



HMY 370

Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Μηχανική

Κλινικές Μελέτες και Βιοστατιστική

Σχεδίαση Ερευνητικής Διαδικασίας



- **Για επιτυχημένη βιοϊατρική έρευνα**

1. Καθορισμός ερωτήματος / στόχου εκ των προτέρων
2. Σύγκριση (comparison) / έλεγχος (control)
3. Αναπαραγωγή (replication)
4. Τυχαιοποίηση (randomization) / Στρωματοποίηση (stratification) γνωστή και ως τμηματοποίηση (blocking)



Παράδειγμα



- **Καθορισμός ερωτήματος:**

- Το αλμυρό πόσιμο νερό επηρεάζει την πίεση του αίματος (ΠΑ) στα ποντίκια;

- **Πείραμα:**

- Παρέχετε στα ποντίκια νερό που περιέχει 1% NaCl.
- Περιμένετε 14 ημέρες.
- Μετρήστε την ΠΑ.





- **Σύγκριση / έλεγχος**

- Τα σωστά πειράματα βασίζονται σε συγκρίσεις
 - Σύγκριση της ΠΑ σε ποντίκια που ήπιαν αλμυρό νερό με την ΠΑ σε ποντίκια που ήπιαν κανονικό νερό.
 - Σύγκριση της ΠΑ σε ποντίκια τύπου Α που ήπιαν αλμυρό νερό με την ΠΑ σε ποντίκια τύπου Β που ήπιαν αλμυρό νερό.
- Ιδανικά, οι πειραματικές ομάδες συγκρίνονται ταυτόχρονα με ομάδες ελέγχου (παρά με ιστορικά δεδομένα)

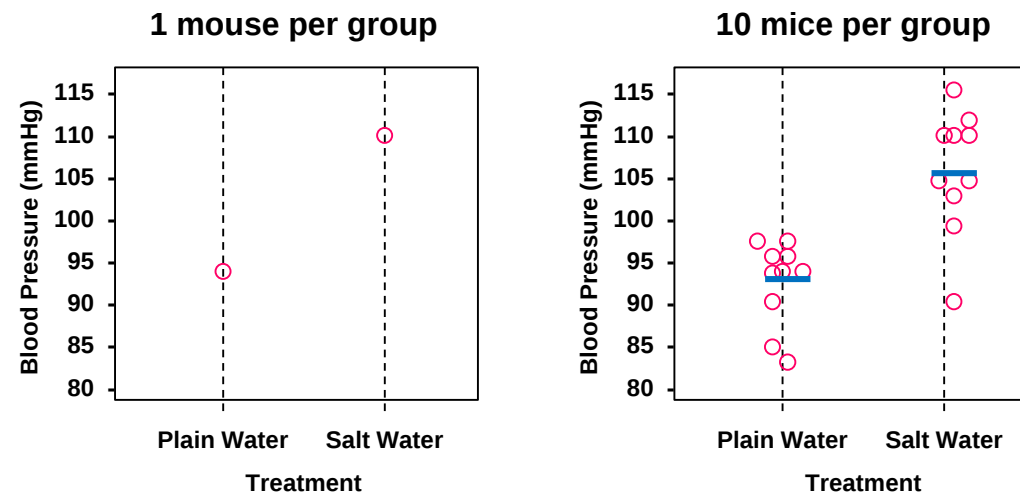




- **Αναπαραγωγή**

- Γιατί χρειάζεται αναπαραγωγή;
 - Μειώνει την επίδραση διακυμάνσεων που δεν μπορούμε να ελέγξουμε (δηλαδή, αυξάνει την ακρίβεια).
- Ποσοτικοποιεί την αβεβαιότητα.

- **Μια εκτίμηση δεν έχει αξία χωρίς κάποια ένδειξη της αβεβαιότητας στην μέτρηση.**





- **Τυχαιοποίηση**

- Οι συμμετέχοντες (π.χ. πειραματόζωα) (ή "μονάδες") τοποθετούνται τυχαία σε ομάδες θεραπείας.
- Τυχαία δεν σημαίνει όπως-όπως!
- Τυχαιοποίηση με
 - Υπολογιστή, ή νόμισμα, ζάρι ή κάρτες

- **Γιατί τυχαία;**

- Αποφεύγετε τη μεροληψία.
 - Π.χ. τα πρώτα έξι ποντίκια που έχετε επιλέξει μπορεί να έχουν εγγενώς υψηλότερη τιμή BP.
- Ελέγχετε τον ρόλο της τύχης.
 - Η τυχαιοποίηση επιτρέπει, κατά την ανάλυση των δεδομένων, την χρήση της θεωρίας των πιθανοτήτων και έτσι δίνει μια γερή βάση για τη στατιστική ανάλυση.



- **Στρωματοποίηση**

- Ας υποθέσουμε ότι κάποιες μετρήσεις της ΠΑ θα γίνουν το πρωί και κάποιες το απόγευμα.
- Εάν αναμένετε μια διαφορά μεταξύ των μετρήσεων πρωινής και απογευματινής μέτρησης:
 - Βεβαιωθείτε ότι σε κάθε περίοδο, υπάρχουν ίσοι αριθμοί συμμετεχόντων σε κάθε πειραματική ομάδα
 - Λάβετε υπόψη τη διαφορά μεταξύ περιόδων στην ανάλυσή σας.
- Αυτό μερικές φορές αποκαλείται και τμηματοποίηση

- **Τυχαιοποίηση και στρωματοποίηση**

- Αν μπορείτε (και θέλετε να), καθορίστε εκ των προτέρων μια μεταβλητή (γίνεται σταθερά)
 - π.χ., χρησιμοποιείτε μόνο αρσενικά ποντίκια ηλικίας 8 εβδομάδων από ένα μόνο τύπο.
- Εάν δεν προκαθορίσετε μια μεταβλητή, στρωματοποιείτε την.
 - π.χ., χρησιμοποιείτε αρσενικά ποντίκια ηλικίας 8 εβδομάδων και 12 εβδομάδων και στρωματοποιείτε τα ως προς την ηλικία.
- Εάν δεν μπορείτε να διορθώσετε ούτε να στρωματοποιείτε μια μεταβλητή, τυχαιοποιείτε την.

