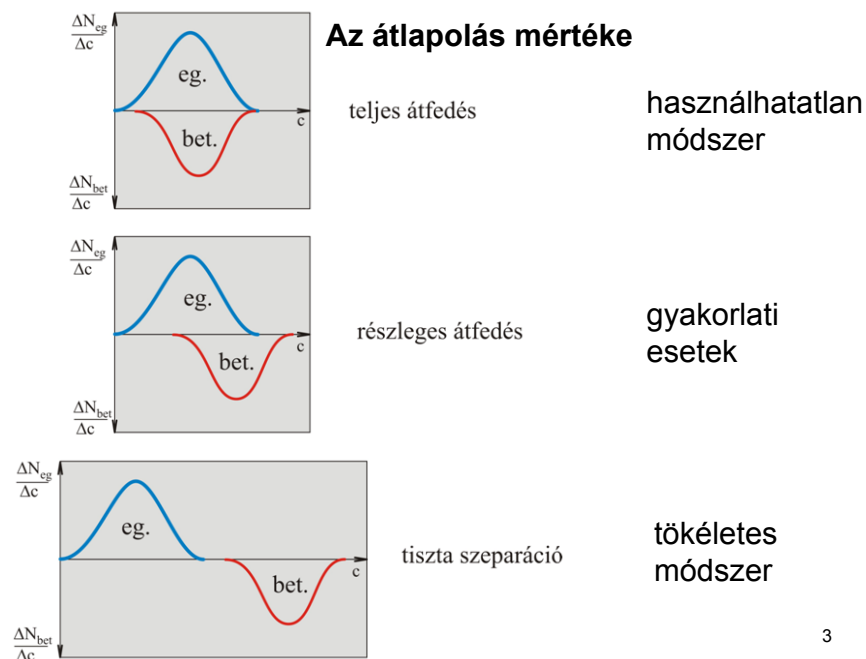
(a megváltozás a lényeges  
és nem a meglövekedés)

