

XI. BIOMETRIAI KONFERENCIA

HELYSZIN: ACCELSIORS KFT, 1222 BUDAPEST, HÁROS UTCA 103.

PROGRAM

9:00-9:30 *Regisztráció*

Biostatisztika a gyógyszerkutatásban

Üléselnök: Kemény Sándor

9:30-9:50 Singer Júlia Kontroll-alapú többszörös hiánypótlás MNAR hiányzási mechanizmus esetén

9:50-10:10 Pusztai Éva, Vágó Emese, Kemény Sándor Biodekontamináció sikerességének ellenőrzése biológiai indikátorokkal

10:10-10:30 Szűcs Mónika Többcsoportos ROC analízis, általánosított Youden-index és alkalmazása klinikai vizsgálatokban

10:30-10:50 Magyar Gabriella Hogyan vizsgáljunk gyógyszer-kölcsönhatást?

10:50-11:20 *Kávészünet*

Statisztikai Modellezés

Üléselnök: Ittész András

11:20-11:50 Rózsa Lajos, Harnos Andrea, Lang Zsolt Meghívott előadó A gazda-parazita testméretek allometriája: komparatív elemzés a gazda és a parazita törzsfák mentén

11:50-12:10 Vág János, Molnár Eszter, Fazekas Réka, Sinkovits Dániel, Tóth Zsuzsanna, Lohinai Zsolt A Laser Speckle Contrast Imaging reprodukálhatósága humán gingiva vérkeringésének tanulmányozásakor

12:10-12:30 Lang Zsolt, Rakonczai Pál Együttes modell a túlélési időre és a kumulált költségre

12:30-13:30 *Ebédészünet*

Modellek népegészségügyi vizsgálatokban

Üléselnök: Vitrai József

13:30-13:50	<u>Uzzoli Annamária</u> , Vitrai József, Pál Viktor, Beke Szilvia, Bán Attila, Kovai Cecília	Az ellátáshoz való hozzáférés területi egyenlőtlenségei az akut miokardiális infarktus esetszámai alapján
13:50-14:10	<u>Varsányi Péter</u> , Tóth Gergely, Vokó Zoltán	Hatásos módszerek keresése az iskolás gyerekek viselkedésének befolyásolásához
14:10-14:30	<u>Bakacs Márta</u> , Erdei Gergő, Nagy Barbara, Illés Éva, Kovács Viktória Anna	6-8 évesek tápláltsági állapota és egyes környezeti tényezők közötti összefüggések elemzése
14:30-14:50	<u>Ferenci Tamás</u> , Kolossváry Endre	Hogyan modellezzük betegségek előfordulásának időbeli változását?

14:50-15:20 *Kávészünet*

Statisztikai módszerek és alkalmazásaik

Üléselnök: Ferenci Tamás

15:20-15:40	Reiczigel Jenő	Konfidencia-intervallum a relatív kockázatra, ha mind a kockázati tényező, mind a kimenetel besorolása hibás lehet
15:40-16:00	Tóth Gergely	Elemzési lehetőségek látens klaszter modellekkel (LCA)
16:00-16:30	Sólymos Péter	Indikátor fajok és többváltozós kalibráció alkalmazása természetes erőforrás gazdálkodásban

16:30-17:00 *Poszterszekció,
kávészünet*

Biostatisztika/Biometria oktatás Magyarországon

Üléselnök: Németh Renáta

17:00-17:20	<u>Szűcs Mónika</u> , Griechisch Erika, Lantos Tamás, Rárosi Ferenc, Boda Krisztina	Biostatisztika oktatása az SZTE Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetében egyetemi kutatóknak és hallgatóknak
17:20-18:00	Beszélgetés	

18:00

Zárszó

18:30

*Közös vacsora a
szomszédos
vendéglőben*

Poszterek:

Laszlo Anna M., Boda Krisztina, Ladanyi Marta, Bari Ferenc, Galfi Marta, Radacs Marianna:
Comparison of repeated measures analysis models to test the effect of electromagnetic field

Munkácsy Gyöngyi, Herman Péter, Sztupinszki Zsófia, Györffy Balázs: Offtarget adatbázis –
mellékhatások számítása 1618 vizsgálat transzkriptom szintű adatainak elemzésével

ABSZTRAKTOK (AZ ELŐADÁSOK SORRENDJÉBEN)

KONTROLL ALAPÚ TÖBBSZÖRÖS HIÁNYPÓTLÁS MNAR HIÁNYZÁSI MECHANIZMUS ESETÉN

Singer Júlia

Accelsiors KFT

A legtöbb statisztikai elemzésben előfordulnak hiányzó adatok, és ezek kezelési módja döntően befolyásolhatja a becslések eredményét. A hiányzás ténye által hordozott információ is hasznosítható, amennyiben fel tudjuk tárni az okokat, a hiányzó adatok keletkezésének mechanizmusát.

