Hogyan modellezzük betegségek előfordulásának időbeli változását?

Ferenci Tamás[1] Kolossváry Endre[2]

[1]Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Kutatóközpont

[2]Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológiai Osztály

2017. június 9.

Bevezetés, klasszikus megoldások

Egy fél-paraméteres megoldás: spline-ok használata

Interpretálhatóság javítása a félparaméteres megoldásnál

Bevezetés, klasszikus megoldások

Betegségek előfordulásának időbeli változása

- Az epidemiológiai egyik alapvető kérdése
- Számos előfordulási adat érhető el idősorosan
- Könnyen gyártható is ilyen adminisztratív/finanszírozási adatokból
- Klasszikus elemzési eszköztár (különböző időtartamokra aggregálás és ábrázolás, standardizálás stb.) vs. korszerű – regressziós – modellezés

A regressziós modellezés előnyei és hátrányai

Előnyök:

- Több tényező figyelembevétele teljesen kézenfekvő
- „Beépített" standardizálás
- Jól felhasználható (interpretálható, ábrázolható, CI-vel ellátható stb.) eredmények
- Kiforrott apparátus, jó számítástechnikai támogatás

Hátrányok:

- A modellfeltevések maguk is bejönnek, teljesülésük kérdés, ellenőrizni kell őket

Esettanulmány

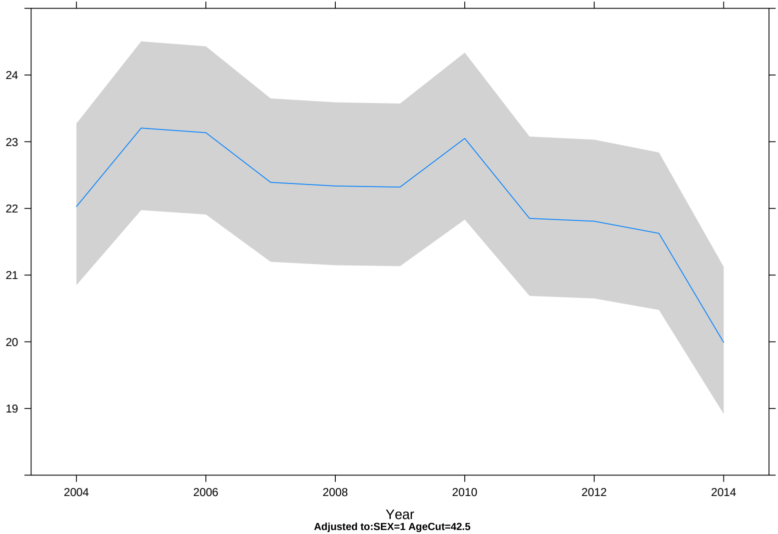
- Alsó végtagi érbetegségek talaján előforduló major amputációk
- Adatforrás: ÁEEK (adminisztratív/finanszírozási adatbázis)
- 2004-től 2014-ig tart a most vizsgált idősor
- Ismert az alany neme és életkora (számos más is, de azokat most nem használjuk)

Függvényforma-választás

Klasszikusan: paraméteres (pl. $\beta_0 + \beta_{Year} Year$) vs. nem-paraméteres (pl. $\beta_0 + \beta_{Year=2005} D_{Year=2005} + \beta_{Year=2006} D_{Year=2006} + \ldots + \beta_{Year=2014} D_{Year=2014}$)

