

A HOTELLING T^2 ÉS A DISZKRIMINANCIA-ANALIZIS ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI A TOXIKOLÓGIÁBAN

Eöry Ajándok, Elek Sándor

Gyógyszerkutató Intézet Kv. Budapest

Mindazok a matematikai módszerek, amelyeket a toxikológiai kísérletekben általában alkalmazunk, tehát az un. egyváltozós biometriai módszerek a változók statisztikai függetlenségét tételezik fel ahhoz, hogy helyes következtetést vonjunk le a hipotézisre vonatkozó döntésünk során. Ha a változók függetlenségére vonatkozó feltétel nem teljesül, érvénytelen a statisztikai próba, torzítottak a becsült mutatók.

A toxikológiai vizsgálatok során nagyszámu, egymástól *nem* független klinikai-kémiai, hematológiai, elektrofiziológiai, teratológiai, stb. paraméter változásának mérését végezzük. Ha az adatok eloszlása normális, a jól ismert t-próbát alkalmazzák a kezelt és a kontroll csoport átlagértékeinek összehasonlítására. Ezt követi az értékelés második fázisa, a paraméterenként kapott t-értékek alakulása alapján az összhatás értékelése. A paraméterek toxicitás értékének valamifajta súlyozásával egyesek mellőzhetőek, más paraméterek változása pedig az érdeklődés középpontjába kell kerüljön.

Napjaink experimentális toxikológiája tehát sürgető igényvel veti fel az elváltozások összetett és tárgyilagos megítélését biztosító eljárás vagy eljárások keresését. Mivel a biometria többváltozós módszerei alapvetően szintetizáló jellegűek, így fordult a figyelmünk a Student féle t-próba többváltozós általánosítását jelentő

Hotelling T^2 és az ezt követő számításokon alapuló diszkriminancia-analízis /a későbbiekben DA/ felé.

A DA-el megválaszolható kérdések:

1. Több kvantitatív paraméter /tulajdonság/ *együttes* figyelembevételével kimutatható-e *szignifikáns* különbség a kontroll és a kezelt csoport között?
2. Keresünk egy összevont jellemzőt /z/, amely mint *toxicitási mérőszám* alkalmas lehet pl. egy szervfunkció toxikus elváltozásának kvantifikálására:

$$z = w_1 X_1 + w_2 X_2 + w_3 X_3 + \dots + w_m X_m$$

ahol X_i az i-edik paraméter értékét, w_i pedig a paraméter értékéhez rendelhető súlyokat jelöli.

3. Mennyire függ a kontroll és a kezelt csoport különbsége az egyes tulajdonságoktól? Másszóval: *az egyes tulajdonságoknak egymáshoz való viszonya* mennyire jelentős a toxikusság megítélése, a két csoport szétválasztása szempontjából?

Végül még egy paraméternek, az időnek, a toxicitás vizsgálatokban betöltött szerepéről kell szólnunk. Ennek figyelembevételével tulajdonképpen DA-k sorozatának elvégzésével arra a kérdésre is választhat, hogy pl. az organotoxikus elváltozás mennyire tartós az idő-

Figure 1.

The Mahalanobis distance as a function of time
in comparison with t-values of the individual
parameters

