



Szczecin, 27-28 czerwca 2019

*Nowoczesne metody statystyczne
w badaniach medycznych*

**PROGRAM
I ABSTRAKTY**

Współorganizatorzy: Polskie Towarzystwo Lekarskie w Szczecinie
Okręgowa Izba Lekarska w Szczecinie

ORGANIZATORZY KONFERENCJI

Polska Grupa Narodowa Międzynarodowego Towarzystwa Biostatystyki Klinicznej zrzesza członków International Society for Clinical Biostatistics (ISCB), którzy pracują lub uczą się na uczelniach, w instytutach naukowych, firmach farmaceutycznych oraz innych instytucjach mających swoją siedzibę w Polsce.

ISCB zostało założone w 1978 roku w celu stymulowania badań nad regułami i metodologią stosowaną w projektowaniu i analizie badań klinicznych, w celu zwiększenia znaczenia teorii statystycznej i wnioskowania statystycznego w dziedzinie medycyny klinicznej oraz promowania lepszego zrozumienia i interpretacji biostatystyki przez profesjonalistów innych dziedzin niż statystyka oraz ogół społeczeństwa. Towarzystwo jest otwarte dla wszystkich osób zainteresowanych rozwojem i zastosowaniem metod biostatystycznych w szeroko pojętych badaniach medycznych. Członkami ISCB są klinicyści, statystycy oraz naukowcy i praktycy innych dyscyplin: epidemiologii, farmakologii klinicznej, chemii klinicznej. Członkowie ISCB spotykają się na organizowanych corocznie konferencjach naukowych. W następnym roku, 2020, *41st Annual Conference of the ISCB* odbędzie się w Krakowie.

Sekcja Metodologii Nauk Medycznych Polskiego Towarzystwa Lekarskiego została utworzona w 2015 roku. Celem sekcji jest ułatwienie prowadzenia prac naukowych w dziedzinie metodologii nauk medycznych przez jej członków, m.in. poprzez organizację spotkań naukowych, oraz działalność dydaktyczno-popularyzatorską skierowaną do pracowników ochrony zdrowia oraz studentów. Główne pola aktywności członków sekcji w aspektach teoretycznym i praktycznym to metodologia nauk z uwzględnieniem ogólnej metodyki nauk jako teorii zastosowania praw i reguł logiki w nauce, filozofia medycyny i historia badań nad zdrowiem i chorobami człowieka, metody prowadzenia badań naukowych w medycynie, w tym badań klinicznych, zastosowanie teorii metodologii w praktyce zawodowej w poszczególnych dziedzinach medycyny, korzystanie z metod statystycznych oraz metod nauk przyrodniczych i humanistycznych w medycynie, terminologia medyczna w języku polskim i językach obcych oraz dydaktyka szczegółowa nauk medycznych. Sekcja prowadzi „*Studia nad twórczością naukową Doktora Władysława Biegańskiego*”, bierze udział w organizacji konferencji „*Choroby rzadkie nie tylko w programie nauczania*” (co rok w Szczecinie i we Wrocławiu) i „*Ekologia człowieka*” (kolejna edycja w 2020 roku w Sandomierzu).

Miło nam zaprosić Państwa do udziału w konferencji *Nowoczesne metody statystyczne w badaniach medycznych*

Dr Krystyna Szafranec

Dr n.med. Michał Skoczylas

Mgr Maciej Polak

Przewodnicząca
Polskiej Grupy Narodowej
ISCB

Prezes
Sekcji Metodologii Nauk
Medycznych PTL

Sekretarz Konferencji

PROGRAM

Czwartek, 27 czerwca 2019

Sesja szkoleniowa

16 – 16.30	Rejestracja	
16.30 – 16.35	Powitanie Uczestników	
16.35 – 16.45	Michał Skoczylas	<i>Trzy szczecińskie rzeźby – pomnik Jana Czekanowskiego, fontanna Orła Białego i posąg Flory – oraz fontanna Amfitryty w Policach i hydrant we Wkryjściu punktami wyjścia do rozważań nad problemami z dziejów statystyki i epidemiologii</i>
16.45 – 17.15	Joanna Pierzak-Sominka	<i>Etapy postępowania badawczego w badaniach populacyjnych z wykorzystaniem elementów biostatystyki</i>
17.15 – 17.45	Aleksander Owczarek	<i>Testowanie rozkładu normalnego - problemy i metody</i>
17.45 – 18.00	Przerwa kawowa	
18.00 – 18.30	Elżbieta Chełmecka	<i>Test T2 Hotellinga</i>
18.30 – 19	Barbara Więckowska	<i>Krzywe ROC oddzielnie czy wspólnie?</i>
	Spacer po Szczecinie	

9.30 – 9.40		Rozpoczęcie Sesji
9.40 – 10.00	Rafał Machowicz	<i>Praktyczne aspekty dychotomizacji zmiennych ciągłych – na przykładzie danych z Krajowej Bazy HLH pod auspicjami PALG</i>
10.00 – 10.20	Maciej Polak	<i>Mediacja i moderacja – przeszkoda czy korzyść ?</i>
10.20 – 10.40	Agnieszka Kiełtyka	<i>Warunki pogodowe a występowanie krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka mózgu. Zastosowanie metody case-crossover</i>
10.40 – 10.50	Dyskusja	
10.50 – 11.10	Przerwa kawowa	
11.10 – 11.30	Krystyna Szafraniec	<i>Modelowanie ukrytych klas danych</i>
11.30 – 11.50	Renata Paprocka	<i>Wykorzystanie metod redukcji danych o potencjalnych lekach do planowania eksperymentów chemicznych</i>
11.50 – 12.10	Renata Majewska	<i>Wykorzystanie liniowych modeli mieszanych w badaniach nad wpływem zanieczyszczeń powietrza na trajektorie wzrostu parametrów spirometrycznych u dzieci</i>
12.10 – 12.30	Barbara Więckowska	<i>Prezentacja wskaźnika reklasifikacji netto na przykładzie porównania predykcji modeli regresji dla danych kardiologicznych i endokrynologicznych</i>
12.30 – 12.40	Dyskusja	
12.40 – 13.10	Mini-lunch	
13.10 – 13.30	Aleksander Owczarek	<i>Czynniki kliniczne zwiększające niezgodność oceny czynności nerek z równaniami MDRD lub Cockcroft-Gault u osób starszych</i>
13.30 – 13.50	Natalia Grześ	<i>Bioinformatyka w genetyce - inwersja chromosomu 16-go</i>
13.50 – 14.20	Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska	<i>Porównanie użyteczności scalania procedur w identyfikacji grup dla danych genomowych</i>
14.20 – 14.40	Antoni Leon Dawidowicz	<i>Topografia, znaczenie i analiza morfometryczna Retromolar Foramen i Retromolar Canal w populacji średniowiecznej z Cmentarzyska Pocysterskiego w Złotej Pinczowskiej.</i>
14.40 – 15	Dyskusja i zakończenie konferencji	

ABSTRAKTY

Sesja szkoleniowa

Trzy szczecińskie rzeźby – pomnik Jana Czekanowskiego, fontanna Orła Białego i posąg Flory – oraz fontanna Amfitryty w Policach i hydrant we Wkryujściu punktami wyjścia do rozważań nad problemami z dziejów statystyki i epidemiologii

