

A CHRONIKUS PANCREATITIS DIFFERENCIÁL - DIAGNÓZISA PRÓBAÉTKEZÉS HATÁ-  
SÁRA BEKÖVETKEZŐ SERUM AMYLASE EMELKEDÉSE ALAPJÁN

Török Rozália, Vesztergombi Zsuzsa, Simon László, Kovács Sándor  
Szekszárdi Kórház DIK, Közp. Labor., II. Bel.

A szekszárdi Kórház II. Belgyógyászati Osztályán a Központi La-  
boratóriummal együttműködve az idült pancreatitis felismeréséhez ke-  
restek további diagnosztikai lehetőséget.

A Lundh-próbaétkezéssel, mint fiziológiás inger alkalmazásával  
próbálkoztak, és a hatására létrejövő serum amylase és lipase aktivi-  
tás változását követték nyomon chronikus pancreatitises és control  
beteganyagon. A control csoport 55 személyből állt, akik részben  
egészségesek, részben különböző betegségeik - a hasnyálmirigy érin-  
tettsége nélkül. A chronikus pancreatitises csoport 28 enyhe vagy kö-  
zepes súlyos eset, diagnózisuk bizonyított.

A serum amylase és lipase értékeket mérték mindkét csoportban a  
próbaétkezés előtti időpontban - ezt a mért értéket tekintve "éhgym-  
ri érték"-nek. A próbaétkezés hatásának vizsgálatára a próbaétkezés  
időpontjától számított 30., 60., 120., 360. perchez mérték mindkét  
serum értékét.

Az éhgymri értékek mindkét enzim esetében széles tartományban  
szórnak, és átlagaik közel egybeesnek a control és a beteg csoportban.  
Részben ebből adódóan a stimulus utáni értékek is nagy átfedést mutat-  
nak, ezért a mért adatok a két csoport elválasztására alkalmatlanok-  
nak tűnnek.

Megvizsgálva azonban az un. éhgymri értékre normált adatokat,  
vagyis a próbaétkezés után mért értékek és az éhgymri érték hánya-  
dosát, a két csoport elvált egymástól. A normál control-ok csoportja  
és a pancreatitisesek csoportja az összes normált paraméter tekinte-  
tében 99 %-os valószínűségi szinten különbözött egymástól: a control  
csoportban általában az éhgymri értékhez viszonyítva csökkenés, a  
betegek csoportjában az értékek növekedése volt a megfigyelhető.  
Ezért a továbbiakban ezeket a normált adatokat vettük alapul.

A normált értékek helyett trichotomizált adatokat vezettünk be:  
csökkent, változatlan és növekedett értékkel. Az értékhatárok megvá-  
lasztásánál a mérési metodika analitikai pontosságából indultunk ki.  
Az amylase mérése esetén a variációs koefficiens 1,2 % volt, amiből  
a relatív hibára 95 %-os valószínűséggel 0,02 adódott. Mivel a rela-  
tív hiba hányadosképzésénél összeadódik, ezért a normált értékre 0,04  
relatív hibát kaptunk.

Ugy tekintettük tehát, hogy a 0,96 - 1,04 intervallumba eső  
normált értékek változatlanok, az intervallumon kívüliek pedig csök-  
kentek, illetve növekedtek.

Elsőként egy kisebb anyagon azt vizsgáltuk, hogy nincs-e olyan  
időpont, amelynek elhagyásával nem veszünk lényeges információt.  
A  $\chi^2$  próbával homogenitásvizsgálatot végezve azt elemeztük, hogy me-  
lyik paraméter eloszlása tekinthető közel azonosnak a két csoportban.

E vizsgálat eredményeként a 360. percben végzett mérést elhagytuk. Orvosi megfontolások alapján azonban még 3 mérést iktattak be, a 90., 105., és 180. percben is mértek a továbbiakban. A homogenitásvizsgálat alátámasztotta ezen új mérések bevezetését.

Betegenként tehát 7 normált amylase és lipase érték állt rendelkezésre a két csoport elválasztásához. Egy egyszerű diagnosztikai eljárást alkalmaztunk, amely két, egymást kölcsönösen kizáró populáció elválasztására alkalmas két-értékű jellemző paraméterek esetén.