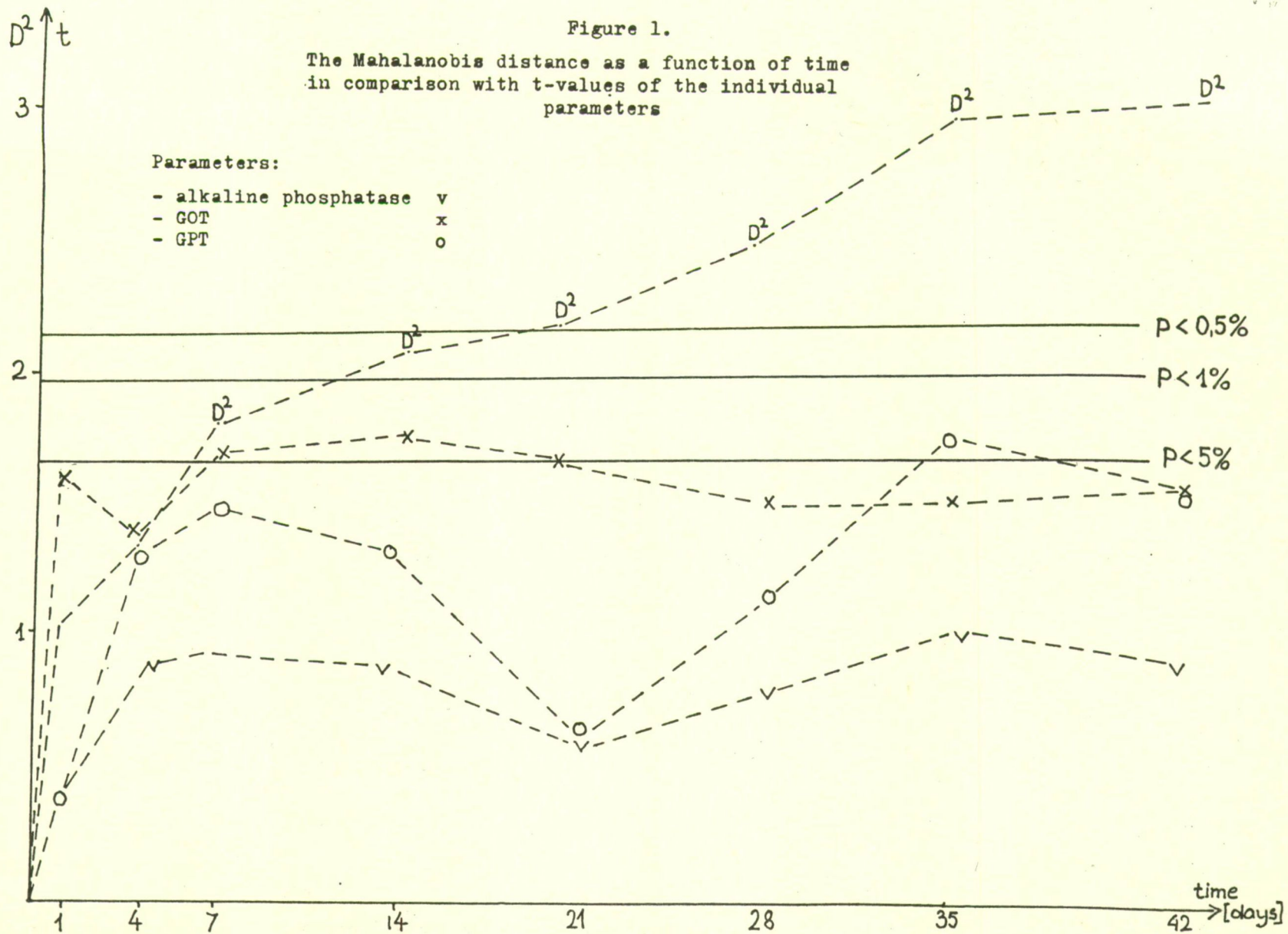


Figure 2.