Amennyiben a hiányzás valószínűsége általunk nem mért (esetleg nem mérhető) tényezőktől is függ, akkor ezt a mechanizmust nem véletlen, azaz MNAR (Missing Not At Random) hiányzásnak – vagy más néven informatív, nem elhanyagolható hiányzásnak – nevezzük. Ilyen hiányzási ok lehet például a beteg állapotának hirtelen romlása, amelyet az előző vizsgálat során még nem észleltek. A hiánypótlás ilyenkor szükségszerűen olyan feltételezéseken alapul, melyek teljesülését nem tesztelhetjük, mégis képet adnak arról, hogy a vizsgálat becsült eredménye mennyire érzékeny ezekre a feltételekre nézve.

Párhuzamos kezelési csoportok összehasonlítását célzó klinikai vizsgálatokban ez a hozzáadott feltétel gyakran az, hogy a hiányzó adatok a kontroll csoport mintázatát követik. Ez a hozzáadott feltétel jól alkalmazható placebo kontroll esetén, azonban az elsőfajta hiba növekedéséhez vezethet aktív kontrollos non-inferioritási vizsgálatok esetén. Az előadás célja a kontroll-alapú többszörös hiánypótlás elsőfajta hibájának vizsgálata, valamint egy alternatív megoldás bemutatása non-inferioritási vizsgálatok esetére.

BIODEKONTAMINÁCIÓ SIKERESSÉGÉNEK ELLENŐRZÉSE BIOLÓGIAI INDIKÁTOROKKAL

Pusztai Éva, Vágó Emese, Kemény Sándor

A megfelelően steril körülmények biztosítása egyes gyógyszeripari folyamatoknál kulcsfontosságú. Bizonyos esetekben nem lehet a berendezést sterilizálni, csak a mikrobiális szennyezettséget (bioburden) elfogadható szintre csökkenteni, ennek lehetséges módja a porlasztott hidrogén-peroxiddal (VHP v. VPHP) végzett dekontamináció. Ennek mértékét biológiai indikátorokkal (BI) vizsgálják, mely elnevezés valamilyen inert hordozóra (pl. papír, rozsdamentes acél) felvitt ellenálló mikroorganizmust (spórákat) takar. Az ellenőrzési folyamat lényege az, hogy adott számú BI-t helyeznek el a fertőtlenítendő készülékben (pl. izolátorban), majd a folyamat végén leoltással és tenyésztéssel megvizsgálják, hogy hány bioindikátoron maradt életképes spóra. A módszer korlátja, hogy nincs lehetőség a spóraszám meghatározására, csak igen/nem választ kaphatunk. A Poisson-eloszlás alkalmazásával

teremtünk összefüggést a csíraszám és a pozitív BI-ok száma között. A fertőtlenítést akkor tekintik sikeresnek, ha a pozitív BI-ok száma egy előre meghatározott határérték alatt marad. A döntésnél figyelembe kell venni, hogy a VHP csak a felületi spórákat pusztítja el, tehát a hordozón csomókban lévő (ún. huncut) spórákat nem, a leoltásnál viszont ezeket életképesnek tapasztaljuk. Tehát a VHP-módszerrel a csomókban lévő spórák száma alá nem csökkenthető a sikeres dekontaminálással elért csíraszám. Vizsgáltuk a pozícióként kihelyezendő biológiai indikátorok számát és a hibás döntés valószínűségét. Azt találtuk, hogy bizonyos indikátor-szám alatt nem tartható az első- és másodfajú hiba valószínűségére vonatkozó előírás, ill. a kimutathatóság szempontjából nem reális az az igény, hogy a spórák száma milliomod részére csökkenjen a kezelés eredményeképpen.

TÖBB CSOPORTOS ROC ANALÍZIS, ÁLTALÁNOSÍTOTT YODEN-INDEX ÉS ALKALMAZÁSA KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

Szűcs Mónika

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

A diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére különböző statisztikai módszerek állnak a rendelkezésünkre, az egyik, széles körben elterjedt módszer a ROC (Receiver Operating Characteristic) analízis. A becsült szenzitivitás és specificitás értékekből Youden-indexek számolhatók, melyek segítenek az optimális elvágó pont (cut-off) megadásában. Azonban ez a módszer csak két csoport (pl.: egészséges-beteg) elkülönítésére alkalmas. Abban az esetben, ha több csoportot szeretnénk elkülöníteni, a több-csoportos ROC (multiclass-ROC) analízis az egyik alkalmas módszer. Az elvágó pontok meghatározásához az általánosított Youden-index használható.

Előadásunkban ismertetjük a több-csoportos ROC analízis, valamint az általánosított Youden-index számításának módszerét több elvágópont meghatározására. Szimulált adatokon bemutatjuk a módszer hasznosságát a páronkénti összehasonlításokhoz képest. Végül vizsgáljuk a calprotectin és MMP-9 (mátrix-metalloprotáz-9) szintek relevanciáját a colorectalis carcinoma, a premalignus állapot (adenoma) és az „egészséges” betegek elkülönítése esetén, majd az általánosított Youden-index alapján elvágó pontokat határozunk meg.