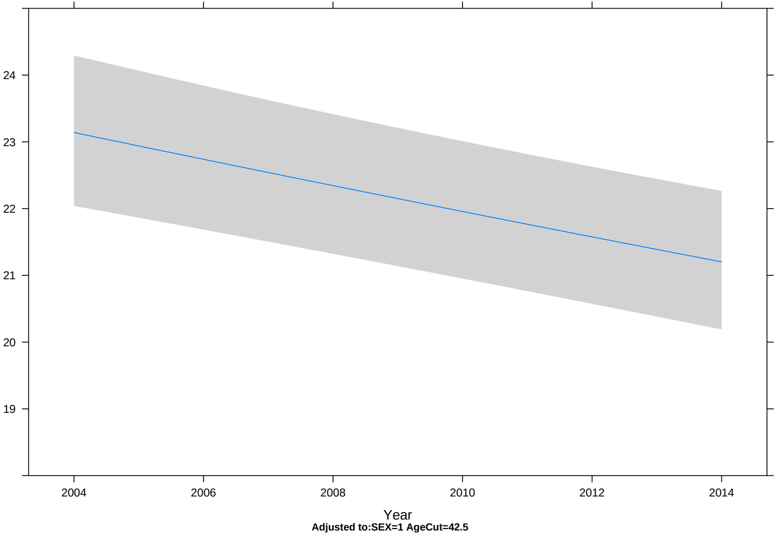
Nemparaméteres függvényforma (az év példáján)

```
fit.nempara <- Glm( N ~ scored( Year ) + scored( Month ) + SEX*rcs( AgeCut ),
                    offset = log( Population ), data = TimeStratified,
                    family = poisson( link = log ) )
plot( Predict( fit.nempara, fun = exp100k, Year, Month = 6 ), ylim = c( 18, 25 ) )
```



Paraméteres függvényforma (az év példáján)

```
fit.para <- Glm( N ~ Year + scored( Month ) + SEX*rcs( AgeCut ),
                 offset = log( Population ), data = TimeStratified,
                 family = poisson( link = log ) )
plot( Predict( fit.para, fun = exp100k, Year, Month = 6 ), ylim = c( 18, 25 ) )
```



Nemparaméteres vs. paraméteres: szempontok a választáshoz

- Illeszkedés jósága vs. takarékosság (és ebből adódóan: becsülhetőség, általánosítóképesség)

Függvényforma	df	χ^2	AIC
Nemparaméteres	31	102725.1	16160.11
Paraméteres	22	102686.2	16181.01

- Klinikai interpretálhatóság
- Időbeli extrapolálhatóság

Egy fél-paraméteres megoldás: spline-ok használata

A spline-ok lényege I

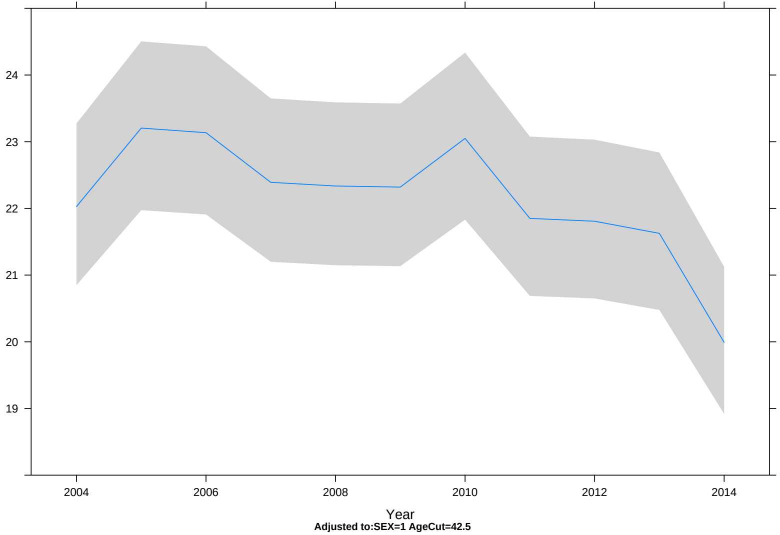
- Technikailag paraméteres, de olyan komplex a függvényforma, hogy úgysem interpretáljuk
- Alapgondolat: cserében ezért kapjunk olyan megoldást, ami egyszerre flexibilis (mint a nem-paraméteresek), de közben takarékos a szabadsági fokokkal (mint a paraméteresek)
- Egymondatos definíció: a spline szakaszonként definiált polinomokból összerakott görbe (úgy, hogy a szakaszok találkozási pontjánál, a csomópontoknál szép simán menjenek át egymásba)
- Talán a leggyakoribb a korlátozott köbös spline: harmadfokú polinomok, a csomópontoknál azonos érték, derivált és második derivált (belátható, hogy ez azt fogja jelenteni, hogy egy globális harmadfokú függvényt kell venni, és szakaszonként csak a harmadfokú tagot kell eltéríteni), az első pont előtt és az utolsó után pedig lineárisan megy tovább (ez még tovább egyszerűsít)

