

# BIOSTATISZTIKA ÉS INFORMATIKA ALAPJAI

A BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ ORVOSLÁS  
A MATEMATIKAI LOGIKA SZEREPE A DIAGNOSZTIKÁBAN

KELLERMAYER MIKLÓS

“Az idő lassan elszivárog,  
nem lógok a mesék tején,  
hörpintek valódi világot,  
habzó éggel a tetején.”

József Attila: Ars Poetica (részlet)

## BIOSTATISZTIKA ÉS INFORMATIKA AZ ORVOSTUDOMÁNYBAN

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

## ÁTTEKINTÉS

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

## FELMÉRÉSEK, TANULMÁNYOK, KÍSÉRLETEK TERVEZÉSE

Eddig a már összegyűjtött, meglevő adatokkal foglalkoztunk.

A legkifinomultabb adatanalízis sem kárpótol egy rosszul tervezett felmérést. *Inverz logika?*

Hogyan jutunk el az adatokig?

Megfontolandó szempontok:

Cél

Módszerek

Hibaforrások

Mintavételi technikák, mintaméret

## 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?

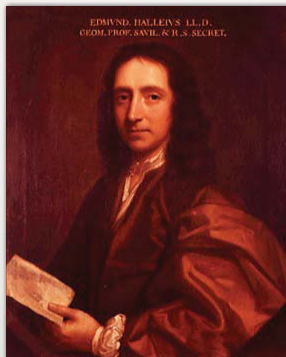
- Beavatkozás hatásának mérése

Gyógyszeres vagy egyéb (pl. sebészi, vakcináció, stb.) eljárás hatékonyságának felmérése. Pl. szúnyogháló 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  
*Natural and Political Observations  
upon the Bills of Mortality*  
Első túlélési táblázat (várható  
élettartam)



William Farr, 1807-1883  
Tisztifőorvos, Anglia és Wales  
Vitális statisztika analízis,  
kolerajárvány - ivóvíz

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 tápláltságuak

*Onchocerciasis*: folyami vakság, Robes-kór

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

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

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

A fertőző vakság második leggyakoribb oka szerte a világon.



Onchocerca volvulus féreg, amint kilép a fekete szúnyog 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.

Legegyszerűbb 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 Metchnikov (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)

# RANDOMIZÁLT, KONTROLL- CSOPORTOS KETTŐS VAK KÍSÉRLET

## Polio vakcina hatásosságának mérése

| Megfontolás                             | Problémák   |
|---|---|
| Egyszerűen csak beadjuk az oltóanyagot. | A járvány intenzitása magától is ingadozik (megoldás: összehasonlító vizsgálat).                              |
| <b>Kontrollcsoport</b> 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 - <b>sorsolás, randomizálás</b> ) |
| Oltási módszer megválasztása            | Tudatalatti tényezők hatása (megoldás: placebo alkalmazása)   |
| Diagnosztika                            | Vezetett diagnózis (megoldás: <b>kettős vak</b> kísérlet)   |

# HIBAFORRÁSOK

## Random hiba:

Mérési bizonytalanság, véletlenszerű hatások.  
Pontosságot csökkent, de helytelen következtetésekhöz 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.

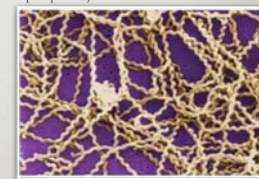
### 2. “Megzavaró” hiba (confounding bias)

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.

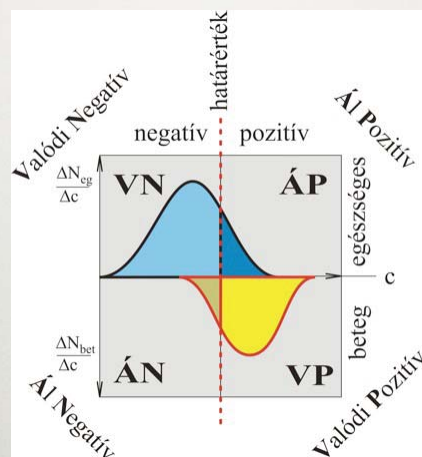
*Leptospirosis*: leggyakoribb zoonosis (állatról emberre terjedő betegség). A spirochaeta *Leptospira* fajok által okozott lázas fertőzés.



*Leptospira* baktériumok SEM felvételen.