HOGYAN VIZSGÁLJUNK GYÓGYSZER-KÖLCSÖNHATÁST?

dr. Magyar Gabriella, Richter Gedeon Nyrt.

Egy új gyógyszer kifejlesztésekor egy sor vizsgálatot el kell végezni, amelyekkel feltérképezzük a farmakokinetikai interakciókat az új vegyület és a már piacon lévő vegyületek

között együttadás esetén. Egy új vegyület interakciós potenciáljának felderítése az *in vitro* vizsgálatok után *in vivo* klinikai vizsgálatokat is igényel, melyekben vizsgáljuk mind az új vegyület hatását más gyógyszerekre, mind más gyógyszerek hatását az új anyagunkra. Ezen klinikai vizsgálatok eredményei alapján előre jelezhetjük a vizsgált mechanizmuson alapuló egyéb interakciókat és dozírozási javaslatokat tehetünk, amennyiben szükséges a dózis módosítása együttadás esetén.

Előadásomban az EMA és FDA gyógyszer-kölcsönhatásokra vonatkozó guideline-jai alapján veszem sorra, hogy milyen vizsgálatok is szükségesek egy-egy esetben, pár érdekes irodalmi példa kapcsán.

A GAZDA-PARAZITA TESTMÉRETEK ALLOMETRIÁJA: KOMPARATÍV ELEMZÉS A GAZDA ÉS A PARAZITA TÖRZSFÁK MENTÉN

Rózsa Lajos¹, Lang Zsolt², Harnos Andrea²

1 MTA-ELTE-MTM Ökológiai Kutatócsoport

2 Állatorvostudományi Egyetem Budapest, Biomatematikai és Számítástechnikai Tanszék

A gazda és parazita testméretek allometrikus összefüggését elemeztük egy viszonylag nagy mintán (az ismert tolltetű fajok ~ 15%-a) fajok közti komparatív elemzésekben. A filogenetikai függőségi viszonyok és a varianciák inhomogenitásának figyelembe vételére *a filogenetikai általánosított legkisebb négyzetek* módszerét (pylogenetic generalized least squares) alkalmaztuk. A filogenetikai kontroll során a gazdák és parazitáik törzsféjlődésére is kontrolláltunk. Mind a „Harrison Szabályt” (HSz: pozitív kapcsolat a gazda és parazita testméretek közt) mind Poulin Növekvő Variancia Hipotézisét (PNVH: pozitív kapcsolat a gazda testméret és parazita testméret varianciája közt) külön-külön teszteltük a modelleken belül a 3 fő tolltetű család (Ricinidae, Menoponidae és Philopterae), illetve az utóbbi családban jól elkülönült 4 ökológiai guild (szárnytetvek, ‘fejtetvek’, törzstetvek és generalisták) esetében. A törzstetvek guild-je kivételével minden családban és minden guild-ben igazoltuk a HSz érvényét. A Ricinidae család és a törzstetvek guild-je kivételével minden családban és minden guild-ben igazoltuk a PNVH érvényét. Mivel a parazitákban a nagyobb testméret együtt jár a nagyobb termékenységgel és a gazda védekezésének való nagyobb kitettséggel (=nagyobb mortalitás), úgy véljük, hogy esetükben a nagy testméret egy „nagy kockázat, nagy nyereség” jellegű életmenet stratégia. A kis gazdafajokon a térbeli korlátok miatt csak kis paraziták élhetnek, miközben a nagytestű gazdafajokon a különböző testméretű, tehát eltérő életmenet stratégiát folytató fajok stabil együttése alakulhat ki. Néhány taxon vagy guild (pl. Ricinidae, törzstetvek) esete specifikus okok miatt eltérhet ettől a trendtől.

A LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING REPRODUKÁLHATÓSÁGA HUMÁN GINGIVA VÉRKERINGÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSOKOR

Vág János, Molnár Eszter, Fazekas Réka, Sinkovits Dániel, Tóth Zsuzsanna, Lohinai Zsolt

A Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI) a gyakorlatban elterjedt, non-invazív módszer a különböző szövetek mikrocirkulációjának vizsgálatára. Humán szájüregi alkalmazása során a véráramlás mérések reprodukálhatóságáról azonban nincsenek irodalmi adatok.

Vizsgálatunk célja annak megállapítása, hogy a szájüregi mérés kivitelezéshez elkerülhetetlenül szükséges klinikai tényezők - mérés szöge, légyszövetek eltartása, tükör alkalmazása - mennyiben befolyásolják a mérések megbízhatóságát.

Ép ínyű, egészséges pácienseket (n=70) vontunk be a vizsgálatba. Az első vizsgálat-sorozatban LSCI snapshotokat készítettünk a gingiváról. A beteg fejét jobbra, majd balra forgatva további felvételeket készítettünk, a sorozatot kétszer megismételve. A második vizsgálat-sorozat során három snapshotot készítettünk az ajkainak ismételt elhúzásával, majd ugyanezt egy héttel később megismételtük (inter-day reprodukálhatóság). A harmadik sorozatban a snapshotokat felváltva direkt rálátásból és tükörből készítettük. A variációs koefficiens (CV) Mixed Modell segítségével határoztuk meg.