új ábrázolásmód



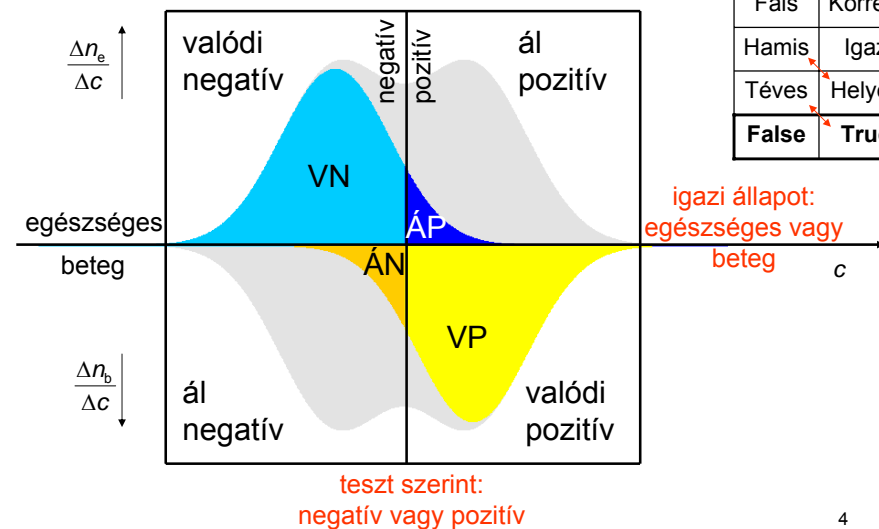
2

### Részleges átfedés

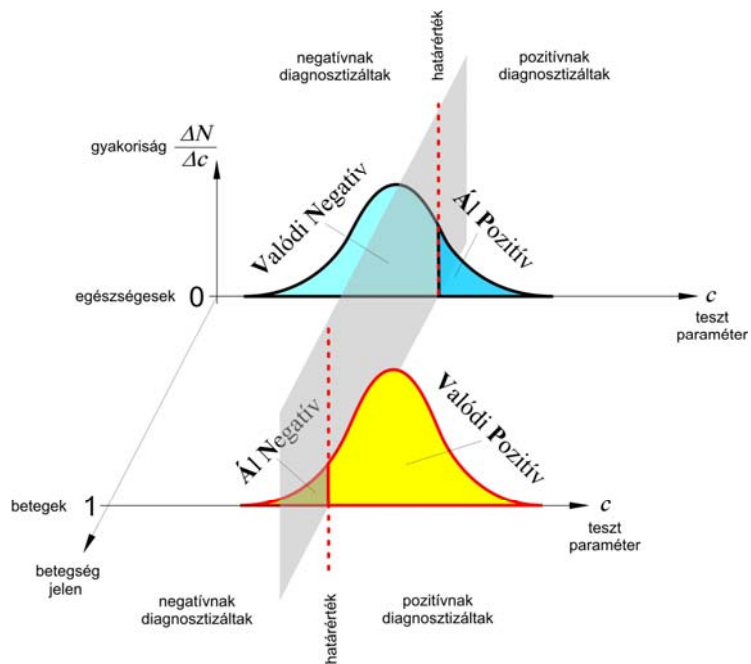


3

### Igazságmátrix

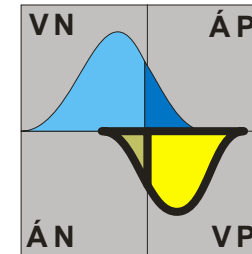


4



## Prevalencia

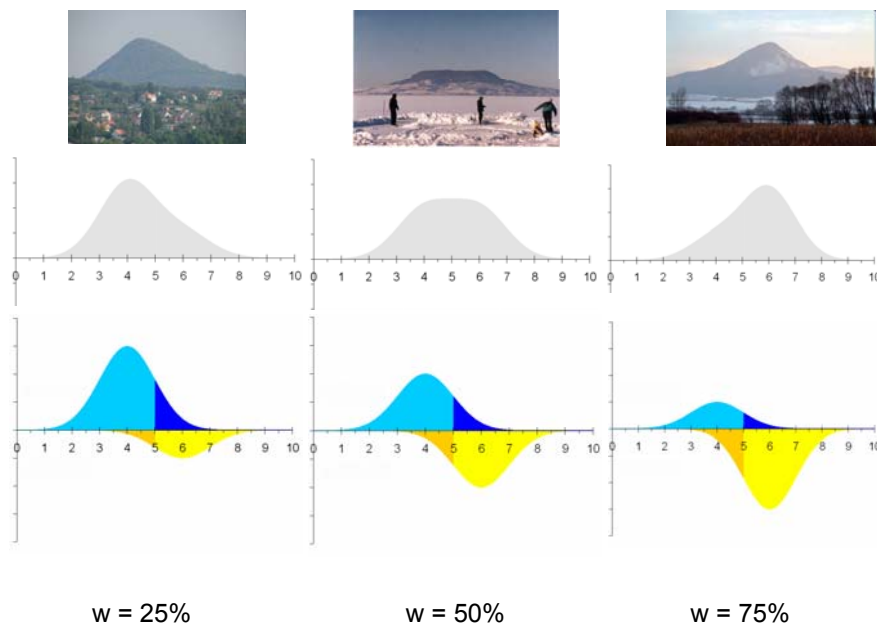
=elterjedtség  
 =a tesztet megelőző  
 valószínűség  
 = a-priori-  
 valószínűség



a betegség  
 gyakorisága a  
 vizsgált  
 populációban

$$\frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁP}} = w = \frac{\text{beteg}}{\text{összes}} = \frac{\text{ÁN} + \text{VP}}{\text{VN} + \text{ÁP} + \text{ÁN} + \text{VP}} = \frac{de - sp}{se - sp}$$

6



7

A tesztek megbízhatósága a következő diagnosztikus paraméterekkel írható le:

- szenzitivitás
- specifitás
- relevancia
- szegregancia

csak 3 független!

Mindegyik teszt módszer összehasonlítható egy referencia módszerrel („Goldstandard”)



az ami biztosan jó, hiteles  
 (néha csak a boncolás  
 eredménye)

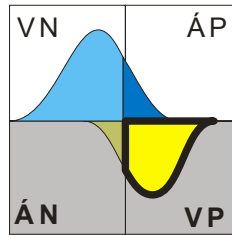
8

## Diagnosztikus **szenzitivitás**

=érzékenység

=valódi pozitív arány

=sensitivity



annak a valószínűsége, hogy a teszt egy beteget pozitívnak talál

pozitív a betegek között

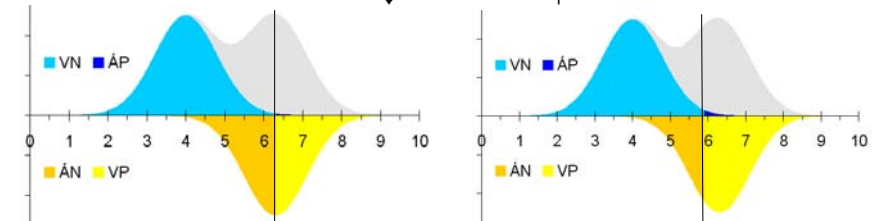
$P(\text{pozitív}|\text{beteg})$

$$\frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{ÁN}} = \text{se} = \frac{\text{VP}}{\text{beteg}} = \frac{\text{VP}}{\text{ÁN} + \text{VP}}$$

Nagy szenzitivitású tesztek (közel 100%) a korai diagnózis során kívánatosak (screening), ekkor kevés beteg marad felismerés nélkül.