A spline-ok lényege II

- k csomópont esetén $k - 1$ paramétert kell becsülni (a csomópontok számát és helyét általában nem statisztikai becsléssel határozzuk meg)

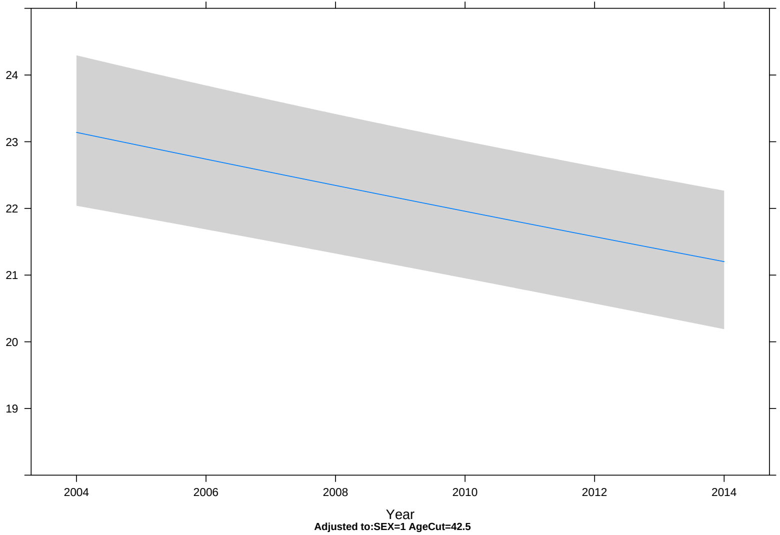
Emlékeztetőül: nemparaméteres függfényvforma

```
fit.nempara <- Glm( N ~ scored( Year ) + scored( Month ) + SEX*rcs( AgeCut ),
                    offset = log( Population ), data = TimeStratified,
                    family = poisson( link = log ) )
plot( Predict( fit.nempara, fun = exp100k, Year, Month = 6 ), ylim = c( 18, 25 ) )
```



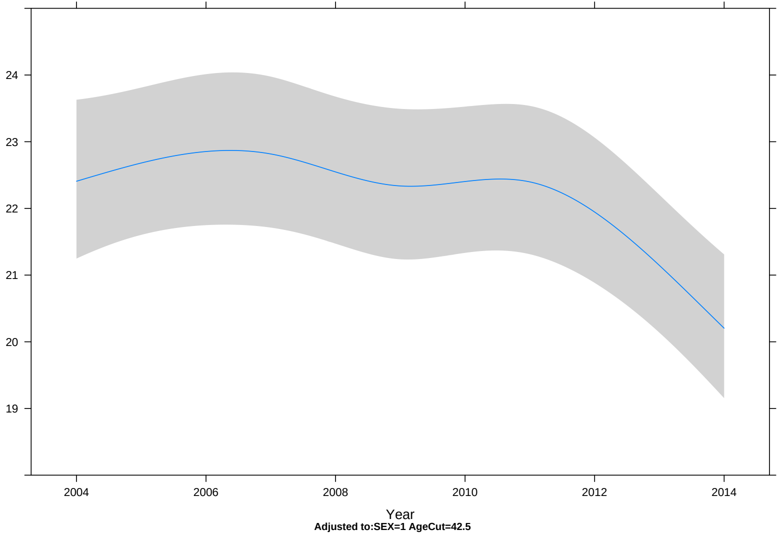
Emlékeztetőül: paraméteres függfényvforma

```
fit.para <- Glm( N ~ Year + scored( Month ) + SEX*rcs( AgeCut ),
                 offset = log( Population ), data = TimeStratified,
                 family = poisson( link = log ) )
plot( Predict( fit.para, fun = exp100k, Year, Month = 6 ), ylim = c( 18, 25 ) )
```



