

# BIOSTATISZTIKA ÉS INFORMATIKA ALAPJAI

A BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ ORVOSLÁS  
A MATEMATIKAI LOGIKA SZEREPE A DIAGNOSZTIKÁBAN

KELLERMAYER MIKLÓS

Wednesday 9 December 15

## Biostatisztika és informatika az orvostudományban

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

Wednesday 9 December 15

## 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:
  - Definálható, Kódolható, Tárolható, Továbbítható
- Orvosi tudás, orvosi adatok:
  - hatalmas információhalmaz

Wednesday 9 December 15

## 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?

Wednesday 9 December 15

# 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 morbitást/mortalitást, stb.  
De ugyanígy: diagnosztikus módszer hatékonyságának megállapítása.

Wednesday 9 December 15

# 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, politikus  
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

Wednesday 9 December 15

# 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 kór folyamatot csupán figyeljük anélkül, hogy annak alakulását befolyásolnánk. Mintavételi technikák fontosak: mintaméret, egyedek kiválasztásának valószínűsége.

- I. 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.

Wednesday 9 December 15

# Keresztmetszeti tanulmány probléma

**Onchocerciasis** tanulmány: vakok alacsonyabb tápláltságúak

**Onchocerciasis:** folyami vakság, Robles-kór

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

A fereg 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* fereg, amint kilép a fekete szúnyog antennájából.



Vakokat vezető gyermekek Afrikában.



Az onchocerciasis elterjedése a világon.

Alacsony tápláltság - alacsony ellenállóképeség a fertőzéssel szemben.

**De:** Vakság - hátráltatott táplálkozás.

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

Wednesday 9 December 15

# 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** (**esetcsoport**). 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.

Wednesday 9 December 15

# 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).

Wednesday 9 December 15

# 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, himiőltás)
- Oliver Wendel Holmes (1809-1894, anaesthesia, gyermekági 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)

Wednesday 9 December 15

# Poliomyelitis

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



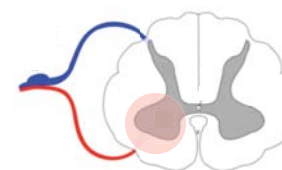
Jakob Heine,  
1840



Oskar Medin,  
1890



Végtagi izomzat  
petyhüdt bénulása,  
izomsorvadás, végtag-  
deformáció



A poliovírus preferáltn támadja meg a gerincvelő  
előlső szarv mozgató idegsejtjeit.



Súlyos esetben  
légzésbénulás.  
Légzéstámogatás  
vastüdővel.

Wednesday 9 December 15

# 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).
<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</b> )
Oltási módszer megválasztása	Tudatalatti tényezők hatása (megoldás: placebo alkalmazása)
Diagnosztika	Vezetett diagnózis (megoldás: <b>kettős vak</b> kísérlet)

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

Wednesday 9 December 15

# 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 hasmenésetek nem kerülnek bele a klinikai mintába.

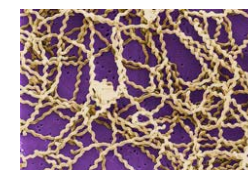
### 2. "Megzavaró" hiba (confounding bias)

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 nem különbözetet 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 baktériumak SEM felvételen.

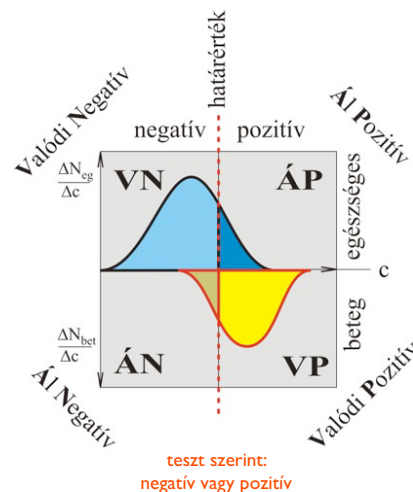
Wednesday 9 December 15

# 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.)



valós állapot:  
egészséges vagy  
beteg

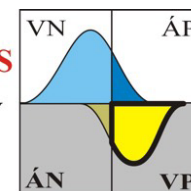
teszt szerint:  
negatív vagy pozitív

Wednesday 9 December 15

# Helyes kiválasztás paraméterei I.

## SZENZITIVITÁS

VALÓDI POZITÍV  
ARÁNY  
(se)



Annak a valószínűsége, hogy a teszt egy beteget pozitívnak talál (betegnek diagnosztizál);  
Pozitív a betegek között.