9

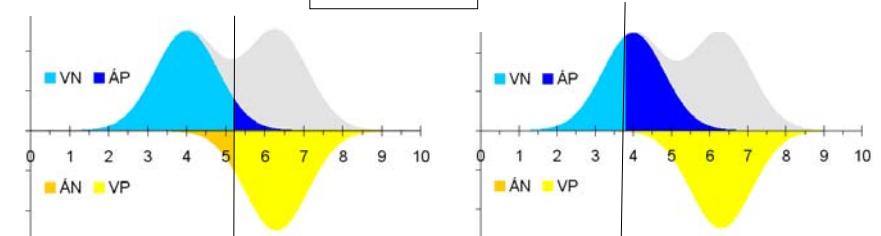
határérték ↓ szenzitivitás ↑



se = 50%

$$\text{se} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{ÁN}}$$

se = 70%



se = 90%

se = 100%

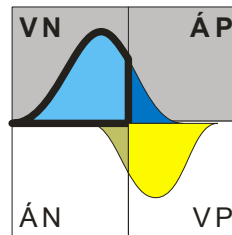
10

## Diagnosztikus **specifitás**

=fajlagosság

=valódi negatív arány

=specificity



annak a valószínűsége, hogy a teszt egy egészségeset negatívnak talál

negatív az egészségesek között

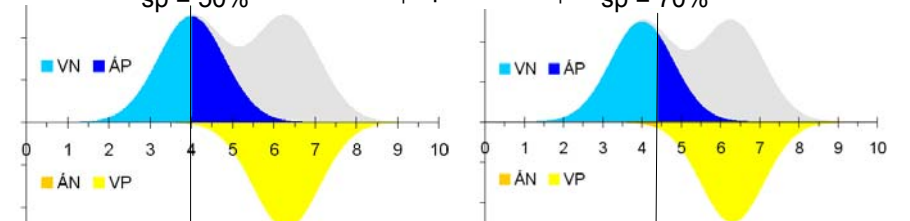
$P(\text{negatív}|\text{egészséges})$

$$\frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁP}} = \text{sp} = \frac{\text{VN}}{\text{egészséges}} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁP}}$$

Magas specifitású tesztek (közel 100%) akkor fontosak, ha az álpozitív értékek súlyos következménnyel járnak.

11

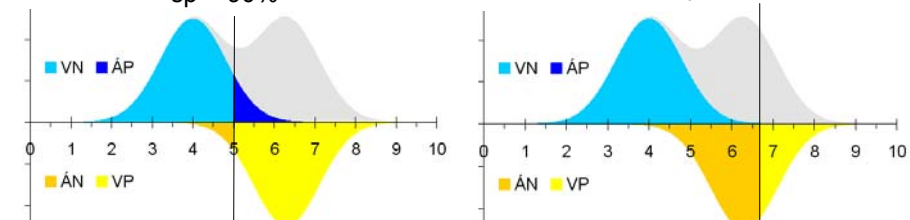
sp = 50% határérték ↑ specifitás ↑ sp = 70%



$$\text{sp} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁP}}$$

sp = 90%

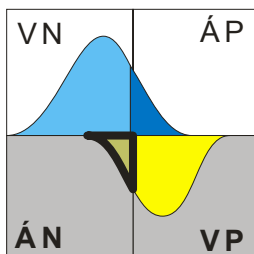
sp = 100%



12

## Álnegatív arány

=másodfajú hiba  
=false-negative  
rate/fraction



annak a valószínűsége, hogy a  
teszt egy beteget  
negatívnak talál  
  
negatív a betegek  
között

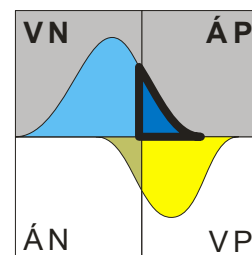
$$P(\text{negatív}|\text{beteg})$$

$$\frac{\text{ÁN}}{\text{ÁN} + \text{VP}} = 1 - \text{se} = \frac{\text{ÁN}}{\text{ÁN} + \text{VP}}$$

13

## Álpozitív arány

=elsőfajú hiba  
=false-positive  
rate/fraction



annak a valószínűsége, hogy  
a teszt egy  
egészségeset  
pozitívnak talál

pozitív az  
egészségesek között

$$P(\text{pozitív}|\text{egészséges})$$

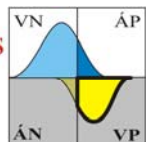
$$\frac{\text{ÁP}}{\text{VN} + \text{ÁP}} = 1 - \text{sp} = \frac{\text{ÁP}}{\text{VN} + \text{ÁP}}$$

14

## Arányok „vízszintesen” (prevalenciától függetlenek)

### SZENZITIVITÁS

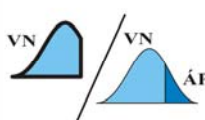
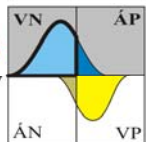
VALÓDI POZITÍV  
ARÁNY  
(se)



$$= \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{ÁN}} = \text{se}$$

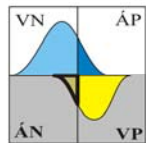
### SPECIFICITÁS

VALÓDI NEGATÍV  
ARÁNY  
(sp)



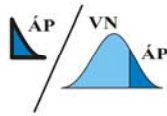
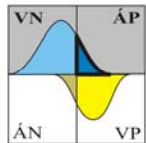
$$= \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁP}} = \text{sp}$$

ÁLNEGATÍV  
ARÁNY  
másodfajú hiba



$$= \frac{\text{ÁN}}{\text{VP} + \text{ÁN}} = (1 - \text{se})$$

ÁLPOZITÍV  
ARÁNY  
elsőfajú hiba



$$= \frac{\text{ÁP}}{\text{VN} + \text{ÁP}} = (1 - \text{sp})$$

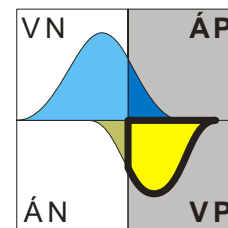
teszt utáni (a-posteriori) valószínűségek, a prevalenciától erősen függenek

## Diagnosztikus relevancia

=korrekt pozitívitás

=pozitív prediktív  
érték

=positive predictive  
value =PPV



a betegség  
jelenlétének a  
valószínűsége,  
ha a teszt pozitív

beteg a pozitívak  
között

$$P(\text{beteg}|\text{pozitív})$$

$$\frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{ÁP}} = \text{PPV} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{ÁP}} = \frac{\text{se} \cdot w}{\text{se} \cdot w + (1 - \text{sp}) \cdot (1 - w)}$$