És a spline-okkal történő megoldás

```
fit.spline <- Glm( N ~ rcs( Year ) + scored( Month ) + SEX*rcs( AgeCut ),
                   offset = log( Population ), data = TimeStratified,
                   family = poisson( link = log ) )
plot( Predict( fit.spline, fun = exp100k, Year, Month = 6 ), ylim = c( 18, 25 ) )
```



Összehasonlítás

- Illeszkedés jósága vs. takarékosság

Függvényforma	df	χ^2	AIC
Nemparaméteres	31	102725.1	16160.11
Spline	25	102709.8	16163.42
Paraméteres	22	102686.2	16181.01

- Klinikai interpretálhatóság
- Időbeli extrapolálhatóság

Interpretálhatóság javítása a félparaméteres megoldásnál

Az alapgondolat

- Mi érdekel minket elsősorban?
- Az egyik nagyon fontos kérdés: mikor vált ritkábbá (vagy épp gyakoribbá) a betegség?
- Lefordítva: a függvényforma deriváltját keressük!

Véges differenciák módszere

- A paraméteres függvényformák triviális deriválhatóak (pláne a lineáris), de mi a helyzet a spline-okkal?
- Elég nyakatekert, de szerencsére egy huszárvágással megoldhatjuk az egész problémát
- A deriválást közelítve *bármilyen* függvényformára meg tudjuk oldani a problémát; kissé nagyképűen szólva, a véges differenciák módszerét alkalmazzuk:

$$f'(x) = \left.\frac{f(x+h) - f(x)}{h}\right|_{h \text{ kicsi}}$$

Spline deriválás véges differenciák módszerével R-ben

Szerencsére Gavin Simpson már eleve megírta nekünk az `mgcv` csomaghoz illeszkedően:

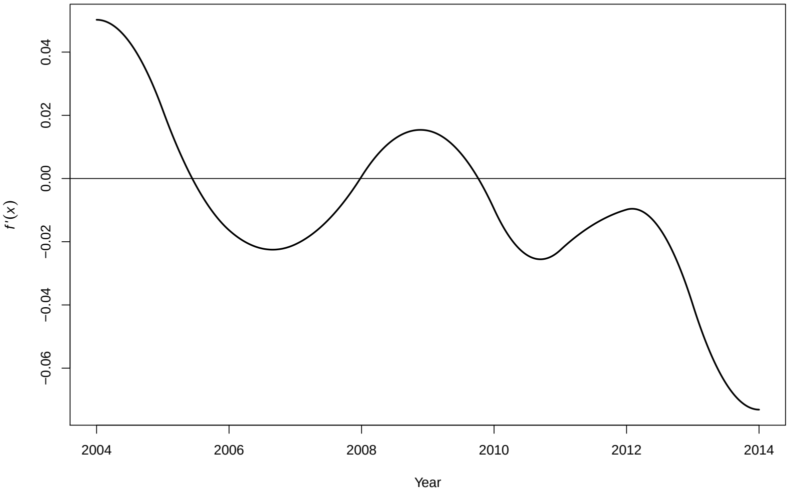
- Github: gavinsimpson / Deriv.R
- Github: gavinsimpson / derivSimulCI.R

A releváns kódrészlet:

```
X0 <- predict(mod, newDF, type = "lpmatrix")
newDF <- newDF + eps
X1 <- predict(mod, newDF, type = "lpmatrix")
Xp <- (X1 - X0) / eps
```

Az eredmény

```
fit <- gam( N ~ s( Year ) + s( Month, bs = "cc" ) + s( AgeCut, by = SEX ) + SEX,
            offset = log( Population ), data = TimeStratified, family = "poisson" )
fit.d <- Deriv( fit, n = 1000, m.terms.var = c( "Year", "Month", "AgeCut" ),
                newdatafix = data.frame( SEX = as.factor( 1 ) ) )
plot( fit.d, term = "Year", alpha = 1 )
```