Παράδειγμα



- Στο συγκεκριμένο παράδειγμα
 - Διαθέσιμα 20 αρσενικά και 20 θηλυκά ποντίκια
 - Τα μισά στη πειραματική ομάδα (T) και τα άλλα στην ομάδα ελέγχου (C)
 - Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μόνο 4 ποντίκια κάθε μέρα
- Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος να κατανείμετε τους συμμετέχοντες σε ομάδες και μέρες;

Πολύ κακός σχεδιασμός!

Week One					Week Two				
M	Tu	W	Th	F	M	Tu	W	Th	F
C	C	C	C	C	T	T	T	T	T
C	C	C	C	C	T	T	T	T	T
C	C	C	C	C	T	T	T	T	T
C	C	C	C	C	T	T	T	T	T

C = Control, T = Treatment, Pink = Female, Blue = male

Τυχαιοποίηση

Week One					Week Two				
M	Tu	W	Th	F	M	Tu	W	Th	F
T	T	T	T	T	C	T	T	C	T
C	T	T	T	T	C	C	C	T	C
C	C	C	T	T	C	C	T	C	C
T	C	C	C	C	C	T	C	T	T

Στρωματοποίηση

Week One					Week Two				
M	Tu	W	Th	F	M	Tu	W	Th	F
C	T	T	C	T	C	C	T	C	T
T	T	C	C	C	T	T	T	C	C
C	C	T	T	C	C	T	C	T	C
T	C	C	T	T	T	C	C	T	T



- **Ευκρίνεια (Resolution)**

- Η μικρότερη στοιχειώδη ποσότητα που μπορεί να επιμετρηθεί αξιόπιστα.
- Ωστόσο, η ψηλή **ευκρίνεια** δεν συνεπάγεται ψηλή **ορθότητα**.

- **Ακρίβεια (Precision)**

- Μέτρηση της ίδιας τιμής από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από την ίδια είσοδο κάτω από τις ίδιες συνθήκες.
- Ωστόσο, η ψηλή **ακρίβεια** δεν συνεπάγεται ψηλή **ορθότητα**

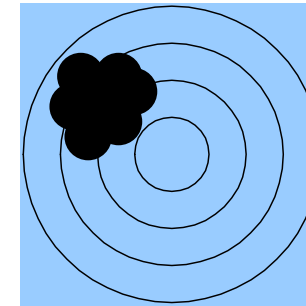
- **Ορθότητα (Accuracy)**

- Μέτρηση της **σωστής** τιμής από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από την ίδια είσοδο κάτω από τις ίδιες συνθήκες

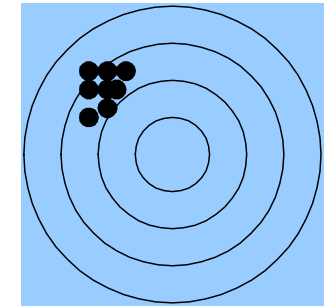
- **Επαναληψιμότητα (Repeatability)**

- Μέτρηση της ίδιας τιμής από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από την ίδια είσοδο κάτω από τις ίδιες συνθήκες για πολλές επαναλήψεις