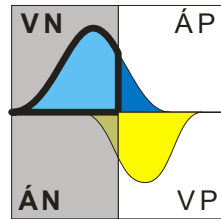
16

## Diagnosztikus szegregancia

=korrekt negativitás

=negatív prediktív érték

=negative predictive value =NPV



a betegség hiányának a valószínűsége, ha a teszt negatív

egészséges a negatívok között

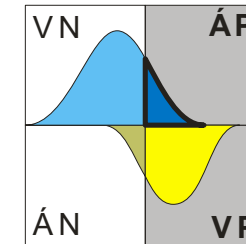
$P(\text{egészséges}|\text{negatív})$

$$\frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁN}} = \text{NPV} = \frac{\text{VN}}{\text{összes negatív}} = \frac{\text{VN}}{\text{ÁN} + \text{VN}} = \frac{\text{sp} \cdot (1-w)}{\text{sp} \cdot (1-w) + (1-\text{se}) \cdot w}$$

17

## Téves figyelemfelkeltő arány

=false alarm rate



a betegség hiányának a valószínűsége, ha a teszt pozitív

egészséges a pozitívok között

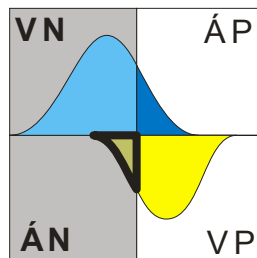
$P(\text{egészséges}|\text{pozitív})$

$$\frac{\text{ÁP}}{\text{ÁP} + \text{VP}} = 1 - \text{PPV} = \frac{\text{ÁP}}{\text{összes pozitív}} = \frac{\text{ÁP}}{\text{ÁP} + \text{VP}}$$

18

## Téves megnyugtató arány

=false reassurance rate



a betegség jelenlétének a valószínűsége, ha a teszt negatív

beteg a negatívok között

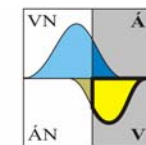
$P(\text{beteg}|\text{negatív})$

$$\frac{\text{ÁN}}{\text{ÁN} + \text{VN}} = 1 - \text{NPV} = \frac{\text{ÁN}}{\text{összes negatív}} = \frac{\text{ÁN}}{\text{ÁN} + \text{VN}}$$

19

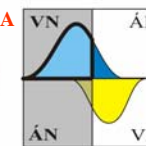
## Arányok „fügőlegesen”

**RELEVANCIA**  
KORREKT POZITIVITÁS pozitív prediktív érték



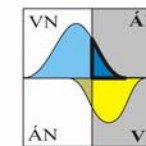
$$\text{PPV} = \frac{\text{VP}}{\text{ÁP} + \text{VP}} = \frac{\text{se} \cdot w}{[\text{se} \cdot w + (1-\text{sp}) \cdot (1-w)]}$$

**SZEGREGANCIA**  
KORREKT NEGATIVITÁS negatív prediktív érték



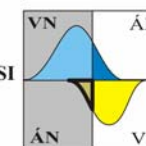
$$\text{NPV} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{ÁN}} = \frac{\text{sp} \cdot (1-w)}{[\text{sp} \cdot (1-w) + (1-\text{se}) \cdot w]}$$

**TÉVES FIGYELEM-FELKELTŐ ARÁNY**



$$1 - \text{PPV} = \frac{\text{ÁP}}{\text{VP} + \text{ÁP}}$$

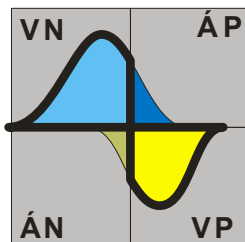
**TÉVES MEGNYUGTATÁSI ARÁNY**



$$1 - \text{NPV} = \frac{\text{ÁN}}{\text{VN} + \text{ÁN}}$$

## Diagnosztikus effektivitás

=accuracy



helyes besorolás aránya  
(korrekt klasszifikáció)

$$\text{de} = \frac{VP + VN}{\text{összes}} = \frac{VP + VN}{VP + \text{ÁN} + VN + \text{ÁP}} = se \cdot w + sp \cdot (1 - w)$$

gyakran a határértéket úgy választjuk meg, hogy az effektivitás maximális legyen

21

## Áttekintő tábla

szenzitivitás	se	$\frac{VP}{VP + \text{ÁN}}$	$p(P B)$	pozitív a betegek között	VPa (valódi pozitív arány)	prevalenciától függetlenek
specifitás	sp	$\frac{VN}{VN + \text{ÁP}}$	$p(N E)$	negatív az egészségesek között	VNa (valódi negatív arány)	
álnegatív arány	1-se	$\frac{\text{ÁN}}{VP + \text{ÁN}}$	$p(N B)$	negatív a betegek között	ÁNa	
álpozitív arány	1-sp	$\frac{\text{ÁP}}{VN + \text{ÁP}}$	$p(P E)$	pozitív az egészségesek között	ÁPa	
relevancia	PPV	$\frac{VP}{VP + \text{ÁP}}$	$p(B P)$	beteg a pozitívak között		a-posteriori valószínűségek
szegregancia	NPV	$\frac{VN}{VN + \text{ÁN}}$	$p(E N)$	egészséges a negatívak között		
téves figyelemfelkeltő arány	1-PPV	$\frac{\text{ÁP}}{VP + \text{ÁP}}$	$p(E P)$	egészséges a pozitívak között		
téves megnyugtató arány	1-NPV	$\frac{\text{ÁN}}{VN + \text{ÁN}}$	$p(B N)$	beteg a negatívak között		