A véráramlás átlagértéke szignifikánsan különbözött a fej balra fordításakor a merőleges pozícióhoz képest (3,8%, $p < 0,05$), a teljes (forgatás+ismétlés) CV 6,4% [4,9%-8,9%] volt. Az ajak eltartásával végzett ismétlés nem befolyásolta a véráramlás átlagértéket és a teljes (eltartás+ismétlés) intra-day CV 8,3% [5,9%-11,5%] volt. Az inter-day reprodukálhatóságnál a CV 10,5% [7,1%-15,8%] volt. Tükör használata nem befolyásolta a véráramlás átlagértékét, a teljes (tükör+ismétlés) CV 11,9% [9,1%-15,9%] volt.

A LSCI technika rövid időn belüli ismételhetősége jónak mondható függetlenül attól, hogy az ajkak többször elemeljük vagy tükörből végezzük a mérést. A mérési szög kis mértékben befolyásolja a mérést. Standardizálása azonban nehéz lenne klinikai körülmények között, így ezzel a kismértékű eltéréssel számolni kell. Az LSCI megfelelő módszernek tűnik hosszútávú klinikai szájüregi vizsgálatok elvégzésére is.

EGYÜTTES MODELL A TÚLÉLÉSI IDŐRE ÉS A KUMULÁLT KÖLTSÉGRE

Lang Zsolt, Rakonczai Pál

Ismertetünk egy új típusú, túlélési időre és kumulált költségre illeszthető random trendhatásos együttes túlélési modellt. Ebben a vizsgált esemény idő-, és költség-trend-skálás hazárdjai egyaránt szerephez jutnak. Cox-féle arányos hazárd (AH) modelleket alkalmazunk a vizsgált eseményig tartó időre és kumulált költség-trendre. A személyek kumulált költség-folyamatát nemnegatív, időben szigorúan monoton növekvő, folytonos, véletlen trendkomponens és tőle független Wiener folyamat (reziduális komponens) összegére bontjuk fel. A két AH modellt összekapcsolja egy személytől függő, közös frailty paraméter, mely kifejezi a kumulált idő- és költség-trend sztochasztikus kapcsolatát. Az AH modellek bővíthetők időfüggő kovariánsokkal, pl. magával a költség-trenddel és az eltelt idővel. Lehetőség van nem informatív, időskálán cenzorált adatok figyelembe vételére.

A modell a klasszikus paraméteres eloszláscsaládokra támaszkodik. A paraméterek becslése nem rutinfeladat; kísérleti módszerként EM algoritmust használunk.

A szóban forgó együttes idő- és költség-trend-skálás túlélési modell előnye, hogy összekapcsolja az idő és költség-skálás kockázati függvényeket, túlélési függvényeket, lehetővé teszi ezek pontos meghatározását és szimultán kiértékelését. Ez a megközelítés a betegellátás költségeinek a hagyományos időtől függő költségmodelleknél realisabb közelítését teszi lehetővé.

Valós onkológiai mortalitási tényezőkhöz igazított szimulációs kísérletekkel vizsgáltuk a modell illeszkedésének stabilitását és a paraméterek becslésének pontosságát.

AZ ELLÁTÁSHOZ VALÓ HOZZÁFÉRÉS TERÜLETI EGYENLŐTLENSÉGEI AZ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS ESETSZÁMAI ALAPJÁN

Uzzoli Annamária, Vitrai József, Pál Viktor, Beke Szilvia, Bán Attila, Kovai Cecília

Az előadás célja a népegészségügyi szempontból kiemelkedő jelentőségű akut miokardiális infarktus (AMI) ellátási egyenlőtlenségeinek járási vizsgálata, hangsúlyozottan a területi egyenlőtlenségek értelmezésén keresztül. A kutatás során az AMI- (BNO I21-23) ellátáshoz való hozzáférésben kimutatható földrajzi egyenlőtlenség elemzése történt meg, részben az egyenlőtlenségeket befolyásoló társadalmi-gazdasági tényezők segítségével. A statisztikai vizsgálat az AMI-halandóság járási különbségeire is kitért. A 2008/2009-es pénzügyi és gazdasági válság egészséghatásait szintén figyelembe véve a vizsgált időszakok 2005-2007 és 2013-2015 idszakához köthetők.

A járó- és a fekvőbeteg-ellátási események alapján megvalósult betegút-elemzés jellemző összefüggésekre hívja fel a figyelmet. Ugyan az elmúlt másfél évtizedben csökkent az keringési rendszeri halálozás hazánkban, ennek ellenére Európában élenjáró ország vagyunk a magas kardiovaszkuláris halálozások miatt. A halandóság mellett a statisztikai elemzésekben érdemes kitérni az ellátási esetszám vizsgálatára (fekvő- és járóbeteg-ellátásban). Ezzel kapcsolatban felmerül, hogy a legutóbbi válság egészséghatásaival is (pl. stressz okozta szorongás pszichoszomatikus tünetegyüttese) összefüggésben hogyan alakultak az infarktus megbetegedések az országban. Az AMI-ellátás akut fázisában az intenzív ellátás körülményei fontos információhordozók az ellátáshoz való hozzáférésről, de emellett szükséges tanulmányozni a lábadozó és a fenntartó fázis intézményi körülményeit is. Jelen statisztikai elemzés – adatok hiányában – egyelőre nem tér ki a háziorvosi ellátás vizsgálatára.