Michał M. Skoczylas

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Dzieła sztuk pięknych i sztuki użytkowej nawiązują do rzeczywistości lub ją odzwierciedlają a poprzez naśladowanie lub wykorzystanie zjawisk są dowodem na ich występowanie w przyrodzie i kulturze. Przypominać mogą o ważnych problemach towarzyszących dążeniom do poznawania przyrody. W tym kontekście myślenie przez analogię umożliwia uznanie rzeźby przedstawiającej Amfitrytę za nawiązanie do historii starań Posejdona o jej rękę. Wtedy to starożytny grecki bóg mórz, trzęsień ziemi, żeglarzy i rybaków nie tylko poprosił Okeanosa (ojca Amfitryty) o rękę oblubienicy ale także od delfina posłanego przez Posejdona Amfitryta mogła dowiedzieć się jak wygląda podwodna kraina, do której została zaproszona. Delfin może symbolizować pośrednika w przekazywaniu informacji lub też posłanie go przez Posejdona do okeanidy – pośrednią metodę prowadzenia obserwacji, często przydatną na początkowych etapach badań naukowych. Wyobrażenie Amfitryty stanowi główny element fontanny znajdującej się na placu Bolesława Chrobrego, tj. na rynku Starego Miasta, w Policach. W przeszłości inna rzeźba Amfitryty zdobiła również Bramę Portową w Szczecinie. Zapewne z powodu znacznego podobieństwa do jeszcze innej zaginionej szczecińskiej fontanny Sediny zwyczajowo fontannę Amfitryty w Policach nazywa się fontanną Sediny lecz jest to niezgodne z pierwotną intencją autora Mieczysława Gliba nawiązanie do mitologii germańskiej zamiast do mitologii greckiej.

Bardziej ogólnym, bo symbolem źródła wszelkiego dobra materialnego (także i materii badanej przez przyrodników i medyków) wywodzącym się z greckiej historii powstania świata, jest róg obfitości, którym Johann Konrad Koch i Johann Georg Glume przyozdobili posąg Flory, rzymskiej bogini kwiatów i wiosny, ustawiony na placu Orła Białego w Szczecinie. Fontanna Orła Białego, znajdująca się na tym samym placu w miejscu zakończenia średniowiecznego drewnianego wodociągu ze Wzgórz Warszawskich, oraz ozdobny hydrant we Wkryujściu (niem. Ueckermünde) są przykładami sztuki użytkowej, gdyż oba te obiekty były w przeszłości punktami poboru wody. Ich szczegółowa charakterystyka może być przydatna dla mieszkańców Pomorza w dyskusji nad historią nowożytnej epidemiologii i dokonaniem Johna Snowa.

O życiu i pracy Jana Czekanowskiego przypomina szczecinianom pomnik na placu gen. Władysława Andersa. Zasłużony dla antropologii, etnografii, statystyki i lingwistyki komputerowej, profesor uniwersytetów we Lwowie i Poznaniu zmarł 20 lipca 1965 roku w Szczecinie lecz został pochowany na warszawskich Powązkach. Pomnik Jana Czekanowskiego i pozostałe ww. obiekty mogą stanowić pomorski akcent w rozważaniach na konferencji biostatystyków w Szczecinie.

Etapy postępowania badawczego w badaniach populacyjnych z wykorzystaniem elementów biostatystyki

Joanna Pierzak-Sominka^{1,2}, Michał M. Skoczylas^{1,2,3}

¹ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ² Polskie Towarzystwo Lekarskie (Sekcja Metodologii Nauk Medycznych), ³ Polska Grupa Narodowa Międzynarodowego Towarzystwa Biostatystyki Klinicznej

Prace nad przygotowaniem badania populacyjnego odzwierciedlają wieloaspektowość terminu populacja - populacja biologiczna, populacja statystyczna (populacja generalna a próba badana), populacja w ujęciu epidemiologicznym. Pierwszym etapem badania epidemiologicznego jest obserwacja i opis jej wyników otrzymanych po zastosowaniu odpowiednich metod pomiarów i oceny stanu zdrowia populacji lub określenia cech badanej choroby (chorób). Informacje te (zbierane jednocześnie lub z opracowanych wcześniej źródeł wtórnych) są niezbędne do nakreślenia poprawnego metodycznie planu badania z uwzględnieniem miejsca narażenia środowiskowego, czasu inkubacji choroby, objawów klinicznych i możliwych do zastosowania procedur diagnostycznych oraz sposobów leczenia wraz z określeniem populacji o podwyższonym ryzyku w dalszym toku rozwoju epidemii (z uwzględnieniem analizy weterynaryjnej) a także założeń analizy statystycznej (jakościowy lub ilościowy charakter badania, minimalna liczebność próby) i wyboru rodzaju badania (metoda przesiewowa, metoda reprezentacyjna, metoda doboru celowego, grupa badana o składzie przypadkowym). Opracowanie założeń innych rodzajów badań populacyjnych (badania sanometryczne, badania kliniczne) wymaga dostosowania metod badawczych do uwarunkowań badanego problemu. Dobór pacjentów do grupy badanej uwzględnia kryteria włączenia osób do badania oraz kryteria wyłączenia, randomizację, liczebność n/N (określenie wielkości próby), proporcję płci, zakres wieku, implementację założeń, zbieranie danych, mapowanie epidemiologiczne i sprawdzenie poprawności doboru. Narzędzia badawcze dostosowuje się do wybranego rodzaju i metody badania (np. kwestionariusz badania ankietowego). Mogą one podlegać odrębnej ocenie (standaryzacja). Kontrola przebiegu badania oraz analiza i interpretacja wyników prowadzona przez badacza na bieżąco dotyczyć może zarówno aspektów jakościowych jak i ilościowych procedur badawczych oraz badanych zjawisk i procesów (również za pomocą innych metod). Umożliwia podjęcie decyzji co do wyboru odpowiedniej analizy statystycznej umożliwiającej dokładny opis zjawiska lub sprawdzenie hipotezy badawczej.

Testowanie rozkładu normalnego - problemy i metody

Aleksander J. Owczarek

*Zakład Statystyki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

Wykład obejmie prezentację dostępnych testów statystycznych w ocenie normalności rozkładu. Omówiona zostanie metoda ich działania, moc poszczególnych testów i granice stosowalności. Ponadto zaprezentowane zostanie narzędzie diagnostyczne - wykres Cullena Feya w ocenie typu rozkładu analizowanych danych.

Test T2 Hotellinga

Elżbieta Chełmecka

*Zakład Statystyki Katedry Analizy Instrumentalnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

Po krótkim powtórzeniu podstaw testowania hipotez zostanie omówiony test T2 Hotellinga polegający na porównaniu populacji o wielowymiarowych rozkładach normalnych. Test Hotellinga jest uogólnieniem statystyki t wykorzystywanej dla porównań dwóch populacji ze względu na jedną zmienną. W analizie uwzględniane są zatem wektory średnich, których wymiar jest równy liczbie analizowanych zmiennych. Na przykładzie dwuwymiarowej populacji zostaną omówione elipsoidy ufności, będące odpowiednikami przedziałów ufności w testach jednowymiarowych.