## A prevalencia hatása

Pl. A:  $w = 50\%$

NPV = 90%

sp = 90%

		teszt	
		negatív	pozitív
Gold-standard	egészs.	90	10
	beteg	10	90

(de = 90%)

PPV = 90%

se = 90%

NPV = 99%

Pl. B:  $w = 10\%$

sp = 90%

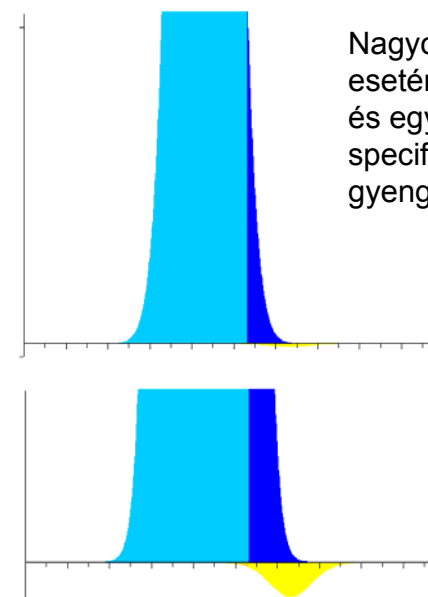
		teszt	
		negatív	pozitív
Gold-standard	egészs.	810	90
	beteg	10	90

(de = 90%)

PPV = 50%

se = 90%

23



Nagyon kicsi prevalencia esetén egy magasan szenzitív és egyidejűleg magasan specifikus teszt nagyon gyenge relevanciájú lehet

prevalencia = 0.1 %

szenzitivitás = 98 %

specifitás = 98 %

↓  
relevancia = 4 %

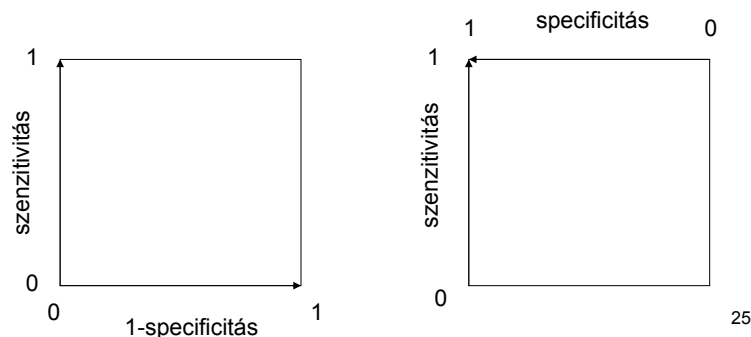
24

## Különböző diagnosztikus módszerek összehasonlítása. ROC görbék

ROC: receiver-operator (operating) characteristic

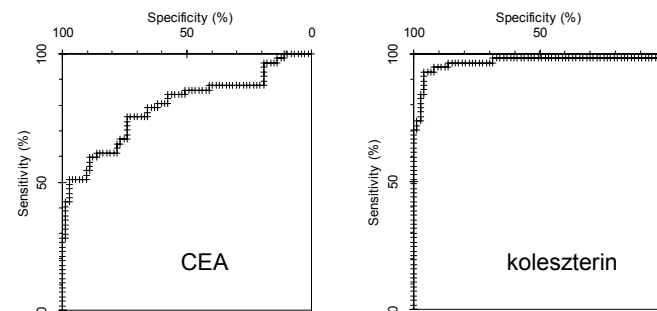
az első ROC az 1950-es években (receiver: radar vevő)

1970 körül az első orvosi alkalmazások



## Hasüregi folyadékgyülemek daganatdiagnosztikája

a CEA és a koleszterin koncentráció megemelkedése  
karcinózással kísért rákkal hozható összefüggésbe



Melyik módszer jobb? Hogyan célszerű kiválasztani a legjobb határértéket?

Gulyás M, Kaposi AD, Elek G, Szollár LG, Hjerpe A, Value of carcinoembryonic antigen (CEA) and cholesterol assays of ascitic fluid in cases of inconclusive cytology, J Clinical Pathology 2001 (54) 831-835

26

$$de = se \cdot w + sp \cdot (1 - w) \quad (3 \text{ független adat})$$

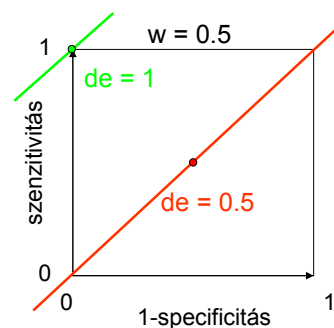
$$\frac{de}{1-w} = \frac{w}{1-w} se + (sp-1) + 1$$

$$(1-sp) + \frac{de}{1-w} - 1 = \frac{w}{1-w} se$$

$$se = \frac{1-w}{w} (1-sp) + \frac{1}{w} de + \frac{w-1}{w}$$

meredekség

tengelymetszet



ha  $w = 0.5$ :  $se = 1 \cdot (1-sp) + 2 \cdot de - 1$

Azok a pontok, amelyek azonos diagnosztikus effektivitásúak, olyan egyenesen vannak, amelynek a meredeksége egy.