A kutatási projekt következő szakaszában a statisztikai számítások eredményei alapján mintaterületek kerülnek kiválasztásra, ahol esettanulmányok formájában interjúkészítés technikával lesznek megkérdezve az érintett betegek és az ellátást végző intézmények a betegség kialakulását és az ellátást befolyásoló tényezők szerepéről.

Az előadás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) K119574 számú pályázat támogatásával készült.

HATÁSOS MÓDSZEREK KERESÉSE AZ ISKOLÁS GYEREKEK VISELKEDÉSÉNEK BEFOLYÁSOLÁSÁHOZ

Varsányi Péter, Tóth Gergely, Vokó Zoltán

Az egyén viselkedésének megváltoztatása kulcsszerepet játszik napjaink egészségfejlesztésében. Kutatásunk ennek a területnek a részletesebb megértésére fókuszál, a népegészségügy területén egyre jobban elfogadottabb rendszertudományi módszerek segítségével. A kutatásban 40 hetedikes osztály 680 tanulója vett részt. Hálózattudományi módszerekkel vizsgáltuk szociometriai és egészségkommunikációs jellemzők összefüggéseit. Az elemzés alapján jól elkülöníthetőnek látszanak azon egészségmagatartás tényezők, amelyek kialakulásában inkább szerepet játszanak az egyénnel bizalmi kapcsolatban lévők (pl. online számítógépes játékok), és amelyek kialakulásában inkább az osztály egészére ható tényezők a meghatározók (pl. alkoholfogyasztás). Az eredmények alapján felmerül, hogy a prevenciók beavatkozások hatásosságának növelése érdekében célszerű figyelembe venni az egyes egészségmagatartás tényezők hálózati sajátosságait is. Eredményeink segítséget nyújthatnak népegészségügyi szakemberek számára ezt figyelembe vevő célzott prevenciók beavatkozások tervezéséhez és megvalósításához.

6-8 ÉVESEK TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOTA ÉS EGYES KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSEK ELEMZÉSE

Bakacs Márta, Erdei Gergő, Nagy Barbara, Illés Éva, Kovács Viktória Anna

Háttér: A gyermekkori elhízás aránya világszerte növekszik, 2025-re az elhízott gyermekek száma becslések szerint eléri a 70 milliót. Emiatt az Egészségügyi Világszervezet 2008-ban indította el a Gyermek Tápláltsági Állapot Vizsgálatot, melyhez már 36 európai ország csatlakozott. Hazánk 2016-ban második alkalommal vett részt a felmérésben, célul tűzve ki a tápláltsági állapot és egyes társadalmi-gazdasági tényezők kapcsolatának vizsgálatát.

Módszer: Valamennyi országban meghatározott protokoll szerint zajlik a vizsgálat. Magyarországon 2016-ban több mint 5000 iskolás országosan reprezentatív mintáján végeztek antropometriai méréseket, továbbá a bevont iskolák táplálkozás-egészségügyi környezetfelmérésére került sor. A túlsúly és az elhízás valamint egyes társadalmi-gazdasági tényezők közti összefüggéseket többszörös logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

Eredmények: Lányoknál a túlsúly a lakóhely népsűrűségével negatív, a felsőfokú végzettségük arányával pozitív összefüggést mutatott. Fiúknál csupán az életkori hatás volt szignifikáns. Az elhízás és a népsűrűség között a lányoknál pozitív, míg a fiúknál negatív összefüggés bizonyult szignifikánsnak. A fiúknál ezen túlmenően Közép-Magyarországhoz viszonyítva valamennyi régióban két-háromszoros volt az elhízás esélye.

Következtetések: A társadalmi-gazdasági tényezők és a túlsúly-elhízás közötti összefüggések már kora gyermekkorban is eltérően alakulnak a lányoknál és a fiúknál. A túlsúlynál és az elhízásnál mutatkozó eltérő nem szerinti összefüggések küszöbhatásra utalnak, vagyis a tápláltsági állapot kategóriák használata indokoltnak látszik.

HOGYAN MODELLEZZÜK BETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSÁNAK IDŐBELI VÁLTOZÁSÁT?

Ferenci Tamás, Kolossváry Endre

Az epidemiológiai elemzések egyik alapvető feladata annak vizsgálata, hogy a betegségek előfordulása hogyan változik időben. Egyre több beteg lesz idővel, vagy pont, hogy ritkul az előfordulása? Van éven belüli periodikus mintázat (szezonális) az előfordulásban? Az ilyen és ehhez hasonló kérdések megválaszolásának egyik legjobb módszere a regressziós modellezés.