Krzywe ROC oddzielnie czy wspólnie?

Barbara Więckowska

Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny Poznań (UMP)

By sprawdzić na ile obserwowana cecha, nazywana zwykle zmienną diagnostyczną, będzie przydatna w klasyfikowaniu pacjentów do grupy chorych wykorzystuje się krzywe ROC. Dysponując wieloma zmiennymi diagnostycznymi możemy przyjąć strategię budowy wielu krzywych ROC, które następnie możemy porównywać, by wybrać najlepszy parametr diagnostyczny. Przeciętną strategią jest budowa jednej wspólnej krzywej po to, by skuteczniej niż na podstawie odrębnych informacji przewidywać wystąpienie choroby lub innych zjawisk jakimi jesteśmy zainteresowani.

Wprowadzenie do tematu krzywych ROC, sposobu ich budowy i interpretacji jest celem tego wykładu.

ABSTRAKTY

Sesja naukowa

Praktyczne aspekty dychotomizacji zmiennych ciągłych – na przykładzie danych z Krajowej Bazy HLH pod auspicjami PALG

Rafał Machowicz et al.*

Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dychotomizacja zmiennych ciągłych jest często stosowaną formą przekształcenia danych ułatwiającą ich analizę. Nie ma jednoznacznego konsensusu kiedy jej używać, a zwłaszcza jeśli chodzi o metodę wyznaczania granicy podziału na dwie grupy.

Limfohistiocytoza hemofagocytowa (HLH; zespół hemofagocytowy) jest rzadkim zespołem hiperzapalenia, który nieleczony prowadzi do śmierci. Do jego objawów należą m.in. gorączka, splenomegalia, cytopenie, hiperferrytynemia, hipertrójglicydemia, hemofagocytoza. Może być wywoływany przez różne czynniki: infekcje, nowotwory oraz choroby autoimmunizacyjne (wtedy nosi nazwę MAS -Macrophage Activation Syndrome). Brak jest ustalonych czynników prognostycznych w zespole HLH.

Materiał i metody

Dane dorosłych pacjentów z HLH są gromadzone w Bazie Danych HLH, która działa pod auspicjami PALG (Polish Adult Leukemia Group). W analizie jedno- a następnie wieloczynnikowej (regresja Coxa) wykorzystano dane 86 pacjentów. Zastosowano oprogramowanie Statistica 13 i MedCalc 18 oraz CutoffFinder (narzędzie oparte na R).

Wyniki

W klasycznej analizie jednoczynnikowej zmiennymi o znaczeniu prognostycznym były: zespół MAS, hepatomegalia, hipertrójglicydemia i liczba czerwonych krwinek (RBC). Dwie pierwsze z nich utrzymały ten status także w analizie wieloczynnikowej. Wizualna analiza rozkładu danych uwidoczniała wyższą śmiertelność pacjentów z niską liczbą płytek krwi (PLT), nie znalazło to jednak odzwierciedlenia w powyższej analizie. Zastosowanie dychotomizacji liczby płytek spowodowało uzyskanie znamienności statystycznej dla wielu progów odcięcia – najwyższej przy bardzo niskich wartościach (12,5 tys/ul), efekt ten był jednak widoczny do 60tys/ul włącznie. Zjawisko to ma związek z niejednorodnym rozkładem ryzyka – ryzyko krwawienia jest wyższe przy niskiej liczbie płytek. (różnica pomiędzy 10 a 20 tys jest bardzo istotna klinicznie, natomiast pomiędzy 110 a 120 tys/ul praktycznie nie występuje). Najwyższą istotność uzyskano dla progów 12,5 tys/ul, został on jednak ustalony na 15 tys w oparciu o praktykę kliniczną i większą liczbę pacjentów w grupie małopłytkowości. Dzięki zastosowaniu dychotomizacji, oprócz PLT, wytypowano kolejne potencjalnie istotne zmienne: stężenie CRP i aktywność LDH. Odrzucono kilka zmiennych, dla których uzyskano istotność jedynie przy odcięciu kilku skrajnych wartości (<10% liczebności grupy). Co ciekawe, nawet po zastosowaniu tego alternatywnego podejścia nie uzyskano znamienności statystycznej dla zmiennych będących kryteriami diagnostycznymi dla HLH i klasycznie wiązanych z rokowaniem w tym zespole: stężenia ferrytyny, trójglicerydów czy fibrynogenu.

Wnioski

Dychotomizacja zmiennych ciągłych może przyczynić się do uwzględnienia jako czynniki prognostyczne zmiennych o niejednorodnym rozkładzie ryzyka, które zostałyby pominięte w klasycznej analizie. Przy wyznaczaniu progów odcięcia ważne jest uwzględnienie praktyki klinicznej.

Zespół MAS, hepatomegalia, a także (dzięki zastosowaniu dychotomizacji) liczba płytek, stężenie CRP i aktywność LDH zostały wstępnie wytypowane jako czynniki prognostyczne w zespole HLH u pacjentów dorosłych.

*/ Rafał Machowicz¹, Anna Waszczuk-Gajda¹, Magdalena Witkowska², Agnieszka Piekarska³, Piotr Boguradzki¹, Piotr Smolewski², Małgorzata Rażny⁴, Wanda Knopińska-Postuszny⁵, Edyta Cichocka⁶, Wojciech Sydor⁷, Michał Górka¹, Joanna Drozd-Sokołowska¹, Bartosz Garus⁸, Patrycja Mensah-Glanowska⁹, Krzysztof Mądry¹, Renata Guzicka-Kazimierczak¹⁰, Sławomir Rejowski¹¹, Patrycja Zielińska¹², Dorota Zduńczyk¹, Bożena Katarzyna Budziszewska¹³, Paulina Marszałek-Gibas¹⁴, Adam Hajduk¹⁵, Karol Lis¹, Aleksandra Bogucka-Fedorczuk¹⁶, Łukasz Bołkun¹⁷, Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus¹⁸, Dominik Bursa¹⁹, Monika Gasik²⁰, Justyna Gil²¹, Katarzyna Kurowska²², Małgorzata Paszkowska-Kowalewska¹, Katarzyna Romanowska-Próchnicka²³, Emilian Snarski¹, Monika Swacha²⁴, Agnieszka Szymczyk²⁵, Alina Świdarska²⁶, Karolina Chromik¹², Mateusz Ziarkiewicz¹, Katarzyna Popko²⁷, Bartosz Kaczyński²⁸, Mateusz Staniak²⁹, Katarzyna Kobylńska³⁰, Przemysław Biecek³⁰, Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek¹, Grzegorz Basak¹, Wiesław Wiktor-Jedrejczak¹

¹ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³ Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

⁵ Oddział Hematologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

⁶ Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁷ II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁸ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

⁹ Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

¹⁰ Klinika Hematologii i Transplantologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹¹ Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹³ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹⁴ Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

¹⁵ Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁶ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁷ Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

¹⁸ Katedra i Klinika Hematologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp, Zielona Góra

¹⁹ Klinika Chorób Zakaźnych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²⁰ Oddział Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespólny w Płocku

²¹ Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny

²² Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

²³ Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²⁴ Klinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa

²⁵ Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²⁶ Kliniczny Oddział Hematologii, Szpital Uniwersytecki imienia Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

²⁷ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieków Rozwojowych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²⁸ Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²⁹ Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych, Politechnika Warszawska

³⁰ Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski

Mediacja i moderacja – przeszkoda czy korzyść ?