# HELYES KIVÁLASZTÁS (CSOPORTBA SOROLÁS) PARAMÉTEREI

## Igazságmátrix



valós állapot:  
egészséges vagy  
beteg

teszt szerint:  
negatív vagy pozitív

## Cél:

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

# HELYES KIVÁLASZTÁS PARAMÉTEREI I.



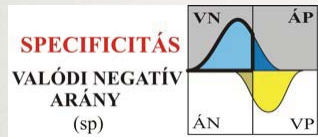
annak a valószínűsége, hogy a teszt egy beteget pozitívnak talál (betegnek diagnosztizál), pozitív a betegek között

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

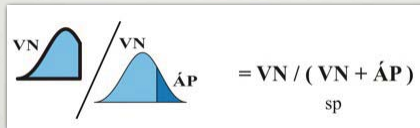
Nagy szenzitivitású tesztek (közel 100%) a korai diagnózis során kívánatosak (screening), ekkor kevés beteg marad felismerés nélkül. Ugyanígy, pl. egy vakcinációs kísérlet elején fontos a pozitívak nagy érzékenységgű kiszűrése.



# 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. Ugyanígy, pl. egy post-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

*Mekkora legyen a minta?*

-Etikai kérdések

-Átlag szórása, pontosság

# DIAGNOSZTIKA, DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Az orvos a beteg egyénnel találkozik.

Diagnózis: azonosított betegség, amelyben a beteg szenved.

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

dia = szét, gnosis = ismeret.

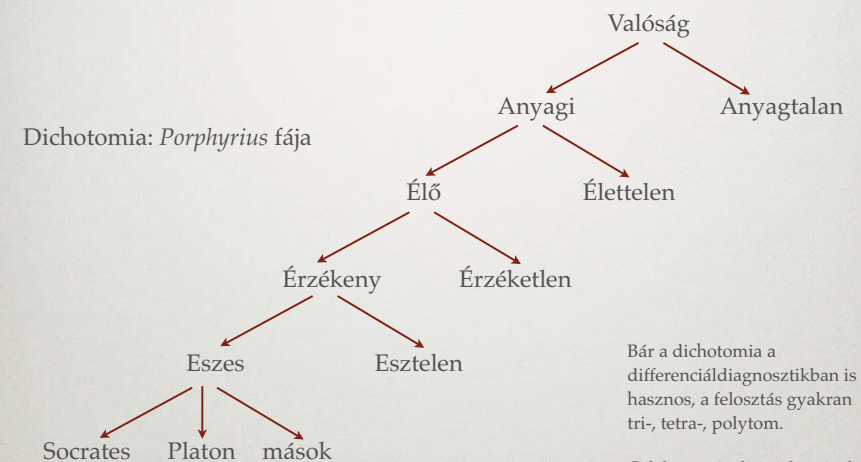
Differenciáldiagnosztika: elkülönítő felismerés, több lehetőség közül kiválasztott felismerés.

A diagnózis legtöbbször nem tény, hanem lehetőség.

A differenciáldiagnosztika lépései:

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

# OSZTÁLYOZÁSI LOGIKA



Bár a dichotomia a differenciáldiagnosztikában is hasznos, a felosztás gyakran tri-, tetra-, polytom.

Cél: betegségek és jelenségek asszociálása.

# 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 (?)
- Ósi 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.

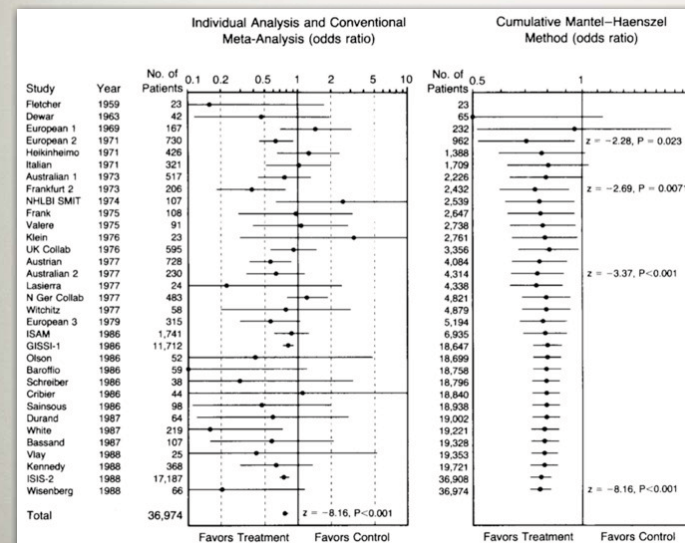


Archie Cochrane (1909-1989)



# TÉNYEKEN ALAPULÓ ORVOSLÁS “EVIDENCE-BASED MEDICINE”

Streptokináz kezelés hatása akut miokardiális infarktusban



## 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:

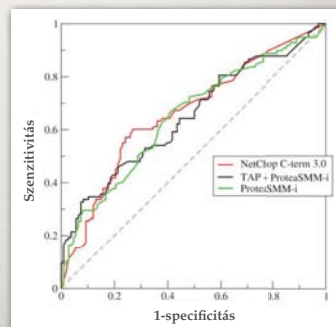
1. Eredeti orvosi tudományos szakirodalom ajánlásainak alkalmazása.
2. Összefoglaló, áttekintő szakirodalom ajánlásainak alkalmazása.
3. Orvostudományi iskolák ajánlásainak alkalmazása.