Ha a  $de = 0.5$ , akkor a tengelymetszet: 0;

Ha a  $de = 1$ , akkor a tengelymetszet: 1.

27

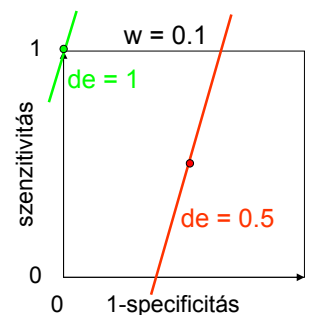
$$se = \frac{1-w}{w} (1-sp) + \frac{1}{w} de + \frac{w-1}{w}$$

meredekség      tengelymetszet

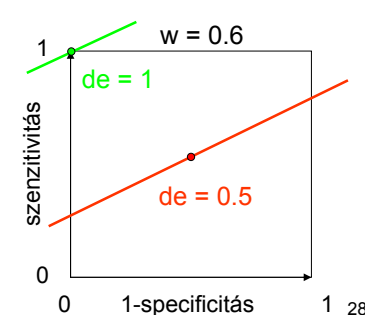
ha  $w < 0.5$ : azonos diagnosztikus effektivitás esetén az egyenes meredeksége nagyobb mint 1.

ha  $w > 0.5$ : azonos diagnosztikus effektivitás esetén az egyenes meredeksége kisebb mint 1.

pl.  $w = 0.1$ , meredekség: 9



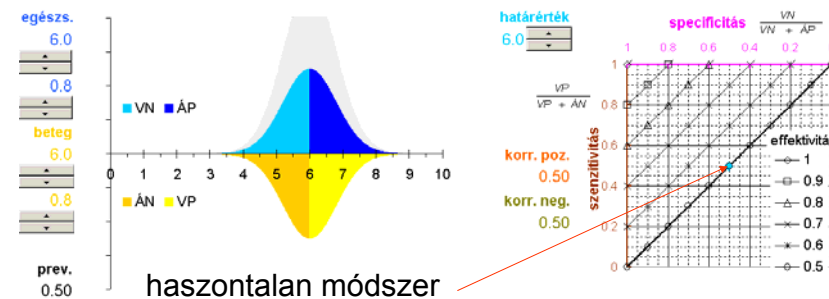
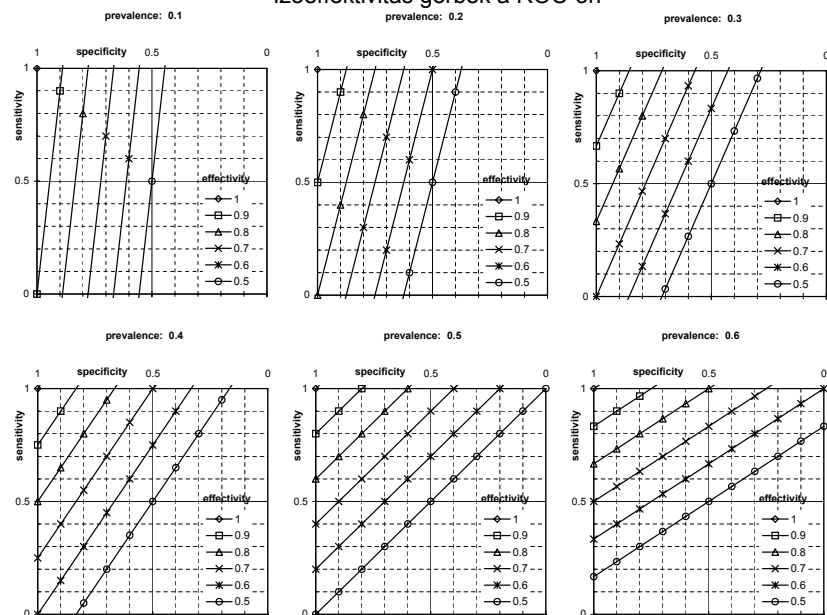
pl.  $w = 0.6$ , meredekség: 0.66