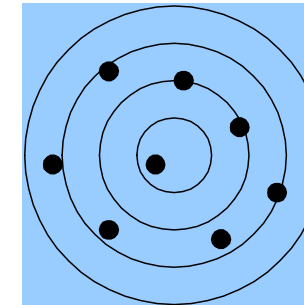
Low Resolution



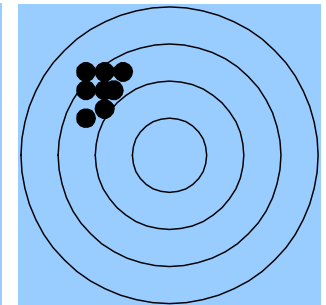
High Resolution



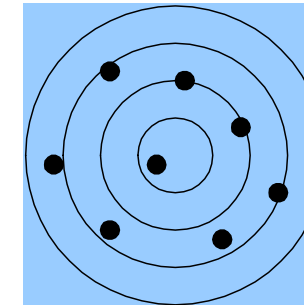
Low precision



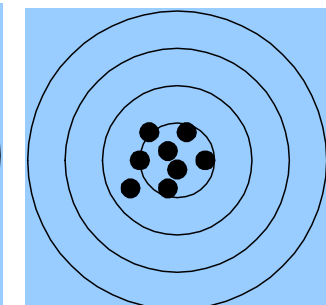
High precision



Low accuracy



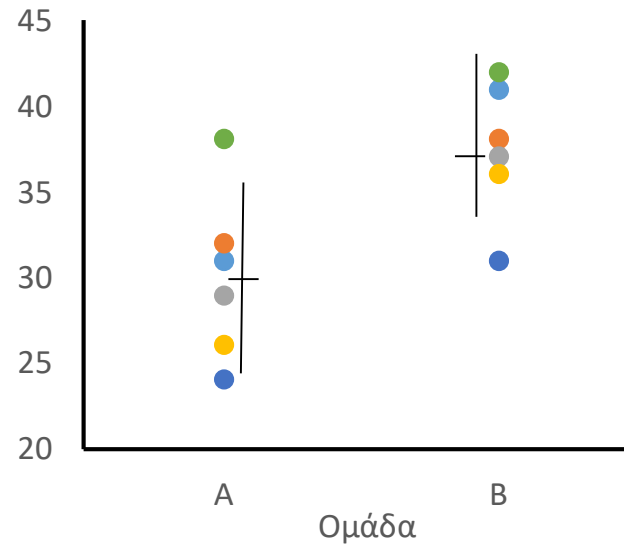
High accuracy



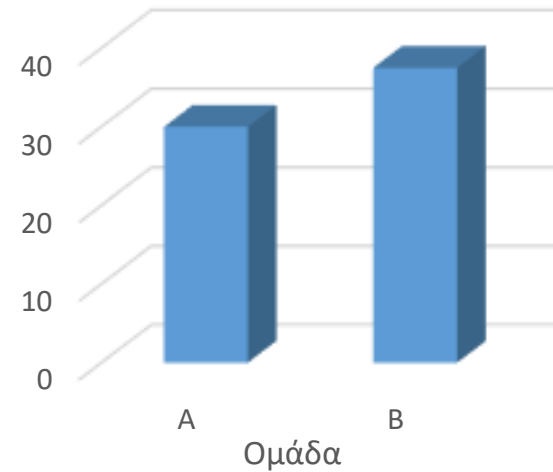
Παρουσίαση Δεδομένων



Καλό Γράφημα



Κακό Γράφημα



Καλός Πίνακας

Θεραπεία	Μέσος Όρος	(Τυπικό Σφάλμα)
A	11.2	(0.6)
B	13.4	(0.8)
C	14.7	(0.6)

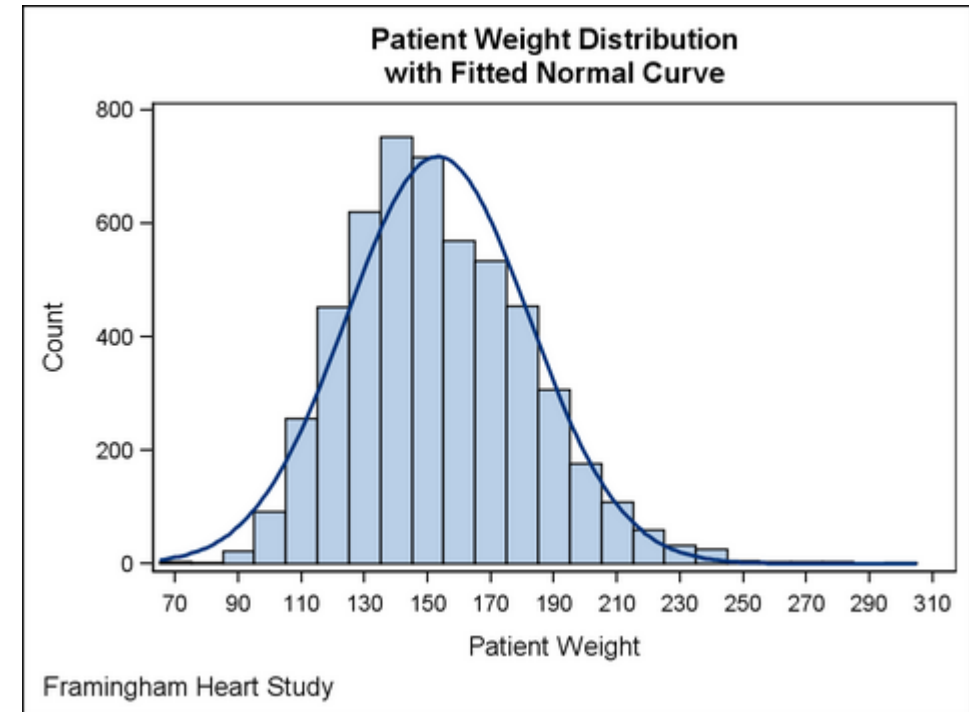
Κακός Πίνακας

Θεραπεία	Μέσος Όρος	(Τυπικό Σφάλμα)
A	11.2965	(0.63)
B	13.49	(0.7913)
C	14.787	(0.6108)

