

# Biostatisztika és Informatika Alapjai

A bizonyítékokon alapuló orvoslás  
A matematikai logika szerepe a diagnosztikában

Kellermayer Miklós helyett Veres Dániel

## Biostatisztika és informatika az orvostudományban

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

## Biostatisztika – nade miért?

- „Azért, hogy el tudjuk dönteni, elhiggyünk-e valamit, amit olvasunk, vagy hogy észrevegyük, hol van benne a hiba, vagyis hogy ne dőljünk be olyan könnyen a statisztikai bűvészkedéseknek, műtermékeknek és tévedéseknek.” (\*ld. excel file)
- „Azért, hogy jobban meg tudjuk ítélni, szerencsénk volt-e vagy pechünk – vagy éppen egyik sem.”
- „Azért, hogy jobban meg tudjuk ítélni, mi mennyit ér, miért mennyit érdemes kockáztatni.”
- „Azért, hogy saját vizsgálataink tervezését, illetve kiértékelését ügyesebben el tudjuk végezni.”
- „Elhagyhatok-e egy gyanús, hibásnak látszó adatot?”
- „Érdekes, váratlan eredményt kaptam? Most felfedeztem valamit, vagy csak a véletlen játéka, amit látok?”
- „Azért, hogy eredményeinket érthetőbben és hatásosabban, a lényegét kiemelve tudjuk közölni.”
- „Azért, hogy pontosan értsük a szakirodalmat.”  
(Reiczigel J.)

...

Egy matematikus, egy alkalmazott matematikus és egy statisztikus mindhárman egy bizonyos munkára jelentkeztek. A felvételi beszélgetésen megkérdezték tőlük, hogy mennyi  $1+1$ ?

Matematikus: Be tudom bizonyítani, hogy létezik, de azt nem, hogy csak egy megoldás van.

Alkalmazott matematikus: A válasz közelítően 1.99, a becslés szórása 0.01.

Statisztikus (kilépett a szobából, majd hirtelen visszatért és érdeklődött): tehát mit szeretnétek, mennyi legyen?

stat viccek forrása: <http://www.ilstu.edu/~ggramsey/Gallery.html>

## Tantárgyi áttekintés, reflexió

- Változók, adattípus:
  - *Lehető legmagasabb skála (\*Id. excel file), eloszlás – normalitás vizsgálat*
- A véletlen szerepe nagy!
- OR, RR:
  - *tényleg? (\*Id. excel file)*
- Mintából következtetünk a sokaságra, illetve fordítva
- Statisztikai következtetések:
  - *Hipotézisvizsgálat - feltételek, mit is akarunk becsülni? (\*Id. excel file)*
- Korreláció:
  - *kiemelten fontos az ábra, korreláció nem jelent ok-okozatot*
  - ( © pl: <http://www.fastcodesign.com/3030529/infographic-of-the-day/hilarious-graphs-prove-that-correlation-isnt-causation>)
- Statisztikai adatok - információ
- Az információ:
  - *Definiálható, Kódolható, Tárolható, Továbbítható*
- Orvosi tudás, orvosi adatok:
  - *hatalmas információhalmaz*

## Felmérések, klinikai kísérletek tervezése

- A már összegyűjtött, meglevő, rendelkezésre álló adatokkal foglalkozunk.

## 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, a kérdés?
- 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, HINI 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, HINI 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, HINI 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.  
  
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.

## Keresztmetszeti tanulmány

**Onchocerciasis** tanulmány: vakok alacsonyabb tápláltságúak

**Onchocerciasis:** folyami vakság, Robles-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, szövetelhalás (pl. szemben).

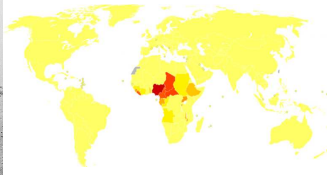
A fertőző vakság második leggyakoribb oka szerte a világon.



*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.

**NB!!**

- **NB:**  
**Prevalencia** - a betegség gyakorisága a vizsgált populációban egy adott időpontban.  
**Incidencia** - az új betegek száma a veszélyeztetett populációban egy adott időintervallumban.

**Időintervallum!**

**akut:** prevalencia ~ incidencia

**krónikus:** prevalencia ? incidencia

Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

## Felmérések módszertana II.

### • B. Megfigyelések (folyt.)

A kórfolyamatot csupán figyeljük anélkül, hogy annak alakulását befolyásolnánk.