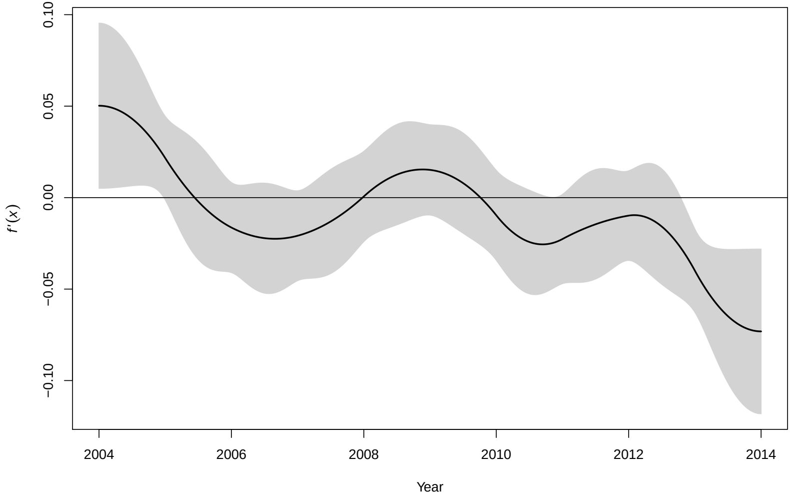
De a poén csak most jön

- A deriválás azért nem volt egy akkor tudományos eredmény…
- Jó lenne tudni azt is, hogy ez hol szignifikáns!
- Most jön a szép rész: a deriváltra tudunk konfidenciaintervallumot is adni!

```
for(i in seq_len(nt)) {
  Xi <- Xp * 0
  want <- grep(t.labs[i], colnames(X1))
  Xi[, want] <- Xp[, want]
  df <- Xi %*% coef(mod)
  df.sd <- rowSums(Xi %*% mod$Vp * Xi)^.5
  lD[[i]] <- list(deriv = df, se.deriv = df.sd)
}
```

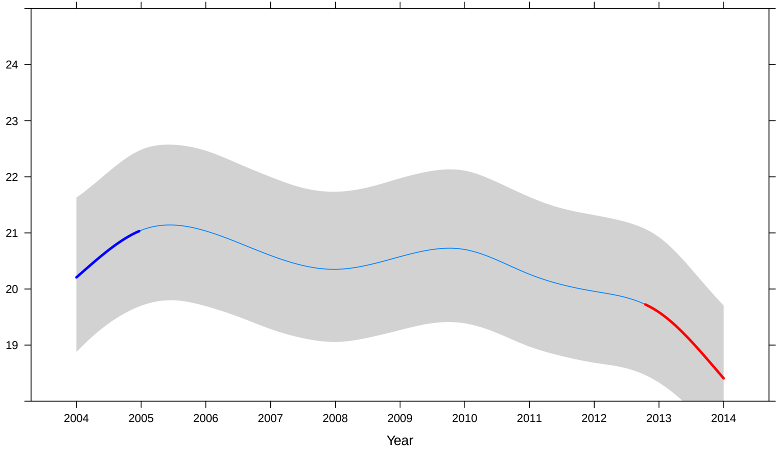
- Vagy pedig: poszterior szimulációval

Az eredmény (konfidenciaintervallummal)



És a nagyfinálé

```
fit.d.CI <- confint( fit.d, "Year" )
fit.d.signif <- signifD( pred$fit, fit.d$Year$deriv, fit.d.CI$Year$upper, fit.d.CI$Year$lower )
xYplot( Cbind( fit, lwr, upr )~predtime, data = pred, method = "filled bands", type = "l",
        col.fill = gray( seq( .825, .55, length = 5 ) ), xlab = "Year", ylab = "",
        scales = list( x = list( at = predtime[1]:tail( predtime, 1 ) ) ), ylim = c( 18, 25 ) ) +
  as.layer( xyplot( fit.d.signif$incr~predtime, type = "l", lwd = 3, col = "blue" ) ) +
  as.layer( xyplot( fit.d.signif$decr~predtime, type = "l", lwd = 3, col = "red" ) )
```



Összefoglalva

- A paraméteres modellek jól interpretálhatóak, extrapolálhatóak, de kérdéses lehet az illeszkedésük a valósághoz
- A nemparaméteres modelleknél lényegében fordított az előny/hátrány helyzet
- A spline-okat használó (félparaméteres) modellek jó kompromisszumot jelentenek
- A bemutatott módszerrel pedig némileg még az interpretálhatóságuk is javítható