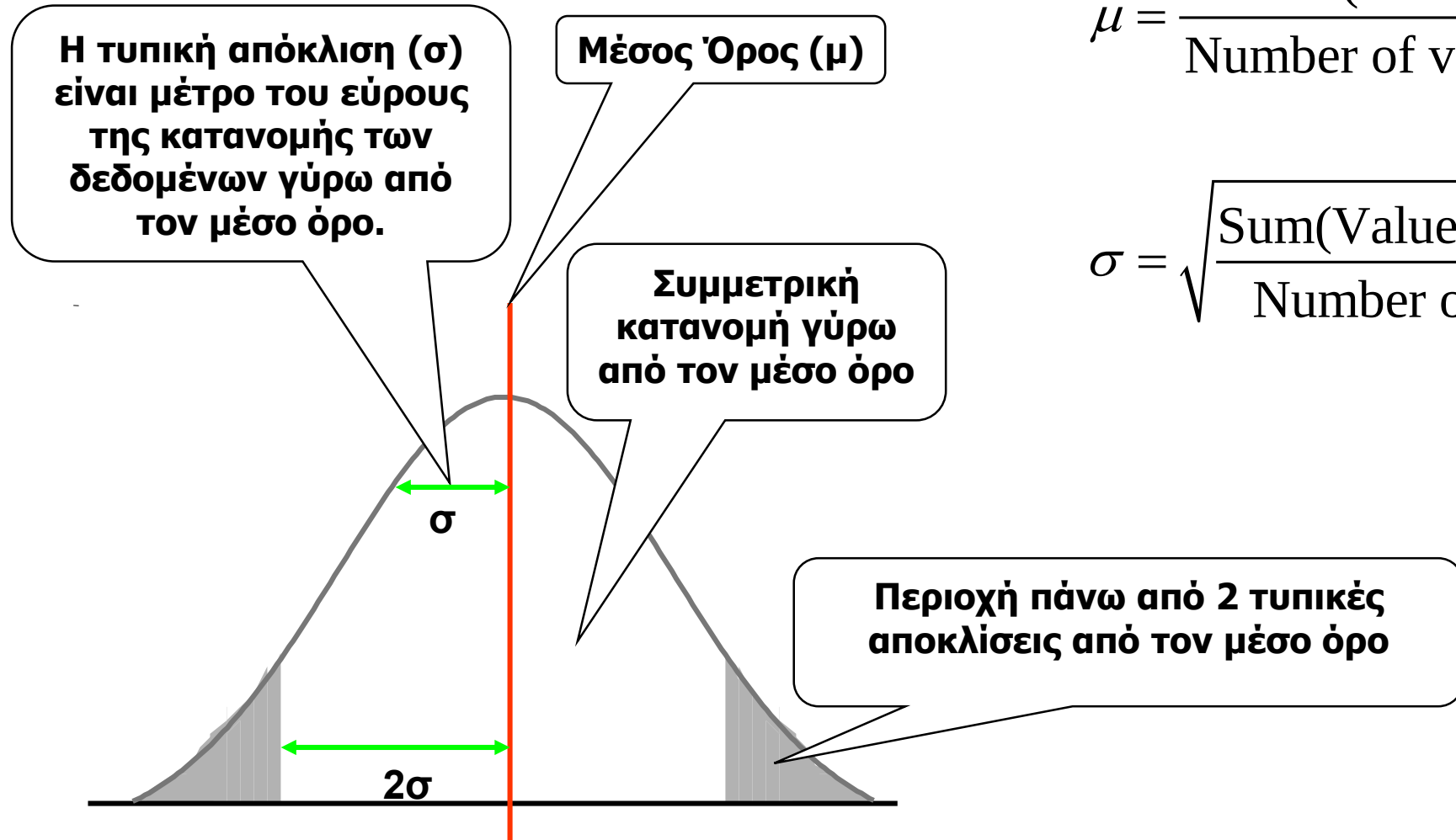


- **Ιστόγραμμα**

- Γραφική απεικόνιση στατιστικών συχνοτήτων περιοχών τιμών ενός μεγέθους.
- Το ύψος είναι μέτρο της συχνότητας εμφάνισης της συγκεκριμένης περιοχής τιμών
- Συνεχή δεδομένα
 - Οι τιμές της μεταβλητής ομαδοποιούνται
- Προσαρμογή καμπύλης (curve fitting)
 - Πιθανή (θεωρητική) κατανομή



Κανονική (Γκαουσιανή) Κατανομή



$$\mu = \frac{\text{Sum(Value)}}{\text{Number of values}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\text{Sum(Value} - \text{Mean})^2}{\text{Number of values}}}$$

Κανονική (Γκαουσιανή) Κατανομή



- **Κανονική Κατανομή**

- Μέσος = Διάμεσος
- Εάν ο διάμεσος και ο μέσος είναι διαφορετικοί, δεν είναι κανονική κατανομή

- **Τυπική απόκλιση**

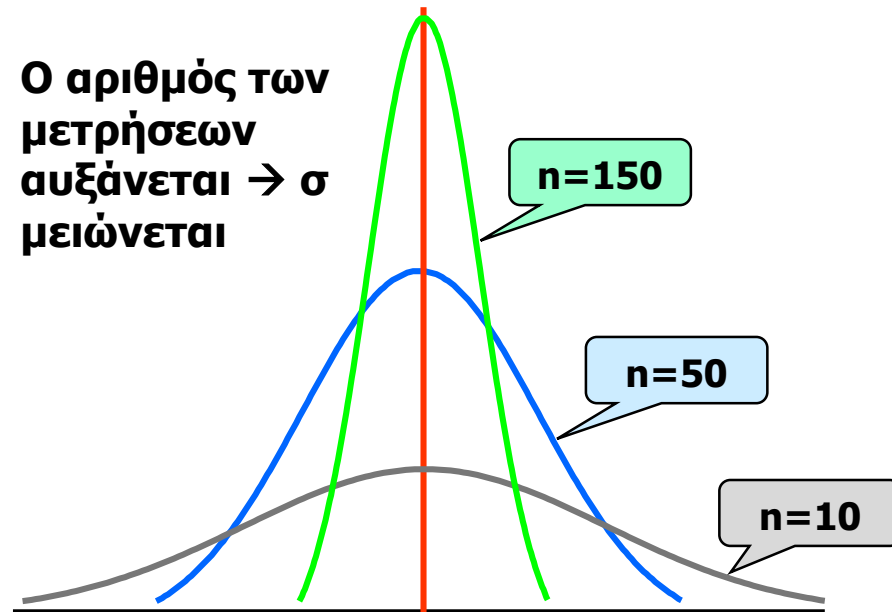
- Μειώνεται όταν:
 - Οι τιμές είναι πιο κοντά στον μέσο
 - Ο αριθμός των μετρήσεων αυξάνεται
- σ^2 = διακύμανση (variance)