#### Az algoritmus ismertetése

Jelölje a két egymást kölcsönösen kizáró elválasztandó csoportot  $D_1$ , illetve  $D_2$ , a leírásukra használt jellemzők vektorát pedig  $A = [A_1, A_2, \dots, A_n]$ , ahol  $A_i = \begin{Bmatrix} 0 \\ 1 \end{Bmatrix}$  minden  $i$  esetén. Az algoritmus a paramétervektorokhoz hozzárendel két súlyvektort,

$$W_1 = [W_{11}, W_{12}, \dots, W_{1n}] \quad \text{és} \quad W_0 = [W_{01}, W_{02}, \dots, W_{0n}],$$

ahol

$$W_{1k} = 2 \left( P_{1k} - \frac{1}{2} \right)$$
$$W_{0k} = 2 \left( P_{0k} - \frac{1}{2} \right)$$

a  $P_{1k}$  a  $D_1$  diagnózis fennállásának feltételes valószínűsége azon feltétel mellett, hogy a  $k$ . paraméter értéke 1, tehát  $P_{1k} = P(D_1 | A_k = 1)$ ; a  $P_{0k} = P(D_1 | A_k = 0)$  hasonlóan értelmezett.

Ezeket a feltételes valószínűségeket a mintából becsülhetjük.

A  $W_{ij}$  súlyfaktorok definíciójából következik, hogy

- értéke -1 és +1 között van mindig;
- pozitív  $W_{1k}$  súlyt kap minden olyan  $A_k$  jellemző, paraméter, amelyre az  $A_k = 1$  gyakrabban fordul elő a  $D_1$ -ben, mint a  $D_2$ -ben, a többi pedig negatív;
- a  $W_{0k}$  súly azokra az  $A_k$  paraméterekre lesz pozitív, amelyekre az  $A_k = 0$  előfordulása gyakoribb a  $D_1$ -ben;
- minél nagyobb a diszkrimináló ereje egy paraméternek, a hozzá tartozó súlyok abszolút értéke annál közelebb lesz az 1-hez.

A diagnosztikai eljárás utolsó lépéseként az osztályozandó páciens aktuális paraméterei alapján a meghatározott súlyfaktorok egy lineáris kombinációját képezzük:

$$X = \sum_{i=1}^m W_{A_i} i$$

vagyis az  $A_i$  értéktől függően a  $W_1$ , illetve  $W_0$  súlyvektor megfelelő komponensét tekintjük összeadandónak.

A páciens a  $D_1$  csoportba soroljuk, ha  $X$  pozitív, a  $D_2$ -be, ha  $X$  negatív.

Az eljárás a klasszikus diszkriminancia-analizissel rokon, bár van

néhány lényeges eltérés:

- a jellemzők A vektorára nem követeli meg a függetlenséget - ami esetünkben nem is teljesülhetett volna -;
- a súlyvektorok komponenseit egymástól függetlenül határozza meg;
- a diszkrimináló érték itt adott: 0.

Az algoritmus az irodalomból REGGIO-algoritmus néven ismert eljárás módosítása: az eredeti algoritmus csak a W-nek megfelelő súlyvektort határozza meg, és döntéskor a paraméter 1 értéke esetén nem módosítja az X értékét. Ezt elsődlegesen tartottuk helyesnek, gyakorlatban pedig több problémát okozott volna.

Az algoritmus alkalmazásához diszkrét, kétértékű paraméterekre volt szükség. A folytonos, normált paraméterekhez egymástól függetlenül, külön-külön választottuk meg a diszkretizáló küszöböt. Felrajzolva a normált értékekre a két csoport hisztogramját, a hisztogramok átfedési tartományában megkiséreltük a diszkretizáló küszöb optimális elhelyezését.