Az „idő” mint tényező regressziós modellbe való bevonásának több lehetősége van. Az egyik választási kérdés a függvényforma: használhatunk paraméteres modellezést – legkézenfekvőbben lineáris függvényformát – ami jól becsülhető, extrapolálható és klinikailag interpretálható, ám kérdés lehet, hogy ez leírja-e a valóságot. A nemparaméteres modellek – például a spline-okat használó általánosított additív modellek (GAM) – flexibilisek, a priori elképzelés rákényszerítése nélkül követik az adatokat, ám nehezebben becsülhetőek, nem vagy nem igen extrapolálhatóak, és kevésbé direkt a klinikai interpretációjuk.

Az előadás első fele e modelleket tekinti át.

Ezt követően kitér egy érdekes rész kérdés vizsgálatára: hogyan lehet nemparaméteres modellekből következtetni a változás adott pillanatbeli gyorsaságára? Ez paraméteres modelleknél könnyen megoldható (a függvényforma deriválásával), ez egy kézenfekvő előnyük, de mi a helyzet nemparaméteres modelleknél? Ott erről teljesen le kell mondanunk, vagy valamit tehetünk ennek pótlására...?

A válasz ez utóbbi kérdésre pozitív: a véges differenciák módszerével meghatározható az illesztett spline deriváltja, és – ami még fontosabb – ügyesen eljárva konfidenciaintervallum is adható rá. Ezzel tehát nem csak a változás gyorsasága írható le még nemparaméteres görbe esetén is, hanem azonosíthatóak a szignifikánsan gyakoribbá/ritkábbá válások periódusai is.

Az előadás ennek módszerét mutatja be, az eredményeket az alsó végtagi érbetegségek előfordulásának (finanszírozási adatokon alapuló, teljes népességet lefedő, 10 évet átfogó) magyar adatokkal illusztrálva.

KONFIDENCIA-INTERVALLUM A RELATÍV KOCKÁZATRA, HA MIND A KOCKÁZATI TÉNYEZŐ, MIND A KIMENETEL BESOROLÁSA LEHET HIBÁS

Jenő Reiczigel

Állatorvostudományi Egyetem, Budapest

Reiczigel és mtsai (2017) egy konfidencia-intervallumot ismertettek a relatív kockázatra (risk ratio, RR), a kimenetelben megengedve téves besorolást, de a kockázati tényezőben nem. Vannak azonban olyan esetek, amikor a kockázati tényező fennállását sem lehet teljesen biztosan megállapítani, téves besorolás ott is előfordulhat. Ilyen feltételek mellett a relatív kockázat pontbecslésére más szerzők már javasoltak korrekciós eljárásokat (pl. Brenner és mtsai, 1993), de konfidencia-intervallum készítésére még senki sem írt le módszert.

Most egy, a „profile likelihood” módszeren alapuló konfidencia-intervallumot ismertetünk. A módszer feltételezi, hogy a szenzitivitás és specificitás ismertek mind a kockázati tényezőre, mind pedig a kimenetelre, és megengedi, hogy különbözők legyenek a kockázati tényezőre és a kimenetelre. Feltételezzük továbbá, hogy a kockázati tényező és a kimenetel téves osztályozása függetlenek egymástól. Mivel a módszer aszimptotikus, szimulációval vizsgáljuk meg a tulajdonságait, elsősorban a lefedési valószínűségeket a kockázatok és mintaelemszámok több értékére. Az eddigi eredmények szerint az eljárás különböző feltételek mellett is elfogadhatóan tartja az előírt konfidenciaszintet.

Az eljárás alkalmazható két betegség közötti összefüggés vizsgálatára is, illetve annak kvantifikálására, hogy egy betegség kockázatát egy másik betegség fennállása növeli vagy csökkenti-e.

A kutatást az OTKA K108571 pályázat támogatta.

Brenner H, Savitz DA, Gefeller O (1993) The effects of joint misclassification of exposure and disease on epidemiologic measures of association. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46, 1195-1202.

Reiczigel J, Singer J, Lang Zs (2017) Exact inference for the risk ratio with an imperfect diagnostic test, *Epidemiology and Infection*, 145, 187-193.

ELEMZÉSI LEHETŐSÉGEK LÁTENS KLASZTER MODELLEKKEL (LCA)

Tóth Gergely

A Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet 2015 év során Egészségkommunikációs Felmérést végzett diákok (5, 7, és 9-es diákok) és felnőttek (18+) körében. Az adatok révén lehetőség nyílt arra, hogy adatvezérelt megközelítés alkalmazásával homogén csoportokat különítsünk el. Statisztikai eljárások között számos klaszterkeresési módszer ismert, de a konkrét vizsgálat során olyan eljárás alkalmazására volt szükség, amely több, együttesen nehezen teljesíthető technikai kritériumnak is képes megfelelni (nagy számú változóterben, alacsony mérésű szintű változókon, relatív nagyarányú hiányzó értékek esetén is működőképes eljárás), de szintén elvárás volt, hogy a kapott eredmények lehetővé tegyék, hogy azokat elméleti keretben modell szintjén is értelmezni lehessen. Úgy találtuk, hogy ezen kritériumoknak leginkább a látens klaszter modell képes megfelelni, amelyet összesen négy korcsoportra is alkalmaztunk, minden esetben megkeresve az optimális csoportszámot.