- **Τυπικό Σφάλμα**

- Το σφάλμα για ένα μικρό αριθμό μετρήσεων

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{\text{Sample Size}}}$$

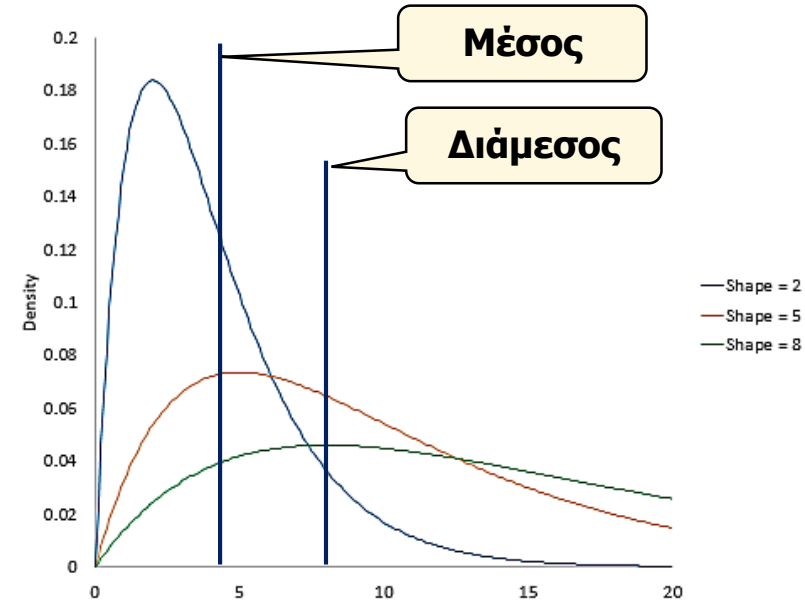
Μέσος Όρος (Mean)	Μέσος ή αριθμητικός μέσος όρος των δεδομένων
Διάμεσος (Median)	Η τιμή που έρχεται στη μέση όταν τα δεδομένα ταξινομούνται στη σειρά
Επικρατούσα Τιμή (Mode)	Η πιο κοινή τιμή που παρατηρήθηκε



Κανονική (Γκαουσιανή) Κατανομή

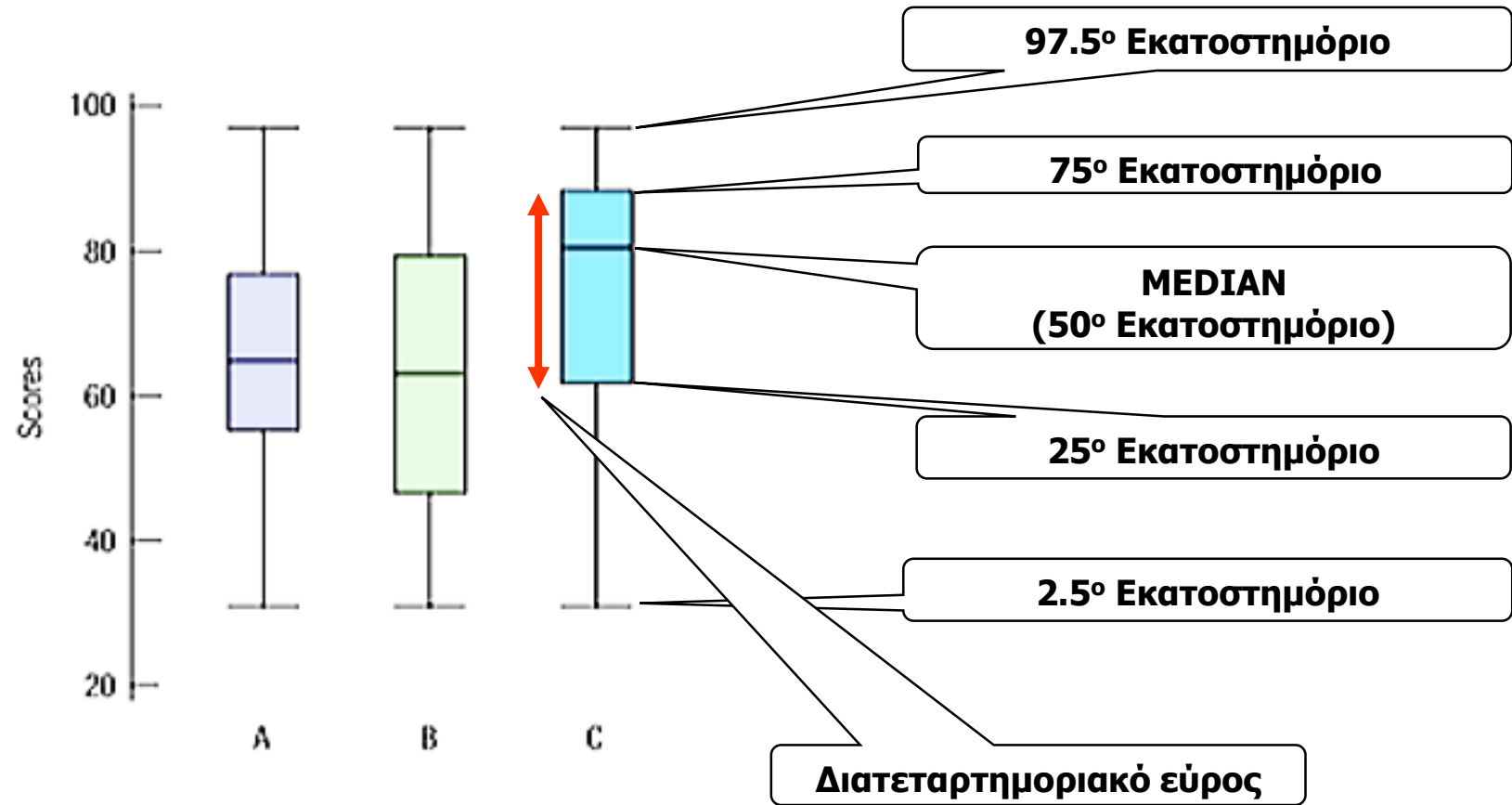
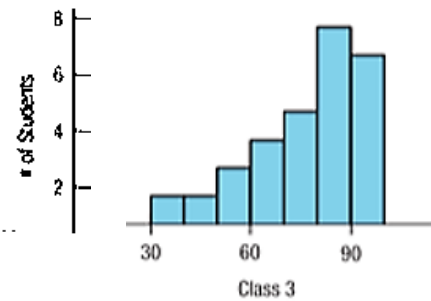
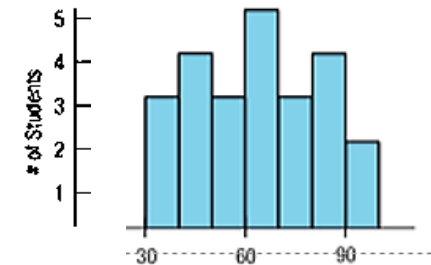
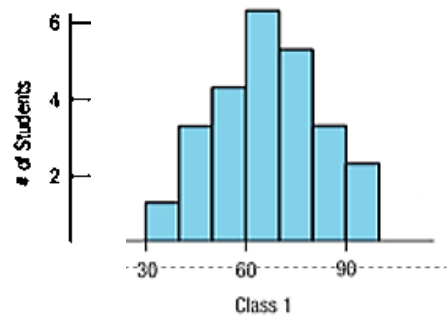