Maciej Polak

Katedra Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Zależności pomiędzy dwiema zmiennymi często są bardzo złożone, wykonanie prostej jednowymiarowej analizy może okazać się niewystarczające. Zazwyczaj analizowane związki mogą być modyfikowane, zmieniane poprzez oddziaływanie „trzeciej” zmiennej. Przykładami takich zmiennych są mediator, moderator, zmienne zakłócające oraz towarzyszące. Z pojęciem zmiennej zakłócającej czy towarzyszącej często spotykamy się, gdy zastosowano w analizach modele regresji wielowymiarowych, uwzględniających wpływ wielu zmiennych (zakłócających, czy towarzyszących). Znacznie rzadziej natomiast spotykamy się z analizą mediacji lub moderacji. Moderator to zmienna, która zmienia siłę lub kierunek zależności pomiędzy dwoma cechami, mediator zaś, to cecha pośrednicząca we wpływie zmiennej niezależnej na zmienną zależną (związek jest przekazywany przez tę zmienną).

W prezentacji przedstawione zostaną definicje mediatora i moderatora, wraz z etapami pozwalającymi na zweryfikowanie czy dana cecha spełnia założenia mediatora/moderatora.

Opisywane zagadnienie zostanie przedstawione na pomocą przykładu analizy wykonanej na rzeczywistych danych, testujących potencjalne mediatory oraz moderatory związku pomiędzy spożyciem białka, a depresją mierzoną w skali GDS-SF.

Warunki pogodowe a występowanie krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka mózgu. Zastosowanie metody case-crossover

Agnieszka Kiełtyka¹, Małgorzata Curyło²

¹ Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM,

² Szpital Wojewódzki im. św. Łazarza w Tarnowie

Metoda case-crossover jest to rodzaj badań umożliwiający sprawdzenie, czy tuż przed wystąpieniem badanego zjawiska zdrowotnego, pacjentom nie zdarzyło się coś niezwykłego, co mogło sprzyjać jego wystąpieniu. Jest odpowiednia do badania bliskich w czasie zależności między narażeniem a efektem zdrowotnym. Badane schorzenie czy też przejaw choroby musi być zjawiskiem nagłym a narażenie musi pojawiać się okresowo. Występowanie określonego potencjalnego czynnika ryzyka u tego samego pacjenta w okresie przed wystąpieniem zdarzenia zdrowotnego (okres badany) zostaje porównany z okresem kontrolnym, który jest zwykle równy okresowi badanemu, ale go poprzedza w czasie, np. pochodzi z wcześniejszego dnia. Podobnie jak w badaniach kliniczno-kontrolnych prowadzonych przy sparowanej grupie kontrolnej do oszacowania ryzyka względnego używamy modelu regresji logistycznej warunkowej. Metoda case-crossover umożliwia badanie rzadkich zjawisk chorobowych zmniejszając problemy z prawidłowym doбором grupy kontrolnej i eliminując zakłócający wpływ innych, nie zmieniających się dla każdego pacjenta czynników ryzyka (wiek, płeć, palenie tytoniu etc) dzięki temu, że każdy pacjent jest dla samego siebie kontrolą.

Analiza wpływu warunków pogodowych na występowanie krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka mózgu pochodzi z pracy doktorskiej dr Małgorzaty Curyło, wykonanej w Klinice Neurochirurgii Instytutu Neurologii UJ CM pod opieką dr hab. Ryszarda Czepko. Krwotok podpajęczynówkowy (KP) stanowi 5% wszystkich udarów mózgu. Nie jest znana bezpośrednia przyczyna, dla której tętniak pęka. KP może wystąpić niespodziewanie i w każdych warunkach życiowych: 1/3 przypadków ma miejsce w czasie wysiłku fizycznego, 1/3 przy braku aktywności, 1/3 podczas snu. Czynniki pogodowe mogą mieć tu też pewien wpływ.

Metodyka: Badana grupa składała się z 492 chorych (58,4% kobiet) z KP wywołanym pęknięciem tętniaka mózgu. Podstawą rozpoznania były tomografia komputerowa oraz angiografia cyfrowa naczyń mózgowych. Chorzy pochodzili z Polski południowo-wschodniej. Badano wpływ takich warunków pogodowych jak: ciśnienie atmosferyczne, temperaturę powietrza, cyrkulację atmosferyczną oraz fronty atmosferyczne. Dane pochodziły z IMGW. Analizowano warunki meteorologiczne w dniu wystąpienia objawów, w dniu poprzedzającym i dwa dni wcześniej; okres kontrolny stanowił dzień z okresu dwóch tygodni przed okresem badanym - porównywano tym samym te same dni tygodnia. Czas 2 tygodni wybrano na okres kontrolny jako wystarczająco odległy (niezależność zdarzeń pogodowych) a jednocześnie maksymalnie wykluczający zmiany sezonowe. Zdarzenia meteorologiczne analizowano w podziale na sezony (kalendarzowe pory roku).

Wyniki: Przy zachorowaniach na KP z pękniętego tętniaka mózgu istotne znaczenie miały zmiany a nie bezwzględne wartości ciśnienia. Spadek ciśnienia atmosferycznego zwiększa (zima, amplituda dzienna > 10hPa, RW = 10,0; 95%PU: 1,28 - 78,1), natomiast jego wzrost zmniejsza ryzyko KP (wiosna, amplituda dzienna 8hPa RW = 0,24; 95%PU: 0,07 - 0,87). W okresie wiosny zachorowania zdarzały się częściej przy wyższych temperaturach (t.max ≥ 15°C, RW = 4,62; 95%PU: 1,90 - 11,18), na jesieni przy niższych w porównaniu z okresem kontrolnym (t.min. ≤ 10, RW = 6,00; 95%PU; 2,32 - 15,46); dotyczyło to zarówno dnia zachorowania oraz dnia i dwóch dni przed zachorowaniem. Na wiosnę temperatura wyższa o 10°C wiązała się ze wzrostem ryzyka wystąpienia KP od 1,66 do 6,33 razy. Nie stwierdzono, aby temperatury ekstremalne (upały w lecie i duże mrozy w zimie) zwiększały prawdopodobieństwo zachorowania.

Modelowanie ukrytych klas danych

Krystyna Szafraniec

Katedra Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Latent class analysis (LCA) należy do grupy modeli cechy latentnej (ukrytej) (Latent Variable Models), określanych mianem skończonych modeli mieszanych (Finite Mixture Models), które w badaniach medycznych znalazły zastosowanie do modelowania danych heterogenicznych ze skończoną liczbą nieobserwowanych bezpośrednio subpopulacji. Tradycyjne sposoby analizy danych modelują cechy kliniczne (objawy, symptomy, hospitalizacje) jako zmienne niezależne, często pomijając fakt, że część z tych zmiennych jest ze sobą powiązana w taki sposób, że ich wspólna zmienność daje podstawy do wyodrębnienia niezależnych, ukrytych klas zmiennej wynikowej. LCA jest jedną z metod, która rozpoznaje i wykorzystuje powiązania pomiędzy obserwowanymi zmiennymi do łączenia osób w homogeniczne subpopulacje [1].