2. Longitudinális tanulmányok (követéses módszer)

**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 (kohort):** a csoport összetétele változatlan a felmérés során.

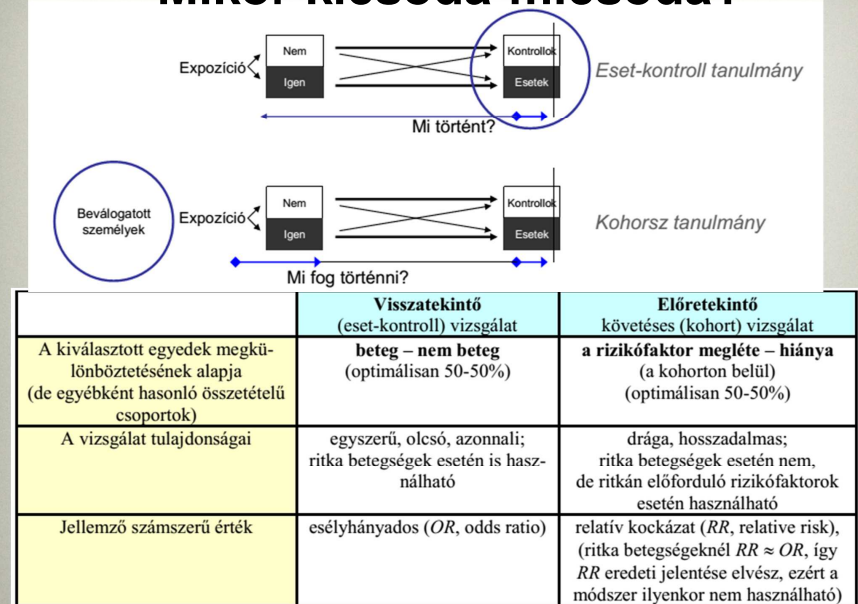
3. Eset-kontroll vizsgálat (case-control study)

Egyik csoport: **beteg (esetcsoport)**. Másik csoport: **kontroll (kontrollcs.)**

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.

## Mikor kicsoda-micsoda?



Megjegyzés: **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**

## 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.

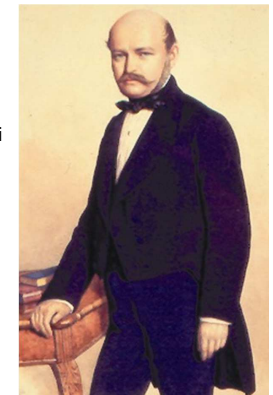
#### 3. Intervenciós kísérletek

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)

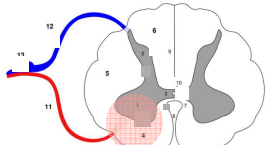


# Poliomyelitis

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



Jakob Heine, 1840 Oskar Medin, 1890



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



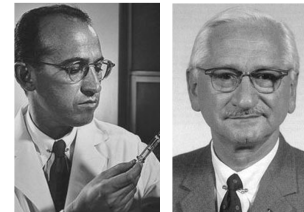
Végtagi izomzat petyhüdt bénulása, izomsorvadás, végtag-deformáció



Súlyos esetben légzésbénulás. Légzéztámogatás vastüdővel.

# Randomizált, kontroll-csoportos kettős vak kísérlet

## Polio vakcina hatásosságának mérése



Jonas Salk, 1955  
IPV: Inaktívált 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 - <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                 |

## 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)

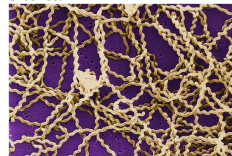
A résztvevő csoportok között különbség van a vizsgált paraméter szempontjából is. Pl. **leptospirosis** prevalenciája városi és vidéki lakosság körében. A nem megzavaró paraméter: a leptospirosis prevalenciája nemi különbséget mutat (férfiakban gyakoribb), de a nemi összetétel is különbözik a városban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

#### 3. Információs hiba (information bias)

Kérdőív hiba, vizsgáló, válaszadó hibája, instrumentális hibák.

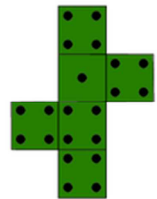
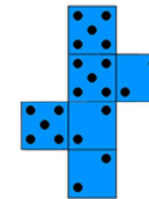
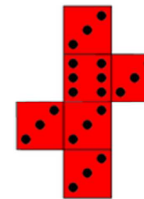
Megjegyzések: (azon kívül, hogy **tanuld meg a fentieket, mert vizsgán szeretjük kérdezni!**)  
!gyanú!, +pl.:nem tranzitivitás – gyanús...

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



*Leptospira* baktériumok SEM felvételen.