- Είναι μια κατανομή κανονική;
 - Σημαντικό ερώτημα μια και τα στατιστικά προϋποθέτουν κανονική κατανομή.
- Στατιστικά εργαλεία ελέγχουν για κανονικότητα (π.χ. t-test)
- Η κατανομή μάλλον δεν είναι κανονική αν:
 - Ο μέσος είναι πολύ διαφορετικός από τον διάμεσο
 - Δύο σ κάτω από τον μέσο δίνει αδύνατη τιμή (π.χ. ύψος < 0 cm)



Κανονική Κατανομή	Ασύμμετρη Κατανομή
Ύψος Βάρος Αιμοσφαιρίνη	Μπόνους τραπεζιτών Αριθμός γάμων

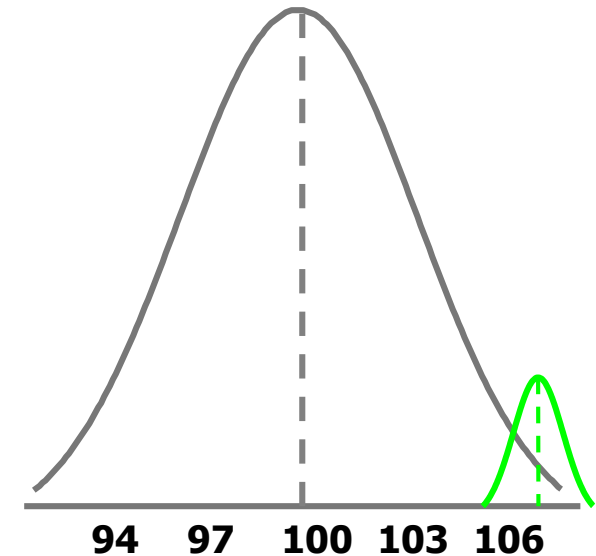
Θηκόγραμμα (Boxplot) με Φράκτες (Whiskers)



Παράδειγμα: Τέστ IQ



- Το τεστ IQ έχει τυποποιηθεί προσεκτικά σε ένα μεγάλο δείγμα ώστε να έχει μ 100 και σ 15
- Ας υποθέσουμε ότι τώρα εφαρμόζετε το τεστ σε δείγμα 25 ατόμων και βρίσκετε
 - Μέσος Ορός = 107.5
 - Τυπικό Σφάλμα = $15/\sqrt{25} = 3$
- **Πόσο ακραίο είναι το δείγμα IQ στην κατανομή του πληθυσμού;**
 - Υπολογίζεται ως η περιοχή κάτω από την καμπύλη στα δεξιά του δείγματος
 - Στην περίπτωση αυτή, $p = 0,006$
 - Υπάρχει 6/1000 (~ 1 στις 160) πιθανότητα το δείγμα μας να προέρχεται από τον ίδιο πληθυσμό με τον οποίο σχεδιάστηκε το τεστ IQ
- **Στατιστικά διαφορετικό δείγμα**
 - Σημαντικά διαφορετικό εάν έχει πιθανότητα 1 στις 20 (ή λιγότερη) να ανήκει στον τυπικό πληθυσμό ($p = 0,05$)
 - Στο παράδειγμα το δείγμα μας είχε σημαντικά μεγαλύτερο IQ από τον πληθυσμό αναφοράς ($p < 0,05$)