LCA definiuje wzajemnie wykluczające się i wyczerpujące podgrupy osób w populacji w oparciu o ich wspólne cechy. Metoda wykorzystuje cechy dyskretne charakteryzujące jednostkę obserwacji by zdefiniować klasy zmiennej ukrytej, która także jest zmienną dyskretną. LCA jest więc odpowiednikiem analizy czynnikowej dla zmiennych dyskretnych, ma także cechy analizy skupień, ale klasyczna analiza skupień jest heurystyczna, natomiast LCA jest modelem statystycznym (parametrycznym), który można testować. Model szacuje dwa parametry: prawdopodobieństwo przynależności do klasy (*class membership probability*) oraz prawdopodobieństwo warunkowe udzielenia konkretnej odpowiedzi na pytanie pod warunkiem przynależności do danej klasy (*item response probability*). Porównywanie prawdopodobieństw odpowiedzi na pytania pomiędzy klasami pozwala ocenić odrębność każdej zidentyfikowanej klasy. Model LCA szacowany jest w procesie iteracyjnym w oparciu o funkcję największej wiarygodności (z wykorzystaniem algorytmu E-M (Expectation-Maximization). Ocena „najlepszego dopasowania” wymaga uwzględnienia kilku kryteriów. Do porównywania modeli służą standardowe statystyki Goodness-of-fit L^2 , χ^2 , kryteria AIC, BIC. Miarami jakości oszacowania klas są całkowity błąd klasyfikacji oraz Entropy R^2 . Po porównaniu modeli kandydatów na podstawie kryteriów modelu, przy dokonywaniu ostatecznego wyboru należy wnikliwie rozważyć interpretowalność modelu.

Przykład zastosowania LCA [2].

Astma aspirynowa - choroba układu oddechowego zaostrzona przez aspirynę (AERD) - jest rozpoznawana jako odrębny fenotyp astmy. Zwykle ma ciężki przebieg, któremu towarzyszy przewlekłe rozrostowe eozynofilowe zapalenie zatok z polipami nosa, eozynofilią we krwi i podwyższonym stężeniem leukotrienu E₄ w moczu (LTE₄). Bardziej wnikliwa obserwacja poszczególnych pacjentów w toku leczenia wskazuje, że ta grupa chorych nie jest jednorodna pod względem parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Celem analizy było zidentyfikowanie i opisanie prawdopodobnych podfenotypów astmy aspirynowej w grupie pacjentów leczonych z powodu tej choroby. Przeprowadzona analiza ujawniła cztery unikalne klasy pacjentów, które zostały zidentyfikowane jako podfenotypy AERD potwierdzające różnorodność tej populacji chorych.

Literatura

[1] Lanza ST, Collins LM, Lemmon DR, Schafer JL. PROC LCA: SAS procedure for latent class analysis. *Struct Equ Modelling* 2007;14:671-94.

[2] Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:98–103.

Wykorzystanie metod redukcji danych o potencjalnych lekach do planowania eksperymentów chemicznych

Renata Paprocka¹, Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska²

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej Collegium Medicum UMK

² Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej Collegium Medicum UMK

Poszukiwanie nowych substancji leczniczych stanowi wciąż aktualne zadanie, a zarazem wyzwanie dla wielu naukowców. Pomimo olbrzymiego postępu medycyny, chemii i biochemii wciąż istnieją jednostki chorobowe, na które nie znamy skutecznej terapii. Jednocześnie wciąż wzrastająca lekooporność patogennych szczepów bakteryjnych niesie za sobą ryzyko, że za kilka lat pozostaniemy bez skutecznej broni przeciwko tym drobnoustrojom.

Poszukiwania nowych leków są długotrwałym i kosztownym procesem, w którym zdecydowana większość obiecujących substancji zostaje odrzucona, gdyż nie spełnia surowych wymogów poszczególnych faz badań klinicznych. Pomocnym narzędziem w poszukiwaniu nowych substancji leczniczych może być wielowymiarowa analiza statystyczna właściwości wcześniej otrzymanych substancji o znanej aktywności. Jednym z istotnych parametrów jest tu lipofilowość (LogP), która określa szansę przenikania danego związku przez błony biologiczne.

Poszczególne szczepy bakteryjne różnią się budową – gram ujemne posiadają zewnętrzną błonę komórkową, natomiast gram dodatnie posiadają grubszą ścianę komórkową. Ma to istotny wpływ na penetrację i działanie antybiotyków.

Zebrano dane o 77 zsyntetyzowanych i zbadanych związkach chemicznych z grupy pochodnych amidrazonów. Związki te należą do trzech większych grup, jak na przykład związki liniowe czy triazole. Badane związki zostały opisane trzema zmiennymi kategoryzującymi do 3 różnych podstawników, w tym każdy z dwóch pierwszych podstawników do 3 grup: 2-pirydydyl, 4-pirydydyl lub fenyl. Badano parametry fizykochemiczne, w tym informacje o masie cząsteczkowej, procentowej zawartości atomów, tlenu, wodoru, azotu i węgla, lipofilowości, TPSA, liczbie akceptorów oraz donorów wodoru, średniej temperaturze topnienia związku. Ponadto dla 50 związków zebrano dane o skuteczności działania związków chemicznych w eliminowaniu takich bakterii gram ujemnych jak: *E. coli*, *Y. enterocolitica* oraz takich bakterii gram dodatnich jak: *S. aureus*, *M. smegmatis*, *Y. enterocolitica*, *E. faecalis* i *S. lutea*.

Zastosowano kilka metod zmniejszania wymiaru, jak analiza czynnikowa, skalowanie wielowymiarowe i gradacyjna analiza korespondencji i biclustering. Metody te uzupełniają się w eksploracji w różnych aspektach, a ponadto są wzajemnie zgodne.

Wyniki wskazują wpływ struktury związku (podstawników, z których są skonstruowane) na lipofilowość. Widać też związek struktury (wpływ podstawników) z aktywnością przeciwbakteryjną. Takie uporządkowanie może mieć zastosowanie na etapie planowania do syntezy związków chemicznych, aby wykazywały się możliwe dużą aktywnością przeciwbakteryjną.

Literatura

Krzanowski W. Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective (Oxford Statistical Science Series); Oxford University Press; 2000.

Teresa Kowalczyk, Elżbieta Pleszczyńska, Fred Ruland: (red.) Grade Models and Methods for Data Analysis with Applications for the Analysis of Data Populations. Berlin Heidelberg New York: seria: Studies in Fuzziness and Soft Computing, vol. 151, Springer Verlag, 2004

Linear mixed models in studies on the impact of airborne pollutants on spirometric parameters growth trajectories in children

Wykorzystanie liniowych modeli mieszanych w badaniach nad wpływem zanieczyszczeń powietrza na trajektorie wzrostu parametrów spirometrycznych u dzieci

Renata Majewska, Agnieszka Pac

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Mixed models (MM) play an important role in analysis of longitudinal data as they offer many advantages over more traditional analyses, like ANOVA. By definition, mixed models involve both fixed and random independent variables. Each subject in the population is allowed to have its own subject-specific mean response profile over time. Mixed models use all available data, allow for unbalance data design, data missing at random (MAR) and different covariance matrix.