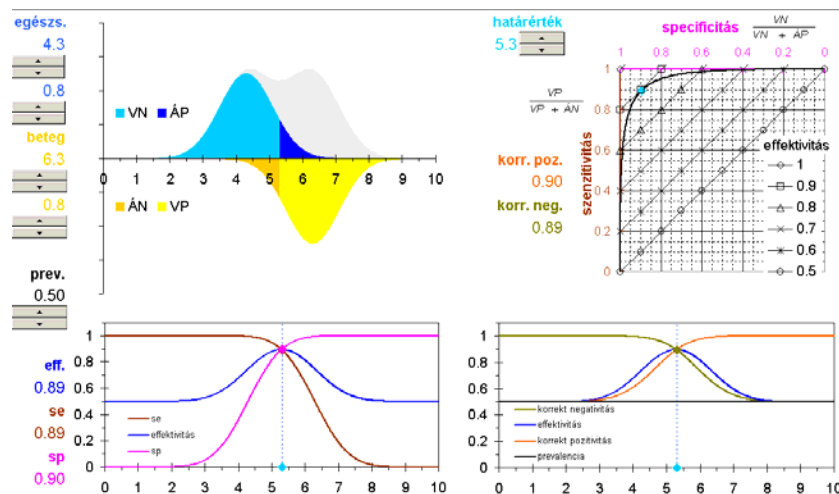
28



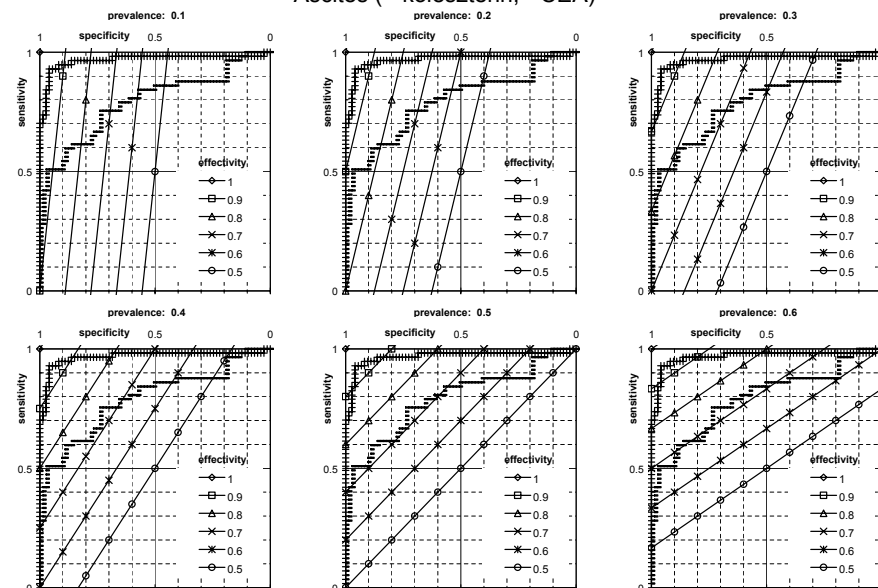
## Izoeffektivitás görbék a ROC-on



## ROC analízis

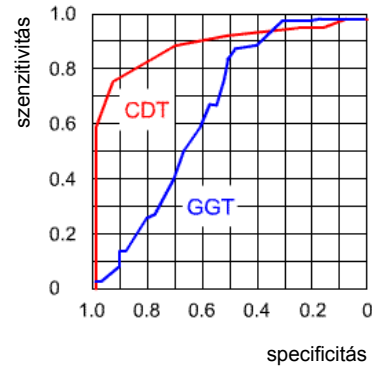
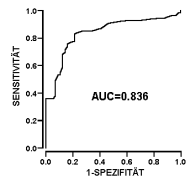
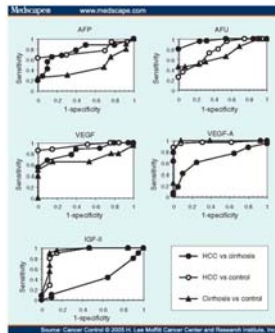


## Ascites (+ koleszterin, - CEA)





## További példák



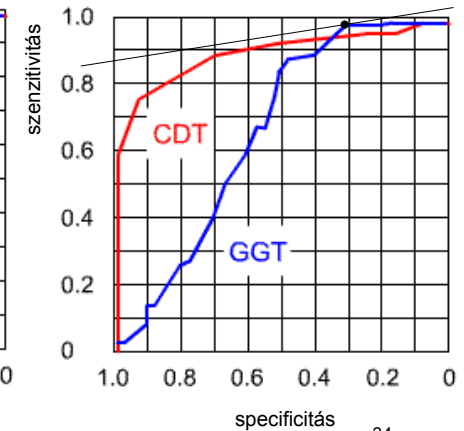
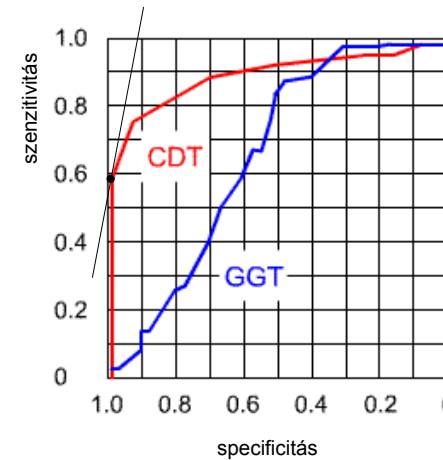
A CDT (carbohydrate deficient transferrin) és GGT (gamma-Glutamyltransferase) módszerek ROC görbéi az alkoholizmus kimutatására. Mivel a CDT görbe gyakorlatilag mindig balra van a GGT-től, ezért a CDT-t jobb módszernek tartják.

33

## Példa: maximalizáljuk a diganosztikus effektivitást!

alacsony prevalencia esetén a CDT módszer jobb

magasabb prevalencia esetén a GGT módszer jobb

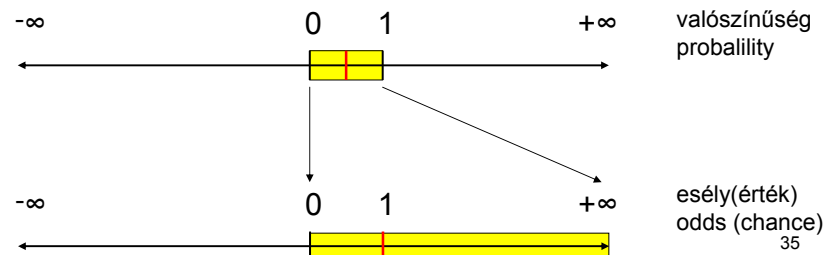


34

Kiegészítés1

### Események bekövetkezési esélyeinek számszerűsítésére szolgáló mérőszámok

esemény $E$	valószínűség probability, $p(E)$	esély(érték) odds
lehetetlen	0	0
$E$ bekövetkezése és nem bekövetkezése azonos esélyű	0.5	1
biztos	1	$\infty$



35

Kiegészítés2

### Eset-kontroll vizsgálat (case-control study)

**Kérdés:** Lehet-e egy betegség kialakulásában szerepet játszó tényező egy adott rizikófaktor?

$H_0$ : nincs összefüggés a rizikófaktor jelenléte és a betegség kialakulása között.