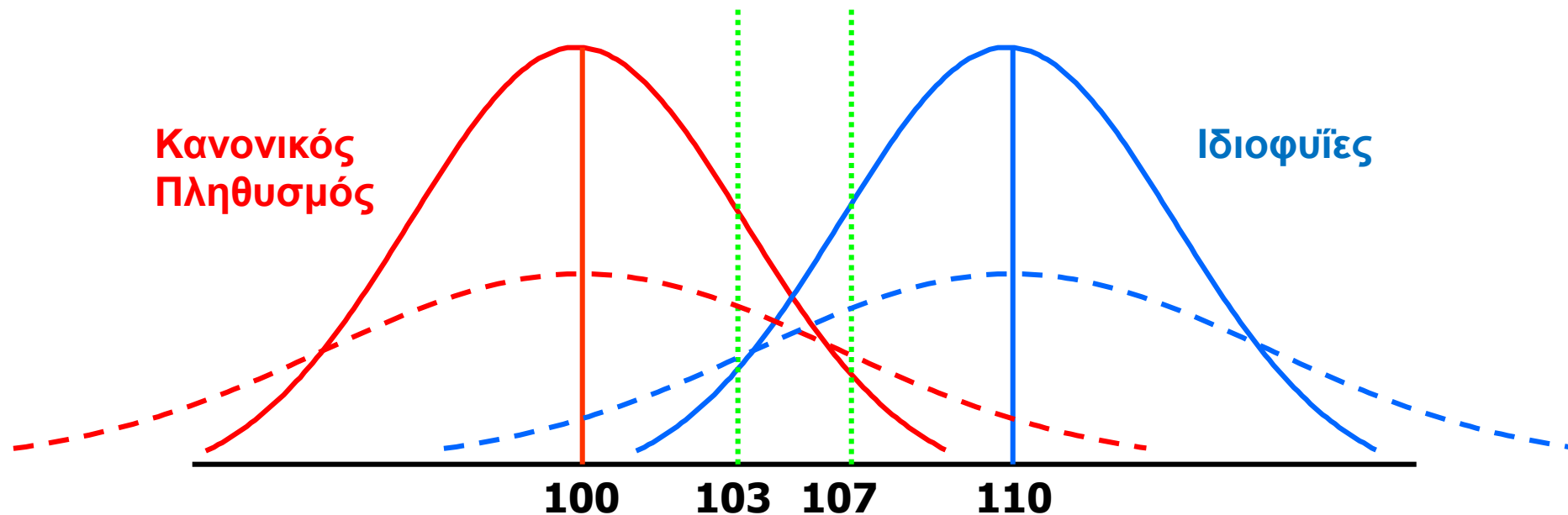


Αντιστοίχιση δείγματος σε πληθυσμό



- Στο παράδειγμα IQ

- Μετρήσεις IQ = 107 ή IQ = 103
- Από ποιο πληθυσμό προέρχονταν;
- Πόσο είναι "ακριβής" η απόφασή μας;
- Λάβετε υπόψη ότι αν μειωθούν τα μεγέθη του πληθυσμού, αυξάνεται το τυπικό σφάλμα και αντίστροφα





- **Αξιοπιστία (Reliability) - το ίδιο και σωστό αποτέλεσμα κάθε φορά**
 - Επαναληψιμότητα (Repeatability) - το ίδιο αποτέλεσμα
 - Κάθε φορά
 - Από κάθε όργανο
 - Από κάθε εκτιμητή
 - Αν δεν γνωρίζουμε το σωστό αποτέλεσμα, τότε μπορεί να εξετάσει μόνο η αξιοπιστία.
 - Αξιοπιστία δεν διασφαλίζει το κύρος, αλλά η έλλειψη αξιοπιστίας περιορίζει την εγκυρότητα
- **Εγκυρότητα (Validity) - το σωστό αποτέλεσμα**
 - Ευαισθησία – σωστή αναγνώριση των ασθενών
 - Πιθανότητα (ποσοστό) της σωστής κατηγοριοποίησης των ασθενών:
 - Περιπτώσεις ασθενών του αναγνωρίστηκαν / όλες τις περιπτώσεις ασθενών
 - Ειδικότητα (Specificity) – αναγνώριση των μη ασθενών
 - Πιθανότητα (ποσοστό) της σωστής κατηγοριοποίησης των μη ασθενών:
 - Περιπτώσεις μη ασθενών του αναγνωρίστηκαν / όλες τις περιπτώσεις μη ασθενών



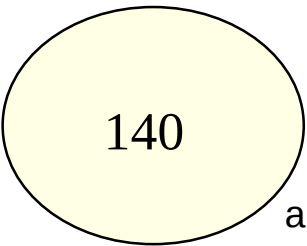
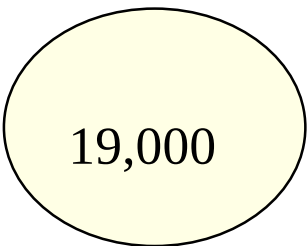
		Disease Status / Ασθένεια	
		Cases / Ασθενείς (a+c)	Non-cases / Υγιείς (b+d)
Test Results \ Αποτέλεσμα Τεστ	Positive Θετικό (a+b)	True Positive Αληθώς Θετικά a	False Positive Ψευδώς Θετικά b
	Negative Αρνητικό (c+d)	False Negative Ψευδώς Αρνητικά c	True Negative Αληθώς Αρνητικά d

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True positives}}{\text{All cases}} = \frac{a}{a + c} \quad (\text{recall})$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negatives}}{\text{All non-cases}} = \frac{d}{b + d}$$

Ποιότητα των Αποτελεσμάτων



		Disease Status / Ασθένεια	
		Cases / Ασθενείς (200)	Non-cases / Υγιείς (20,000)
Test Results \ Αποτέλεσμα Τεστ	Positive Θετικό (1140)	 a	 b
	Negative Αρνητικό (19,060)	 c	 d

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True positives}}{\text{All cases}} = \frac{140}{200} = 0.7$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negatives}}{\text{All non-cases}} = \frac{19,000}{20,000} = 0.95$$



- **Πιθανότητα (ποσοστό) που έχουν ορθώς κατηγοριοποιηθεί**
- **Θετική προγνωστική αξία:**
 - Ασθενείς που προσδιορίζονται σωστά / όλα τα θετικά αποτελέσματα
 - Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό ποια είναι η πιθανότητα ο ασθενής να είναι πραγματικά ασθενής;
- **Αρνητική Προγνωστική Αξία:**
 - Μη ασθενείς που προσδιορίζονται σωστά / όλα τα αρνητικά αποτελέσματα
 - Αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, ποια είναι η πιθανότητα ο μη ασθενής να είναι πραγματικά μη ασθενής;

Ερμηνεία των Αποτελεσμάτων



		Disease Status / Ασθένεια	
		Cases / Ασθενείς (a+c)	Non-cases / Υγιείς (b+d)
Test Results \ Αποτέλεσμα Τεστ	Positive Θετικό (a+b)	True Positive Αληθώς Θετικά a	False Positive Ψευδώς Θετικά b
	Negative Αρνητικό (c+d)	False Negative Ψευδώς Αρνητικά c	True Negative Αληθώς Αρνητικά d

$$\text{PPV} = \frac{\text{True positives}}{\text{All positives}} = \frac{a}{a + b} \quad (\text{recall})$$
$$\text{NPV} = \frac{\text{True negatives}}{\text{All negatives}} = \frac{d}{c + d}$$