Here mixed models were used to investigate the associations between individual growth trajectories of children's lung function during childhood and prenatal exposure to airborne fine particulate matter (PM_{2.5}) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), which were hypothesized to adversely affect spirometry parameters. Children from Krakow birth cohort underwent annual spirometry testing at the ages of 4-9 years. Individual personal air monitoring of PM_{2.5} and PAH were performed over 48 h in the second trimester of pregnancy. Possible confounders such as child's gender, height, atopic status and exposure to environmental tobacco smoke (ETS) were considered. Lung function trajectories differed significantly for boys and girls for FVC, FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅. Girls had lower rates of increase than boys: - 20.5 (95%CI: - 32.4; - 8.6) ml/year (FVC); - 19.9 (95%CI: -30.7;-9.0) ml/year (FEV₁); and - 32.5 (95%CI: - 56.9; - 8.2) ml/year (FEF₂₅₋₇₅). Spirometry functions increased with age; however the growth rate decelerated over time. Significant lung function impairment (lower FVC and FEV₁ levels) was observed from 4 to 9 years among subjects prenatally exposed to higher levels of PM_{2.5} as well as PAH, but not in the case of FEF₂₅₋₇₅. No significant differences were observed in the rates of increase over time in relation to prenatal PM_{2.5} and PAH exposure.

Przedstawienie wskaźnika reklasyfikacji netto na przykładzie porównania predykcji modeli regresji dla danych kardiologicznych i endokrynologicznych

Barbara Więckowska¹, Martyna Borowczyk²

¹ Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny Poznań (UMP)

² Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, UMP

Wstęp

W badaniach medycznych do oceny obecności stanu chorobowego stosowane są biomarkery. Kandydata na nowego biomarkera należy rozpatrywać w ramach istniejącej wiedzy (1). Wskaźnik reklasyfikacji netto (NRI) został opracowany w roku 2008 przez Michaela J. Pencina i innych (2) jako metoda badania jakości predykcji w modelu wzbogaconym o nowe zmienne. Choć porównanie predykcji modeli stosowane jest powszechnie (3–5) opiera się ono najczęściej na czułości i swoistości oraz wyznaczonej na ich podstawie wielkość pola pod krzywą ROC. Jednak ze względu na trudności interpretacyjne w stosowaniu tych znanych narzędzi, coraz częściej zaczyna się wykorzystywać wskaźnik NRI, szczególnie na polu kardiologii (6) i onkologii (7).

Celem pracy jest przedstawienie wskaźnika NRI jako narzędzia przydatnego w porównaniu prognoz opartych o modele regresji i wskazywaniu przydatności w takich modelach nowych zmiennych.

Materiał i metody

W tej pracy skupiono się na przedstawieniu wskaźnika NRI na podstawie danych opisanych przez twórcę tej metody Michaela J. Pencina i innych w pracy (2) oraz pracy Petera Willeita i innych (8). Przy pomocy NRI przeanalizowano także nowe dane pochodzące z badań Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych nad zróżnicowaniem w statusie mutacji między pęcherzykowym rakiem tarczycy a grudkowym gruczolakiem tarczycy.

Wyniki i dyskusja

W badaniach endokrynologicznych przy pomocy NRI wykazano iż dodanie do informacji o obecności mutacji TP53 również wiedzy o obecności mutacji FLT3 i mutacji RET zwiększyła wykrywalność pęcherzykowego raka tarczycy o 17,1%, a grudkowego gruczolaka tarczycy o 5,7%. Opierając się na NRI i jego składnikach na podstawie własnych danych jak też prac Michaela J. Pencina oraz Petera Willeita wskazano wady i zalety tej metody oraz warunki w jakich warto ją stosować.

Literatura

1. Steyerberg EW, Harrell FE. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol.* styczeń 2016;69:245–7.
2. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 30 styczeń 2008;27(2):157–72.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 1 styczeń 2010;48(12).
4. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting Incremental Value of Markers Added to Risk Prediction Models. *Am J Epidemiol.* 15 wrzesień 2012;176(6):473–81.
5. Vedder MM, Steyerberg EW. Evaluation of biomarkers: Application In Urological cancers = Evaluatie van biomarkers. [Rotterdam]: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2016.

6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, i in. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 luty 2008;117(6):743–53.
7. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, i in. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. czerwiec 2014;133(3):485–93.
8. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, i in. Discrimination and Net Reclassification of Cardiovascular Risk With Lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol*. wrzesień 2014;64(9):851–60.

Czynniki kliniczne zwiększające niezgodność oceny czynności nerek z równaniami MDRD lub Cockcroft-Gault u osób starszych

Jerzy Chudek^{1,2}, Aureliusz Kolonko³, Aleksander J. Owczarek⁴, Katarzyna Wieczorowska-Tobis⁵, Katarzyna Broczek⁶, Anna Skalska⁷, Andrzej Więcek³

¹ Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ² Oddział Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ³ Oddział Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ⁴ Zakład Statystyki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ⁵ Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ⁶ Klinika Geriatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ⁷ Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Wprowadzenie: W codziennej praktyce klinicznej wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) jest nadal szacowany na podstawie skróconej formuły MDRD, podczas gdy podsumowania charakterystyk produktów leczniczych sugerują, że GFR stosowany w celu dostosowania dawki należy oszacować na podstawie wzoru Cockcroft-Gault (Równanie CG), niezależnie od jego ograniczeń. Formuła C-G niedoszacowuje bowiem wartość GFR u osób szczupłych, a przeszacowuje u starszych osób otyłych. Niska masa mięśniowa (sarkopenia) i zmniejszona dzienna produkcja kreatyniny wyjaśnia błąd w szacowaniu wartości GFR.

Cel: Celem badania była ocena czynników klinicznych, w tym chorób współwystępujących i parametrów czynnościowych, mogących zwiększać niekompatybilność oceny czynności nerek na podstawie równania MDRD oraz Cockcroft-Gault u osób starszych.

Metody: Protokół badania był zgodny z Deklaracją Helsińską dotyczącą etycznego prowadzenia badań z udziałem ludzi i został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę. Dane uzyskano od uczestników badania PolSenior – dużego, przekrojowego, wielośrodkowego, interdyscyplinarnego, finansowanego ze środków publicznych projektu badawczego, skierowanego do osób starszych, przeprowadzonego w Polsce w latach 2007-2011. Oceniliśmy różnice w szacowaniu GFR między krótką i pełną MDRD, a także formułą CG, w populacji 760 osób w wieku 65 lat lub powyżej (średnia wieku 82 ± 8 lat) z szacowanym GFR < 60 ml/min/1,73m² (według krótkiego MDRD). Ponadto w naszej analizie uwzględniliśmy szczegółowe cechy chorób współistniejących oraz różne aspekty mobilności i wydajności funkcjonalnej.

Wyniki: Lepszą zgodność, precyzję i dokładność z krótką formułą MDRD znaleziono dla pełnej formuły MDRD niż dla równania CG. W analizie regresji logistycznej płeć żeńska, aktywność w codziennym życiu (ADL) ≤ 4 i wiek > 80 lat zmniejszały, podczas gdy otyłość trzewna poprawiała dokładność (P30) GFR obliczonego zgodnie z równaniem CG w porównaniu do skróconej formuły MDRD. W podobnej analizie nie znaleziono czynników wpływających na P30 dla równania pełnej formuły MDRD.