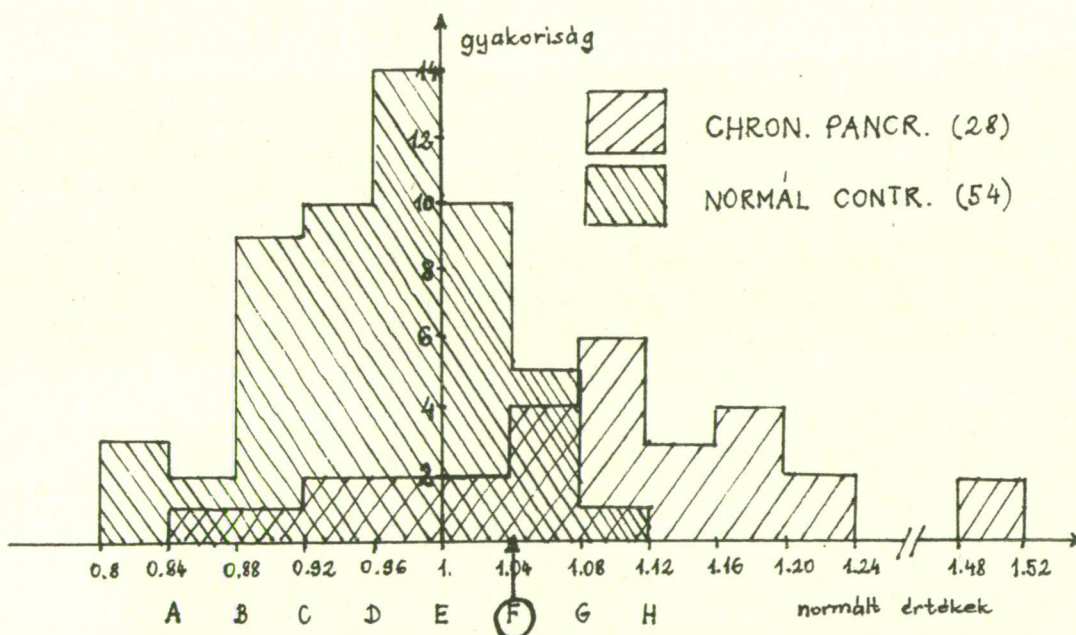
Eljárásunk a következő volt:

az átfedési tartomány egyes pontjaira meghatároztuk a szenzitivitás és specificitás értékét, és azt a pontot választottuk küszöbnek, amelyre az asszociációs index,

$$AI = \text{szenz.} + \text{spec.} - 1$$

minimálisnak adódott.

Az 1. ÁBRA az amylase 60'-es normált adatainak hisztogramjait mutatja, az I. TÁBLÁZAT pedig az átfedési tartomány egyes pontjaihoz tartozó szenzitivitás, specificitás és asszociációs index értékeit.



1. ÁBRA Amylase 60'É értékek hisztogramja a két csoportban

	A	B	C	D	E	Ⓕ	G	H
Sensitivitás	1	27/28	26/28	24/28	22/28	20/28	16/28	10/28
Specificitás	3/54	5/54	14/54	24/54	38/54	48/54	53/54	1
AI	0.06	0.06	0.19	0.30	0.49	<u>0.60</u>	0.55	0.36

1. TÁBLÁZAT Sensitivitás, specificitás és AI az amylase 60/E értékek hisztogramjainak átfedési tartományában

Ezután 1 értéket rendeltünk minden olyan normált értékhez, amely a megfelelő diszkretizáló küszöb feletti, vagy azzal megegyező értékű, míg 0-t a küszöb alatti értékekhez.

A leírt diagnosztikai eljárás alkalmazásánál a  $D_1$  a chronikus pancreatitiszes csoport,  $D_2$  a normál csoport, a paraméterek száma 14: a 7 normált amylase és lipase adat diszkretizált értéke.

A 2. TÁBLÁZAT-ban a kapott súlyvektorokat tüntettük fel.

AMYLASE:

	30'/E	60'/E	90'/E	105'/E	120'/E	180'/E	240'/E
$W_{1k}$ :	0.63	0.73	0.51	0.83	0.51	0.75	0.72
$W_{0k}$ :	-0.67	-0.76	-0.63	-0.76	-0.86	-0.71	-0.71

LIPASE:

	30'/E	60'/E	90'/E	105'/E	120'/E	180'/E	240'/E
$W_{1k}$ :	0.42	0.53	0.83	0.87	0.59	0.67	0.28
$W_{0k}$ :	-0.58	-0.57	-0.43	-0.61	-0.39	-0.51	-0.52

2. TÁBLÁZAT Az amylase és lipase paraméterekhez tartozó súlyfaktorok értékei

Az algoritmus osztályba sorolását az orvosi döntéssel összevetve a validitási paramétereket a 3., 4., és 5. TÁBLÁZAT tartalmazza.

A 3. TÁBLÁZAT csak az amlase értékek alapján, a 4. TÁBLÁZAT csak a lipase adatok figyelembevételével, az 5. TÁBLÁZAT az amlase és lipase értékek együttes felhasználásával nyert döntések eredményeit mutatja. Mint látható, az összes rendelkezésre álló információ alapján meglehetősen magas értékeket kaptunk a szenzitivitásra és a specificitásra is /86 %, ill. 96 %/.