## Nem-tranzitivitás



\*Id. excel file

Linkek:

[https://en.wikipedia.org/wiki/Nontransitive\\_dice](https://en.wikipedia.org/wiki/Nontransitive_dice)

<http://singingbanana.com/dice/article.htm>

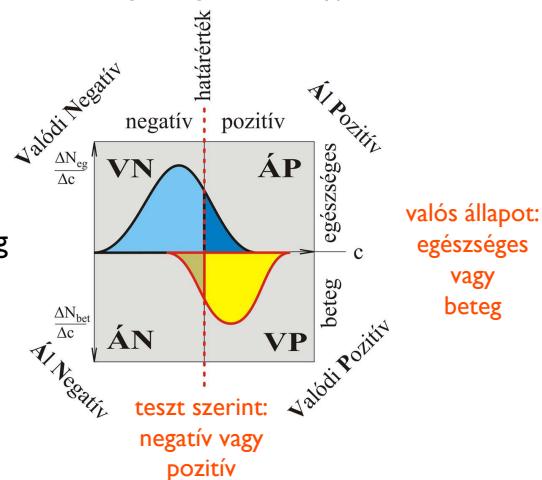
<https://plus.maths.org/content/taxonomy/term/789>

# Mintakiválasztás célja: csoportba sorolás

### Csoportba sorolás az igazságmátrix alapján

**Cél:**

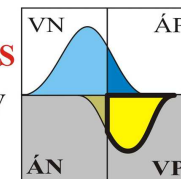
Helyesen soroljuk az egyéneket a megadott csoportokba (pl. betegség szerint: egészséges - beteg, kockázati csoport szerint: alacsony - magas, stb.)



## Helyes kiválasztás paramétereit I.

## SZENZITIVITÁS

**VALÓDI POZITÍV  
ARÁNY**  
(se)



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

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

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 érzékenységu kiszűrése.

# „Szkríning” – mikor is?

### Szűrővizsgálatok:

## Gyakori betegség

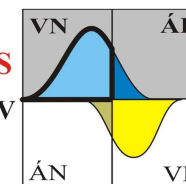
Gyógyítható

Korai felismerése nagy előnnyel jár (egyén, társadalmi, **anyagi**)

## Helyes kiválasztás paramétereit II.

## SPECIFICITÁS

**VALÓDI NEGATÍV  
ARÁNY**  
(sp)



**Fajlagosság:**

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

Diagram illustrating the calculation of the Value Number (VN) for a specific point (sp). It shows a blue area under a curve labeled 'VN' and a smaller blue area under a curve labeled 'VN' and 'sp'. The formula is  $VN / (VN + sp)$ .

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.

# 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.

## -Kérdezze meg statisztikusát...

(© pl: <https://www.youtube.com/watch?v=PbODigCZqL8>)

# 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

# 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.

# Tényeken alapuló orvoslás “Evidence-based medicine”

“A tudományos igazság kizárólagos kritériuma a kísérlet.”

**A lehető legjobb tények felhasználása az orvosi döntéshozásban.**

## Történet:

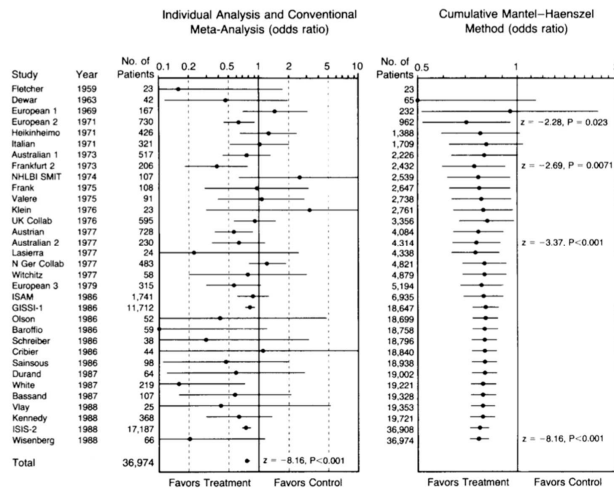
- Ókori görögök (?)
- Ősi kínai orvoslás (?)
- Avicenna (*Ibn Sīnā*) (XI. sz.): *Canon medicinae* (1025); 14 kötetes orvosi enciklopédia
- Archie Cochrane: Skót orvos, epidemiológus. ‘*Effectiveness and Efficiency: random reflections on health services*’ (1972)
- “Evidence-based medicine” mint fogalom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



Archie Cochrane (1909-1989)

# “EBM”

## 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 esetében az esemény valószínűsége megegyezik mindkét csoportban.
- A tények megfelelő figyelembe vételével a kezelés hatásossága már 1973-ban egyértelmű lett volna.

# “EBM”

## Gyakorlat:

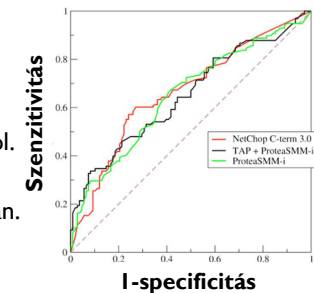
1. Tény-alapú, intézményesített döntési javaslatok - Tényeken alapuló egészségügy.
2. Tény-alapú egyéni döntési gyakorlat.

## 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

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