Wnioski: U osób bardzo starych, zwłaszcza kobiet, pacjentów zależnych (o ograniczonej ruchomości) i otyłości trzewnej, oszacowania GFR na podstawie krótkiej formuły MDRD nie należy stosować zamiennie z równaniem Cockcroft-Gault dla dostosowywania dawki leków.

Bioinformatyka w genetyce - inwersja chromosomu 16-go

Kamila Rydzewska, Natalia Grześ, Jeremy Clark

Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Wprowadzenie. Inwersje są zróżnicowaną klasą mutacji chromosomowych. Na przełomie lat, naukowcy odkryli, że inwersje chromosomowe biorą udział w ewolucji ludzkiego genomu. Zaobserwowali, że mogą być odpowiedzialne za predyspozycję do wielu chorób, jak i sprzyjać ich rozwojowi. Niewątpliwie inwersje chromosomowe związane są z niepłodnością (inwersja chromosomu 9), płodnością (inwersja chromosomu 17) oraz astmą i otyłością (inwersja chromosomu 16). Celem naszego projektu było zbadanie występowania inwersji chromosomu 16 w polskiej populacji.

Metody i materiały. Baza danych, 5600 pacjentów, została pozyskana dzięki współpracy z pracownią Biobanku Katedry Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego. W pierwszym etapie wyizolowano DNA od grupy badanej, a następnie wykonano analizę genetyczną za pomocą Illumina 24x1 Infinium HTS przy użyciu Human Core Exome. Następnie za pomocą programu R wyznaczono listę SNP'ów znajdujących się w obszarze inwersji, stworzono format CLUSTAL przy pomocy programu MAFT. Do zobrazowania wyników użyto programu Jalview. Następnie do oszacowania frekwencji danych SNP'ów wykorzystano Exac Browser i 1000 Genomes Project.

Wyniki. Spośród 18 analizowanych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) cztery polimorfizmy tj.: rs149299, rs151179, rs151181 i rs40837 mogą wskazywać na występowanie inwersji chromosomu 16-go. Porównanie ich częstości występowania w populacji Polskiej (PL), Europejskiej (EU) i światowej (W) zaprezentowała się następująco rs149299 (PL:46.77%, EU:29.44%, W:19.82%), rs151179 (PL:46.94%, EU:30.23%, W:22.86 %), rs151181 (PL:46.97%, EU:30.03%, W:23.96%), rs40837 (PL:48.04%, EU:30.33%, W:38.37%). Wykazano również, że frekwencja alleli SNP'ów w populacji Polskiej i Europejskiej, predysponujących do występowania inwersji, jest istotna statystycznie.

Wnioski. Wyniki naszych badań pokazały, że istnieje możliwość znalezienia inwersji za pomocą innych metod niż sekwencjonowanie lub FISH. SNP'y „rs149299”, „rs151179”, „rs151181” i „rs40837” mogą być używane jako marker dla inwersji 16 p11.2., jednak należy potwierdzić to metodą laboratoryjną oraz zbadać czy w populacji Polskiej inwersja ta związana jest również z astmą i otyłością. Znaczniki te mogą w przyszłości być pomocne w wykrywaniu osób genetycznie predysponowanych do otyłości oraz astmy.

Metody bioinformatyczne mogą stanowić kluczowe narzędzie w rozwoju medycyny.

Porównanie użyteczności scalania procedur w identyfikacji grup dla danych genomicznych

Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska

Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej Collegium Medicum UMK

Znajdowanie zmiennych dyskryminujących w konkretnych zespołach chorobowych, a szczególnie genów, których ekspresja różnicuje w problemach onkologicznych, jest aktywnym współczesnym wyzwaniem dla medycyny spersonalizowanej. Łączenie informacji do wspomaganie klasyfikacji odbywa się w różnych kierunkach. W 2018 roku opublikowano na przykład efekt badań nad markerami nowotworów i zaproponowano tzw. płynną biopsję, łączącą wyniki badania pomiarów znalezionych wcześniej markerów z krwi oraz informacji o ważnych mutacjach w jeden wynik, który rozpoznaje z dużą skutecznością nie tylko fakt rozwijania się nowotworu, lecz również sugeruje typ nowotworu, w ośmiu możliwych typach guzów. Szybkość diagnostyki w chorobach onkologicznych ma pierwszorzędne znaczenie a takie markery wychwytyją problem onkologiczny na najwcześniejszym etapie choroby.

Sposobem łączenia informacji w zagadnieniach klasyfikacji danych genomicznych jest również scalanie wyników różnych procedur na tym samym zbiorze danych lub procedur tego samego typu zastosowanych do nieco zmodyfikowanych zbiorów danych. Zaletą metod łączonych w stosunku do pojedynczych metod jest ich zdolność do poprawiania błędów poszczególnych składowych zespołu procedur, a tym samym poprawy ogólnej poprawności zespołu procedur. Z literatury wiadomo, że zróżnicowanie wyników jest korzystne dla takich fuzji, choć dyskutuje się, jak można wykorzystać zróżnicowanie do konstrukcji skutecznych metod klasyfikacyjnych.. Ponieważ wymiarowość danych genomicznych jest bardzo wysoka, konieczny jest etap zmniejszenia wymiaru do reprezentatywnych zmiennych różnicujących. Stosuje się różne metody zmniejszenia ilości badanych zmiennych do tych genów, których ekspresje są różnicujące w danej chorobie (najczęściej dobrze różnicujących genów aktywnych jest nie więcej niż kilkadziesiąt). Aby wykorzystać różne zalety tych metod, w prezentowanej pracy scalano rankingi poszczególnych metod w jeden ranking. W kolejnym etapie klasyfikatory pochodzące z różnych grup metod dyskryminacyjnych czy uczenia maszynowego służyły do weryfikacji poprawności wyselekcjonowanych zestawów najsilniej różnicujących genów, wybranych zarówno metodami pojedynczymi selekcji, jak i metodami łączenia wyboru różnicujących zmiennych. Miarą tej poprawności była ocena własności generalizacyjnych klasyfikatorów pojedynczych i łączonych poprzez oszacowanie błędów klasyfikacji. Klasyfikatory były scalane, zarówno na różniących się podzbiorach danych (tzw. rodziny klasyfikatorów), jak również łączono klasyfikatory heterogeniczne, pochodzące z różnych kategorii.

Dla przykładowych wysokowymiarowych zbiorów danych, które zawierają wyniki pomiarów ekspresji tysięcy genów i co najwyżej kilkadziesiąt przypadków o znanych przynależnościach do jednej z dwóch klas, badano efekty scalania na etapie redukcji wymiaru oraz scalania klasyfikatorów w wynikowych przestrzeniach o zmniejszonym wymiarze. W efekcie porównania błędów klasyfikacji stwierdzono, że scalanie procedur jest korzystne zarówno dla etapu redukcji wymiaru, jak i klasyfikatorów, ale może nie być przydatne na obu etapach jednocześnie.

Literatura

Cohen J.D et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247.