		Algoritmus		
		Chron. p.	Norm. c.	Összes
Orvos	Chron.p.	20	8	28
	Norm.c.	4	50	54
	Összes	24	58	82

Sens.: 0.71  
Spec.: 0.93

3. TÁBLÁZAT Validitási paraméterek csak az amlase adatok alapján

		Algoritmus		
		Chron. p.	Norm. c.	Összes
Orvos	Chron.p.	17	5	22
	Norm.c.	5	34	39
	Összes	22	39	61

Sens.: 0.77  
Spec.: 0.87

4. TÁBLÁZAT Validitási paraméterek csak a lipase adatok alapján

		Algoritmus		
		Chron. p.	Norm. c.	Összes
Orvos	Chron.p.	24	4	28
	Norm.c.	3	52	55
	Összes	27	56	83

Sens.: 0.86  
Spec.: 0.96

5. TÁBLÁZAT Validitási paraméterek az amlase és lipase adatok alapján

### Hiányzó adatok:

Az algoritmus technikailag nem érzékeny arra, hogy egy-egy páciensnél egy vagy akár több adat is hiányzik: ez esetben információ hiányában nem tudjuk, hogy X értékét növelni, vagy csökkenteni kell-e, ezért nem módosíthatjuk.

Természetesen a hiányzó adatok bizonytalanabbá teszik döntésünket, ezért megpróbáltuk lineáris regressziós görbe illesztésével pótolni őket.

Megfigyelhettük, hogy az így nyert értékek felhasználása csak ritkán módosította a döntésünket. Ezen kívül azt is észrevettük, hogy a hiányzó adatok - akármi legyen is az értékük - az esetek túlnyomó többségében a gépi döntést már nem is változtathatnák meg. X értéke a meglévő adatok alapján ugyanis olyan nagy abszolút értékű, hogy a hiányzó adatokhoz tartozó súlyokkal történő módosítás az előjelét - tehát az osztályba sorolást - már nem módosítaná. Noha az anyagunkban az amylase vonatkozásában 42 páciensnél voltak hiányzó adatok, mégpedig összesen 80 - tehát páciensenként általában csaknem 2 is, - azt tapasztaltuk, hogy a chronikus pancreatitisés csoportban csak 2, a normál control csoportban csak 5 esetben vált a döntés bizonytalaná adat hiánya miatt.

### Leállítási szabály

Ez a tapasztalat adta az ötletet ahhoz, hogy algoritmusunkat egy leállítási szabálynak nevezett eljárással kiegészítsük. Ennek lényege abban áll, hogy minden egyes mérés után a rendelkezésre álló adatokból meghatározzuk a döntő függvény, X értékét, majd a további vizsgálatok eredményeit ehhez képest kedvezőtlennek feltételezve, képezzünk egy feltételezett X értéket.

Például, ha X előjele pozitív a meglévő adatok alapján, akkor az összes további paraméter értékét olyannak tételezzük fel, hogy hozzájuk negatív súlyok tartozzanak.

Ha eközben X előjelet vált, akkor még szükség van további mérésekre, ha viszont nem, akkor azok eredményétől függetlenül dönthetünk, aszerint, hogy X pozitív vagy negatív előjelű volt-e.

A serum amylase esetén vizsgálva a leállítási szabály hasznosságát, azt kaptuk, hogy a normál control csoportban összesen 101, a chronikus pancreatitisés csoportban pedig 41 mérés elvégzése nélkül is az algoritmus ugyanazt az eredményt szolgáltatotta volna. Ha még hozzávesszük, hogy 80 mérés eleve hiányzott, akkor azt mondhatjuk, hogy átlagosan páciensenként 2.67 vizsgálatot spórolhatunk meg, 100 emberre kivetítve, a szükséges 800 mérés helyett 533 is elegendő, ami jelentős "költségcsökkenést" eredményez.

Az, hogy az időben később végzett vizsgálatok eredményei esetenként közömbösek a döntés szempontjából, nem jelenti azt, hogy azok diagnosztikai értéke kisebb.

Ha a beállítási szabály alkalmazása helyett egyszerűen minden páciensnél az utolsó vizsgálatokat elhagynánk, ez jelentősen csökkentené a diagnosztikai pontosságot.

Következtetések

Az elemzések alapján a fizioiógias ingert követő serum amylase és lipase aktivitás változásának vizsgálata hasznos kiegészítő módszer lehet a korai chronikus pancreatitis felismerésében. Gyakorlati szempontból fontos, hogy egy mindenütt elvégezhető próba-étel-stimulust alkalmaz. Kivitelezésénél egyszerű, megbízható laboratóriumi módszereket igényel, a betegre nem megterhelő.

Az alkalmazott diagnosztikai eljárás más, hasonló problémák megoldásánál is eredményes lehet.