Az előadásban bemutatom, hogy a látens klaszterelemzés gyakorlati szempontból milyen mértékben alkalmazható adatvezérelt (felügyelet nélküli) csoportképzési elemzési célokra.

Be kívánom mutatni továbbá, hogy a tisztán technikai jellegű output miképpen tehető alkalmassá arra, hogy elméleti szakemberek számára is értelmezhetőek váljanak, lehetséges grafikus és táblázatos segédeszközök alkalmazását ajánlva.

Az előadásban olyan randomizációs eljárások is bemutatásra kerülnek, amelyek révén a modellek stabilitásáról lehet képet alkotni. Ez utóbbi kérdés vizsgálata az adott elemzésben több szempontból is kiemelt hangsúlyt kapott. Egyrészt az adatok természetéből fakadóan (hiszen

azok mintavételből származó kérdőíves lekérdezésből származtak), másrészt mivel az eltérő korcsoportok esetén elméletileg is feltételezhető volt, hogy bizonyos korosztályok kevésbé jól csoportosíthatóak, ezért elméleti szinten sem volt triviális, hogy egyáltalán érdemes-e minden esetben a csoportosítás elvégzése.

Sólymos Péter

INDIKÁTOR FAJOK ÉS TÖBBVÁLTOZÓS KALIBRÁCIÓ ALKALMAZÁSA TERMÉSZETES ERŐFORRÁS GAZDÁLKODÁSBAN

Az élőlények környezetjelző szerepe az ökológia egyik alappillére. Azokat a fajokat, amelyek jól jelzik környezetük bizonyos tulajdonságait, indikátor fajoknak nevezzük. Például növényfajok jól jelezhetik a talaj pH-ját. Feltehetjük a kérdést: ugyan miért is használnánk plasztikus biológiai szervezeteket a pH mérésére a sokkal pontosabb kémiai mérések helyett? A paleoökológiában (amikor nem voltunk ott, hogy megmérjük), vagy a természeti erőforrásokkal kapcsolatos alkalmazott kutatásokban, például élőhely helyreállításakor, ez a kérdés sokkal értelmezhetőbbé válik. Mennyire hasonlít a fakitermelést, vagy bitumen-kitermelést követő helyreállított élőhely fajösszetétele a hasonló, nem bolygatott területekéhez? Mennyire volt sikeres a helyreállítás? Kiadható-e a sikerességet tanúsító bizonyítvány? Ezekre a kérdésekre fogok válaszolni többváltozós kalibráció segítségével, amikor is az élőlények mennyiségi viszonyai alapján fogom az élőhelyeket besorolni különböző természetességi kategóriákba.

BIOSTATISZTIKA OKTATÁSA AZ SZTE ORVOSI FIZIKAI ÉS ORVOSI INFORMATIKAI INTÉZETÉBEN EGYETEMI KUTATÓKNAK ÉS HALLGATÓKNAK

Szűcs Mónika, Griechisch Erika, Lantos Tamás, Rárosi Ferenc, Boda Krisztina

SZTE ÁOK-TTIK Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

Az SZTE ÁOK-TTIK Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézete már hosszú ideje oktat biostatistikát graduális, posztgraduális képzésben, valamint kutatóknak magyar, angol és német nyelven.

Az egyetemi kutatócsoportok általában konkrét elképzeléssel fordulnak hozzánk; tudják, melyik statisztikai program használatát szeretnék elsajátítani, elmélyíteni; valamint egy rövid statisztikai bevezető után mely témakörökkel szeretnének részletesebben foglalkozni. Náluk a fő hangsúlyt a megfelelő próba megválasztása, illetve az eredmények értelmezése kapja, viszont említés szintjén megmutatjuk a próbák mögötti matematikai összefüggéseket is.

A hallgatók (elsőéves orvos-, gyógyszerész, illetve a PhD képzésben részt vevő hallgatók) esetében egyszerű feladatokat kézi számolással és statisztikai szoftverrel is megoldunk.

Kurzusaink fő célja mégsem az, hogy csak a számolások elvégzését tanítsuk meg számukra, hanem, hogy a statisztikai gondolkodás alapjaiba vezessük be őket; meg tudják fogalmazni a hipotéziseiket, megtalálják a megfelelő próbát, felismerjék, hogy mikor kell statisztikus segítségét kérni, illetve a kapott eredményeket tudják értelmezni. A gyakorlatokon a korábban használt SPSS programot felváltotta az R.

Előadásunkban bemutatjuk az egyes kurzusaink, tananyagaink felépítését, számonkérési módszereinket, az oktatás során felmerülő nehézségeinket, az RCommander és az RStudio használatával szerzett tapasztalatokat, illetve az elsőéves orvostanhallgatók körében végzett elégedettségi felmérés során kapott visszajelzéseket.