## 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 felállítása (vagy terápia kialakítása) 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. felső légúti megbetegedések, malignus tumorok, stb.)

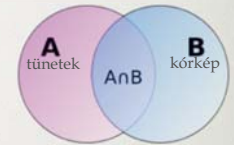


# SZÁMÍTÓGÉPPEL TÁMOGATOTT ORVOSI DÖNTÉS II.

- 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:**
  - Határozzuk meg, hogy a felmerülő kórképekben előfordulnak-e az észlelt tünetek?
  - Pontozzuk a kórképeket aszerint, hogy a tünettanból hány tünetet észlelünk.
  - Pontszám szerint rangsoroljuk a kórképeket
  - Vizsgáljuk meg, hogy az észlelt tünetek között szerepel-e olyan, amelyet nem tartalmaz a legmagasabban rangsorolt kórkép.
  - Ha van ilyen tünet, akkor vizsgáljuk meg a rangsorban következő helyen álló kórképet.
  - Új tünetek** felmerülése esetén az iterációt újból elkezdjük (1. pont); ellenkező esetben a rangsorolt kórképek szerint állítjuk fel a diagnózist.
- Problémák**  
Tünetek **gyakororiságát** és **súlyosságát** nehéz figyelembe venni.  
Újjonnan 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

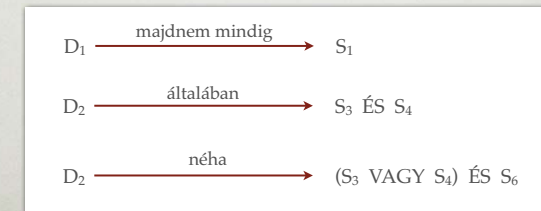
A AND B: metszet

A XOR B: unió - metszet

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

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

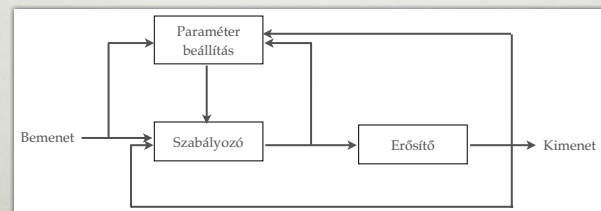
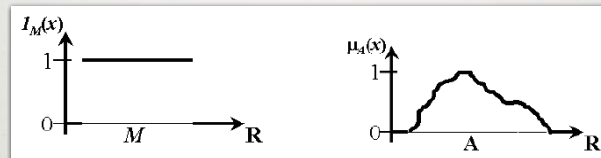
Majdnem mindig, általában, néha: matematikai valószínűségi elemek (operátorok)



# FUZZY LOGIC

Lotfi Zadeh, 1962, Berkeley

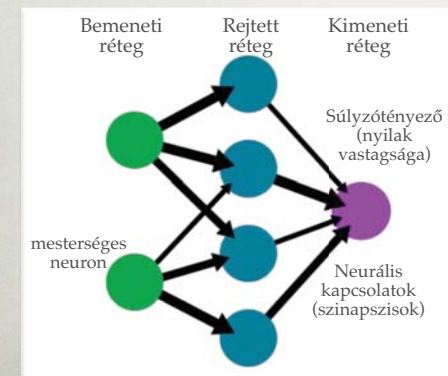
- Halmazelméletben: egy esemény eleme, tagja egy halmaznak ("tagság" értéke 1), vagy nem ("tagság" értéke 0).
- Fuzzy ("homályos") logika szerint: a tagság értéke ("membership function") 0 és 1 közötti értékeket is felvehet.



Adaptív szabályozó rendszer

# NEURÁLIS HÁLÓZATOK

- Biológiai neurális hálózatok**  
Neuronok egy élettani feladatot ellátó csoportja
- Mesterséges neurális hálózatok**
  - Mesterséges neuronok összekapcsolt hálózata
  - A természetes idegrendszeri hálózatot utánozza
  - Cél: 1) idegrendszeri működés megértése, modellezése, 2) mesterséges intelligencia feladatok elvégzése (pl. becslések, döntések)



**Tulajdonságok, működés:**

- Összekapcsoltság:** hálózati rétegek közötti kapcsolatok száma
- Tanulási folyamat:** súlyzó tényezők iteratív frissítése
- Aktivációs függvény:** bemeneti függvényt átalakítja a kimeneti függvénné

“az igazat mondd, ne csak a valódit”

József Attila: Thomas Mann üdvözlése (részlet)