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

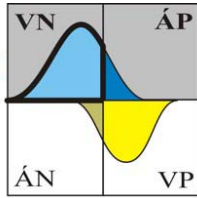
Nagy szenzitivitású tesztek (közel 100%) a **korai diagnózis** során kívánatosak (screening), ekkor kevés beteg marad felismerés nélkül. Ugyanígy, pl. egy vakcinációs kísérlet elején fontos a pozitívak nagy érzékenységgel kiszűrése.

Wednesday 9 December 15



# Helyes kiválasztás paramétereii II.

**SPECIFICITÁS**  
VALÓDI NEGATÍV  
ARÁNY  
(sp)



## Fajlagosság:

Annak a valószínűsége, hogy a teszt egy egészségeset negatívnak talál (egészségesnek diagnosztizál); Negatív az egészségesek között

$$\frac{VN}{VN + \acute{A}P} = sp$$

Magas specificitású tesztek (közel 100%) akkor fontosak, ha az **álpozítív 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.

Wednesday 9 December 15

# 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.

Wednesday 9 December 15

# Orvosi tevékenység

## Döntések sorozata!

A természettudós és a gondolkodó orvos logikája hasonló:

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



Terápia

Wednesday 9 December 15

# 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.

Wednesday 9 December 15

# 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.



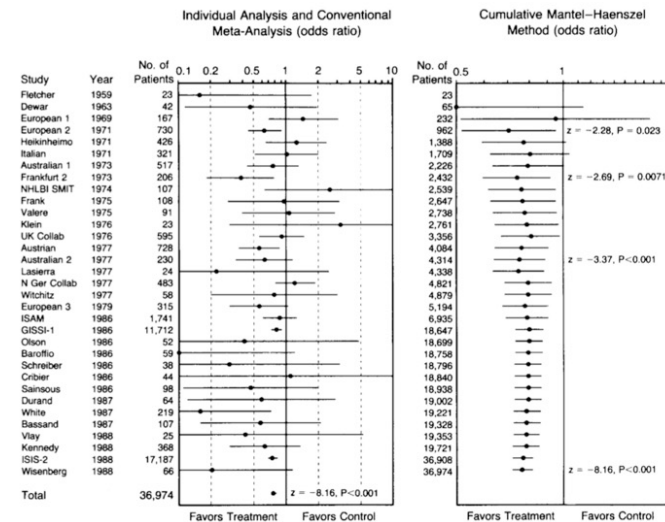
Archie Cochrane (1909-1989)



Wednesday 9 December 15

# Tényeken alapuló orvoslás “Evidence-based medicine”

## Streptokináz kezelés hatása akut miokardiális infarktusban



### N.B.:

- meta-analízis: 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 hatásossága már 1973-ban egyértelmű lett volna.

Wednesday 9 December 15

# 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.

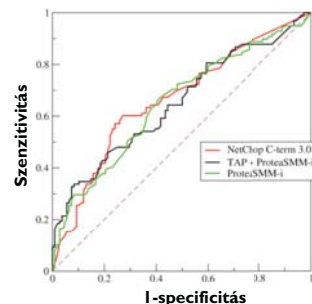
### Milyen “jó” a tények?

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”)



Wednesday 9 December 15

# Számítógéppel támogatott orvosi döntés I.

A diagnózis felállítás (vagy terápia kialakítás) bonyolult, komplex döntéshozattal 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. felsőlégúti megbetegedések, malignus tumorok, stb.)

Wednesday 9 December 15

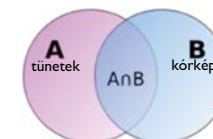
# Számítógéppel támogatott orvosi döntés II.

- 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 tünettárból 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.

Wednesday 9 December 15

# 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

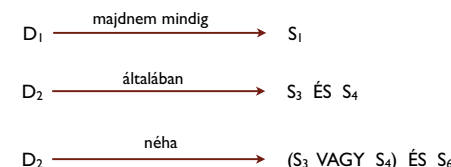
A AND B: metszet

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)



Wednesday 9 December 15

# Hit - bizonyosság - tudás

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



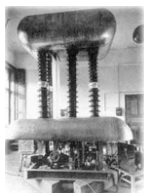
**A statisztika a gondolkodásunkban is inherensen jelentkezik...**



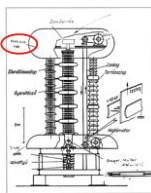
Simonyi Károly (1916-2001)



A részecskegyorsító ma (ELTE)



Van de Graaff részecskegyorsító (Sopron, 1951)



Murillo: Napkeleti bölcsek hódolata

Wednesday 9 December 15