POSZTEREK

OFFTARGET ADATBÁZIS – MELLÉKHATÁSOK SZÁMÍTÁSA 1618 VIZSGÁLAT TRANSZKRIPTOM SZINTŰ ADATAINAK ELEMZÉSÉVEL

Munkácsy Gyöngyi¹, Herman Péter², Sztupinszki Zsófia¹, Györffy Balázs^{1,2}

¹ Semmelweis Egyetem, Budapest

² MTA TTK Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: Az RNS interferenciával történő géncsendesítést, gyógyszeres kezelést és gének felülexpresszióját okozó vizsgálatokat úgy tervezzük, hogy csak egy adott génen érjünk el expressziós változást. Azonban, mint a legtöbb biológiai folyamatban, ezek a kezelések nem csak célspecifikus, hanem ún. off-target- (más néven mellék-) hatásokat is eredményeznek. A vizsgálat célja egy olyan adatbázis felépítése volt, amellyel megmondható, hogy egy adott gén expressziója mely kezelések hatására fog megváltozni.

Módszerek: Az NCBI GEO adatbázisból kigyűjtöttük azokat a 2005-2016 közötti Affymetrix HGU133A, HGU133plus2, HGU133Av2 platformon végzett vizsgálatokat, amelyekben géncsendesítés, gyógyszeres kezelés vagy génbevitelt követően vizsgálták a sejtvonalak génextpressziós mintázatát. Az adatbázisban a GEOsql csomagot használtuk a szöveg-alapú kereséshez. A mintákhoz tartozó nyers adatfájlt (.CEL) R statisztikai környezetben MAS5 normalizáltuk. A gén chippek minőségi ellenőrzését az Affymetrix Whitepaper útmutatása alapján végeztük. A legmegbízhatóbb próbát a gén chipen mindegyik gén esetében a JetSet alapján választottuk ki. A kontroll-kezelt párok összehasonlítását Wilcoxon-tesztel végeztük, a statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

Eredmények: Összesen 240.685 minta és 5.066 vizsgálat letöltése és manuális feldolgozása alapján készült el az adatbázis, amely 63.868 kezelt-kontroll párt tartalmaz. Ez 1.618 vizsgálat 29.156 kezelést kapott, ill. kontroll mintáját jelenti az adatbázisban. A feldolgozott kutatásokban 1.929-féle sejtvonallal, 2.014-féle gyógyszeres kezeléssel és 877 db gén elcsendesítésével ill. bevitelével foglalkoztak. Az adatbázis alkalmazhatóságát a housekeeping gének (HPRT, ACTB, és GAPDH) expresszióját befolyásoló kezelések azonosításával teszteltük.

Következtetés: Létrehoztunk egy olyan adatbázist, amellyel azonosíthatóak a vizsgálat központjában lévő gén(ek) expresszió változását okozó kezelések. Ezáltal az eddigieknél szélesebb paletta nyílik meg a megbetegedésekkel összefüggő jelátviteli folyamatok kulcsgénjeinek azonosítására és befolyásolására.

COMPARISON OF REPEATED MEASURES ANALYSIS MODELS TO TEST THE EFFECT OF ELECTROMAGNETIC FIELD

Laszlo Anna M., Boda Krisztina, Ladanyi Marta, Bari Ferenc, Galfi Marta, Radacs Marianna

Abstract

Introduction

Biological experiments often result in repeated measurements data, when the outcome variable of interest is measured repeatedly on the same experimental unit. Several statistical methods can be used to evaluate such data beyond general linear models: two main approaches are marginal models and linear mixed models. Our aim was to apply and compare these methods to highlight the effect of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) chronic treatment on cell membrane function.

Methods

Data used in our analyses are from an *in vivo* experiment, where turkeys (*Meleagris gallopavo*) were investigated in a 9-week long period between control (n=4) and treated groups (n=40, +10 μ T ELF-EMF (Earth's surface: 20-70 μ T) 3 times for 20 min/day, weeks: 1st baseline, 2nd-4th treatment, 5th-9th regeneration). To describe intracellular cAMP level after norepinephrine (NA) administration between control and treated groups across time, marginal and piecewise mixed model were run for repeated measures. Multiple comparisons were examined by Sidak. Covariance structures were compared using the lowest Akaike information criterion (AIC) of mixed models.

Results

Significant interaction was found between time and treatment ($p < 0.0001$) in marginal model and also in piecewise mixed model. Pairwise comparisons of marginal model revealed that the two investigated groups differ significantly in weeks 3-5. Unstructured pattern had the lowest AIC among covariance matrices in comparison of marginal models. Piecewise linear mixed model resulted a significant decrease in the treatment period, then a significant increase in the regeneration period for treated group.

Conclusion

Marginal model could compare treatment groups across time, while piecewise mixed model could characterize linear segments during the investigation period.

Acknowledgement

This research was supported by grants TÁMOP-4.2.4.A/ 2-11/1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2. D-15/1/KONV-2015-0010.