Hsu K.-W., Srivastava J. Diversity in combinations of heterogeneous classifiers, In: T. Theeramunkong, B. Kijssirikul, N. Cercone, T.B. Ho, (Eds.), *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining, 13th Pacific-Asia Conference, PAKDD*, Lecture Notes in Computer Science, vol. 5476, 2009, Springer, Berlin, Heidelberg, 923–932.

Kuncheva L.I., Whitaker C. J. Measures of Diversity in Classifier Ensembles and Their Relationship with the Ensemble Accuracy. *Machine Learning* (2003), 51(2):181-207.

Topografia, znaczenie i analiza morfometryczna Retromolar Foramen i Retromolar Canal w populacji średniowiecznej z Cmentarzyska Pocysterskiego w Złotej Pinczowskiej.

Julian Komarnitzki¹, Hanna Mańkowska – Pliszka², Antoni Leon Dawidowicz³

¹ *Warszawski Uniwersytet Medyczny,* ² *Wojskowy Instytut Medyczny,* ³ *Uniwersytet Jagielloński*

Przebieg tętnicy Zębodołowej Dolnej i jej odmiany anatomiczne wzbudzają duże zainteresowanie nie tylko anatomów ale również chirurgów szczękowo-twarzowych ze względu na ich duże znaczenie kliniczne (Hillerup, 2008). Do jednej z takich odmian należy Retromolar Foramen (RMF). RMF jest to otwór położony na części zębodołowej żuchwy w obrębie okolicy zatrzonowcowej który prowadzi do kanału zatrzonowcowego /Retromolar Canal/ (RMC). RMC jest z kolei odgałęzieniem kanału żuchwy. RMC zawiera /Retromolar brunch of Inferior Alveolar Artery/ i /Retromolar brunch of Inferior Alveolar Nerve/ (Kodera1995; Carter 1971). Uszkodzenie podczas zabiegu chirurgicznego Retromolar brunch of Inferior Alveolar Atery może skutkować pojawieniem się poważnego krwawienia śródoperacyjnego. Dobra znajomość anatomii okolicy zatrzonowcowej, położenia RMF oraz przebiegu RMC pozwala na precyzyjne wykonanie wielu zabiegów w obrębie żuchwy takich jak pobieranie materiału kostnego do przeszczepu autogenego czy chirurgiczne usunięcie trzecich trzonowych zębów zatrzymanych.

Materiałem badawczym są żuchwy osobników obojga płci. Pomiary zdjęto z 32 żuchw męskich (M) i 18 żeńskich (F). Dla żuchw przyporządkowano 7 osobników Juvenis (wiek 15 – 22 lata), 16 osobników Adultus (23-35 lat), 13 osobników Maturus (36-55 lat) i 14 osobników Senilis (powyżej 56 lat). Materiał osteologiczny pochodził z wykopalisk Millenijnych w okolicy Złotej Pinczowskiej (Zbiory WUM). Wykonano szereg pomiarów ustalających położenie otworu wyjścia odgałęzienia tętnicy zębodołowej dolnej i nerwu tej samej nazwy w stosunku do elementów topograficznych żuchwy. Wiek i płeć oznaczono przy wykorzystaniu ogólnie przyjętych metod analiz i opisów antropologicznych (Acsádi, Nemeskéri 1970; Bass 1995). Pomiarów cech metrycznych żuchw dokonano zgodnie z zasadami tzw. techniki martinowskiej (Martin, Saller 1957) z zastosowaniem cyrkla suwakowego elektronicznego. W badaniu makroskopowym zaobserwowano znaczną zmienność jego położenia.

Lista uczestników

Monika Adamowicz	Pomorski Uniwersytet Medyczny	monikadamowicz@gmail.com
Katarzyna Baczyńska	Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu	baczynskakasia11@gmail.com
Joanna Betiuk	Urząd Statystyczny w Szczecinie	J.Betiuk@stat.gov.pl
Elżbieta Chełmecka	Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach	echelmecka@sum.edu.pl
Małgorzata Ćwiklińska-Jurkowska	Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika	mjurkowska@cm.umk.pl
Antoni Leon Dawidowicz	Uniwersytet Jagielloński, Wydział Matematyki i Informatyki	Antoni.Leon.Dawidowicz@im.uj.edu.pl
Ugo Giordano	Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu	ugogiordano1@gmail.com
Natalia Grześ	Pomorski Uniwersytet Medyczny	natalia.grzes@pum.edu.pl
Wojciech Halec	SPS ZOZ " Zdroje"	woha@poczta.onet.pl
Magdalena Jabłońska	SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny	mjablonska2@swps.edu.pl
Joanna Jarmuł- Pietraszczyk	Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie	joanna_jarmul@sggw.pl
Krystyna Jasiakiewicz	Zakład Medycyny Nuklearnej SPSK nr 1, Pomorski Uniwersytet Medyczny	kn7243@wp.pl
Mariola Jaśków	Urząd Statystyczny w Szczecinie	M.Jaskow@stat.gov.pl
Agnieszka Kiełtyka	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum	mykielty@cyf-kr.edu.pl
Aureliusz Kosendiak	Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu	aureliusz.kosendiak@umed.wroc.pl
Maria H. Listewnik	Pomorski Uniwersytet Medyczny	listrpam@pum.edu.pl
Katarzyna Ludwikowska	Gdański Uniwersytet Medyczny	katarzyna.ludwikowska@gumed.edu.pl
Rafał Machowicz	Warszawski Uniwersytet Medyczny	r.machowicz@wp.pl
Renata Majewska	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum	renata_majewska@interia.pl
Marcin Milchert	Pomorski Uniwersytet Medyczny	marcmilc@hotmail.com
Aleksander J. Owczarek	Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach	aowczarek@sum.edu.pl

Joanna Pierzak-Sominka	Pomorski Uniwersytet Medyczny	jpierzak@poczta.onet.pl
Wiesław Piesiak	Pomorski Uniwersytet Medyczny	segment@sci.pum.edu.pl
Wojciech Podraza	Pomorski Uniwersytet Medyczny	podrazaw@pum.edu.pl
Kamila Pokorska-Niewieda	Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie	kamila.pokorska@zut.edu.pl
Maciej Polak	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum	maciej.1.polak@uj.edu.pl
Ewa Połom	ZS im Ignacego Łukasiewicza w Policach	wea77@wp.pl
Izabela Próchnicka	Urząd Statystyczny w Szczecinie	i.prochnicka@stat.gov.pl
Agata Pruciak	Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	agata@ump.edu.pl
Monika Rajkowska-Myśliwiec	Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie	monika.rajkowska@zut.edu.pl
Kamila Rydzewska	Pomorski Uniwersytet Medyczny	kamila.rydzewska88@gmail.com
Michał M. Skoczylas	Pomorski Uniwersytet Medyczny	emes@e-post.pl
Marta Stępień-Słodkowska	Uniwersytet Szczeciński	marta.slodkowska1@wp.pl
Łukasz Stróżecki	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Wrocław - Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii	lukasz.m.strozecki@gmail.com
Joanna Sułkowska	Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum	joasia.sulkowska@doctoral.uj.edu.pl
Krystyna Szafraniec	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum	krystyna.szafraniec@uj.edu.pl
Barbara Wlęcowska	Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	barbara.wieckowska@ump.edu.pl