Ερμηνεία των Αποτελεσμάτων



		Disease Status / Ασθένεια	
		Cases / Ασθενείς (200)	Non-cases / Υγιείς (20,000)
Test Results \ Αποτέλεσμα Τεστ	Positive Θετικό (1140)	140 a	1,000 b
	Negative Αρνητικό (19,060)	60 c	19,000 d

$$\text{PPV} = \frac{\text{True positives}}{\text{All positives}} = \frac{\quad}{\quad} =$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{True negatives}}{\text{All negatives}} = \frac{\quad}{\quad} =$$



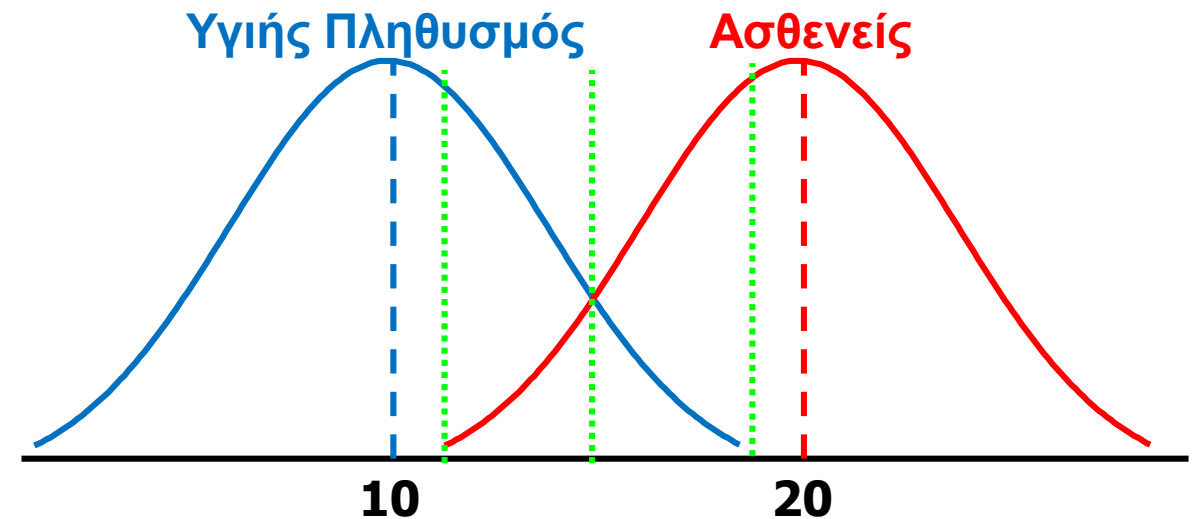
- Διαφορά μεταξύ “Διάγνωσης” και “Προληπτικού Ελέγχου”

- Διάγνωση

- Γίνεται σε μικρό πληθυσμό για ακριβή προσδιορισμό της ασθένειας
 - Μπορεί να περιλαμβάνει πολλά και διαφορετικά τεστ
 - Ψηλή ευαισθησία και ειδικότητα
 - € € € € € € €

- Προληπτικός έλεγχος

- Γίνεται σε μεγάλο πληθυσμό για έγκαιρο εντοπισμό ασθένειας
 - Το τεστ δεν είναι τέλειο αλλά έχει πολύ χαμηλό κόστος και είναι απλό στη χρήση
 - Συνήθως, ευαισθησία και ειδικότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα





- **Διαφορά μεταξύ “Διάγνωσης” και “Προληπτικού Ελέγχου”**

- Προληπτικός έλεγχος

- Πολύ επικίνδυνες ασθένειες (π.χ. μόλυνση με HIV)

- Δεν θέλουμε αρνητικό αποτέλεσμα για κάποιον που στην πραγματικότητα είναι ασθενής
 - Θα “ξεφύγει” από τον έλεγχο και θα παρουσιάσει την ασθένεια με σοβαρές συνέπειες
 - Δεν μας ενοχλεί αν κάποιος μη-ασθενής παρουσιάσουν ως “θετικοί” αφού μετά θα τύχουν περαιτέρω εξέτασης
 - Ποια είναι σημαντικό να είναι ψηλά;
 - Ευαισθησία
 - Ειδικότητα
 - Θετική Προγνωστική Αξία
 - Αρνητική Προγνωστική Αξία

- Λιγότερο επικίνδυνες ασθένειες (π.χ. Καρκίνος Μαστού)

- Δεν θέλουμε θετικό αποτέλεσμα για κάποιον που στην πραγματικότητα δεν είναι ασθενής
 - Θα υποστεί επιπρόσθετους ελέγχους χωρίς να κινδυνεύει άμεσα η ζωή του
 - Δεν μας ενοχλεί αν κάποιος ασθενής παρουσιάσουν ως “αρνητικοί” αφού θα τους ανακαλύψουμε στην επόμενη εξέταση
 - Ποια είναι σημαντικό να είναι ψηλά;
 - Ευαισθησία
 - Ειδικότητα
 - Θετική Προγνωστική Αξία
 - Αρνητική Προγνωστική Αξία

Ερμηνεία των Αποτελεσμάτων



- Παράδειγμα: Μαστογραφία για ανιχνευτικό πρόγραμμα του γενικού πληθυσμού

		Disease status		Total
		Cancer	No cancer	
Test	Positive	132	985	1,117
	Negative	47	62,295	62,342
Total		179	63,280	63,459

$$Se = 132/179 = 73.7\%$$

$$Sp = 62295/63280 = 98.4\%$$

$$PV+ = 132/1117 = 11.8\%$$

$$PV- = 62295/62342 = 99.9\%$$

Επίπτωση (Incidence) = $(179 / 63,459) = 0.3 \%$ ← Πόσοι καινούργιοι ασθενείς εμφανίζονται (ΕΥ ~ 0.1 %)

Επιπολασμός (Prevalence) = $(??? / ?????) = ?.\% \leftarrow$ Πόσοι ασθενείς υπάρχουν ανά πάσα στιγμή (ΕΥ ~ 0.5 %)

Source: Shapiro S et al., Periodic Screening for Breast Cancer