Egy bizonyos betegséggel rendelkező embereket választunk ki (**eset**-ek), majd pedig két csoportba osztjuk őket egy feltételezett **rizikófaktor megléte ill. hiánya** szerint.

Pl. krónikus hörghurutban szenvedőknél feltételezzük rizikófaktoroként a dohányzást.

Választunk melléjük egy olyan csoportot (**kontroll**), amely tagjainál a vizsgált betegség nincs jelen. Őket is két csoportba osztjuk a feltételezett **rizikófaktor megléte ill. hiánya** szerint.

A kontroll csoport egyedeinek számát úgy szokás megválasztani, hogy az nagyjából egyezzen meg az esetek számával. Ez a mintában **mesterségesen** egy 50 % körüli **prevalenciát** hoz létre.

rizikófaktor jelen van  
rizikófaktor nincs jelen

	krónikus hörghurut	nincs betegség
dohányzik	a=40	b=20
nem dohányzik	c=60	d=80

Itt nincs értelme kiszámítani a dohányzók között a krónikus hörghurut valószínűségét!

## Követéses (megfigyeléses, cohort) vizsgálat

**Kérdés:** Mekkora kockázatot jelent a dohányzás a szívinfarktus kialakulása szempontjából?

$H_0$ : nincs összefüggés a dohányzás és a szívinfarktus kialakulása között.

**Válogatás szempontja:** dohányzik – nem dohányzik.

Később (pl. 10 év múlva) megvizsgáljuk az infarktus előfordulási gyakoriságát a két csoportban. Az adatokat egy 2x2-es táblázatban rendezzük el.

	beteg (infarktus)		
rizikófaktor (dohányzik)	igen	nem	összesen
igen	a	b	a+b
nem	c	d	c+d
összesen	a+c	b+d	n=a+b+c+d

38

	eset	kontroll
rizikófaktor jelen van	krónikus hörghurut dohányzik a=40	nincs betegség b=20
rizikófaktor nincs jelen	c=60	d=80

esélyhányados =  $\frac{\text{a betegség esélye a faktor megléte esetén}}{\text{a betegség esélye a faktor hiánya esetén}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$

$OR = \frac{\frac{40}{20}}{\frac{60}{80}} = \frac{40}{60} \cdot \frac{80}{20} = 2.7$

A betegség esélye a rizikófaktor megléte esetén 2.7-szer nagyobb, mint a kontroll csoportban, ahol a rizikófaktor nincs jelen. (általánosan)

A krónikus hörghurut esélye a dohányzók között 2.7-szer nagyobb, mint a nemdohányzók között. (konkrétan)

Meghatározható az OR 95 %-os konfidencia intervalluma. Ha az intervallum magában foglalja az 1 értéket, akkor megtartjuk a nullhipotézist (a feltételezett rizikófaktor nem növeli a betegség esélyét).

$$SE(\ln OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

37

## Valószínűségi hányados (likelihood ratio)

Olyan arány, amely megadja, hogy egy teszt módszer milyen mértékben változtatja meg a betegségi esélyeket.

Pozitív teszt eredmény likelihood ratio-ja (posztteszt odds/preteszt odds):

$$LR_{\text{pos}} = \frac{\frac{VP}{\overline{AP}}}{\frac{VP}{VN + \overline{AP}}} = \frac{VP}{VN + \overline{AP}} \cdot \frac{1}{\overline{AP}} = \frac{se}{1 - se}$$

Negatív teszt eredmény likelihood ratio-ja:

$$LR_{\text{neg}} = \frac{\frac{\overline{VN}}{\overline{AP}}}{\frac{\overline{VN}}{VN + \overline{AP}}} = \frac{\overline{VN}}{VN + \overline{AP}} \cdot \frac{1}{\overline{VN}} = \frac{1 - se}{sp}$$

40

A kockázat mértéke a dohányosok között:  $a/(a+b)$ .

A kockázat mértéke a nem dohányzók között:  $c/(c+d)$ .

Ezekből kiszámítjuk az ún. **relatív kockázatot** (RR – relative risk):

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)}$$

ami megadja, hogy hányszor gyakoribb az adott betegség kockázata adott rizikófaktor megléte esetében. RR várható értéke 1, tehát ha  $H_0$  igaz, akkor  $RR = 1$ .

Meghatározható az RR 95 %-os konfidencia intervalluma ( $RR - 1.96 \cdot SE$ ;  $RR + 1.96 \cdot SE$ ). Ha az intervallum magában foglalja az 1 értéket, akkor megtartjuk a nullhipotézist: nincs összefüggés a rizikófaktor (dohányzás) és a betegség (szívinfarktus) kialakulása között.

$$SE(\ln RR) = \sqrt{\frac{1 - a/(a+b)}{a} + \frac{1 - c/(c+d)}{c}}$$

39