Frequency distribution of z-values

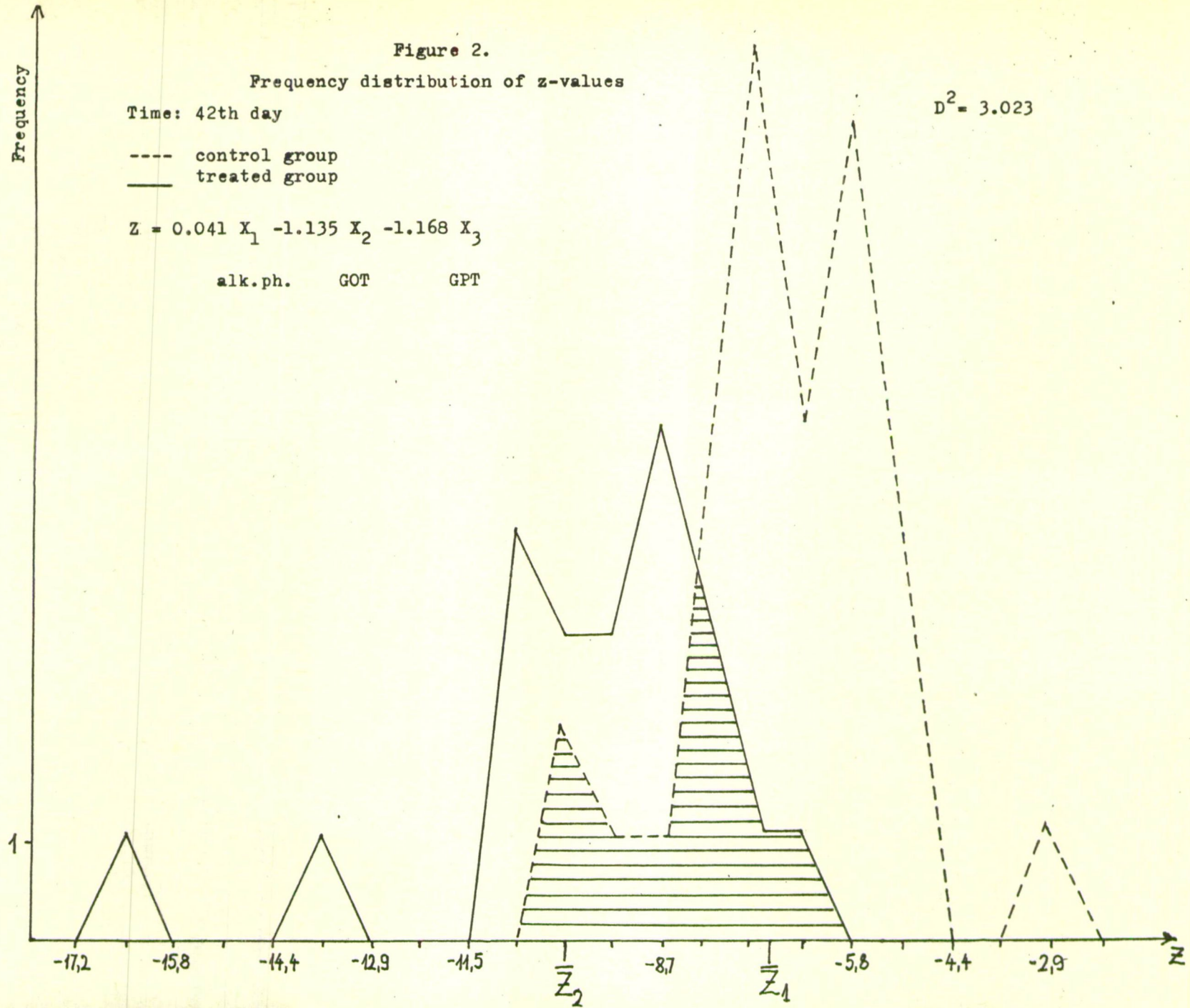
Time: 42th day

--- control group
— treated group

$$Z = 0.041 X_1 - 1.135 X_2 - 1.168 X_3$$

alk.ph. GOT GPT

$$D^2 = 3.023$$



ben, meddig fokozódik vagy mikor csökken /Eöry és Elek, 1982/. Ugyan-
azon a vizsgálati csoporton belül elemezve az idő szerepét, az egy-
mintás t-próba analógiájára az egymintás DA-t alkalmazzuk páros meg-
figyeléseinkre.

Eredmények

Egy citosztatikum hatását vizsgáltuk a májfunkció toxikus elvál-
tozása megítélésére egyszeri per os kezelést követően kutyákon 42 na-
pos időintervallumban az 1., 4., 7., 10., 14., 20., 28., 35., és 42.
napokon. A kapott "z" összevont paraméter átlagértékeit a számítógép
értékelte a kontroll és a kezelt csoportra. Ezeknek az átlagoknak a
különbségét szemléltetjük az 1. ábrán az idő függvényében. A kapott
különbség a kontroll és a kezelt csoport "távolságá"-nak tekinthető,
ez az un. Mahalanobis távolság, a D^2 . Az ábrán bejelöltük, hogy a
májfunkcióban bekövetkező növekvő toxicitás a 7. naptól már szignifi-
káns és ez csak fokozódik /a 2. naptól már $P < 0,5$ %-os szinten/. Ez a
citosztatikumokra általában jellemző, elnyújtott toxicitásnak felel
meg. Ugyanezen az ábrán a paraméterenkénti t-értékek alakulását is
bemutatjuk. Az összehasonlítás szemléletesen mutatja a DA nagyobb ér-
zékenységét: míg a GOT és GPT szint csak kis mértékben változik szig-
nifikánsan és ez csak egyes időpontokra igaz, a májfunkció toxikus el-
változását a toxicitási mérőszámon alapuló D^2 jobban mutatja.

A következő ábrán /2. ábra/ a kontroll és a kezelt csoportra a
dimenzió nélküli "z" mérőszám értékének gyakorisági eloszlását mutat-
juk be. Az ábrán feltüntettük azokat a súlyokat is, amiket a vizsgált
szérum-enzimek az analízis során kaptak. Eszerint a GOT és GPT lényeg-
esen nagyobb szerepet játszik mint az alkalikus foszfatáz az össze-
vont értékmérő kialakításában. Az ok részben abban keresendő, hogy az
alk. foszfatáz és a GPT között szoros korrelációt észleltünk a 14.
naptól és a DA ilyen esetben a korrelált faktorok súlyát eszerint mó-
dosítja.

A korreláció alakulása az alk. foszfatáz és a GPT szintje együt-
tes növekedésének felel meg a 14. naptól, míg a GOT szint az induló
értékhez viszonyított csökkenés után a 14. naptól stabilizálódott.

Hivatkozások

1. Eöry A., Elek S. /1982/: Organotoxicitás megítélése diszkriminan-
cia-analízissel. Előadás az Experimentális Toxikológia'82 szim-
poziumon, okt. 11-13.