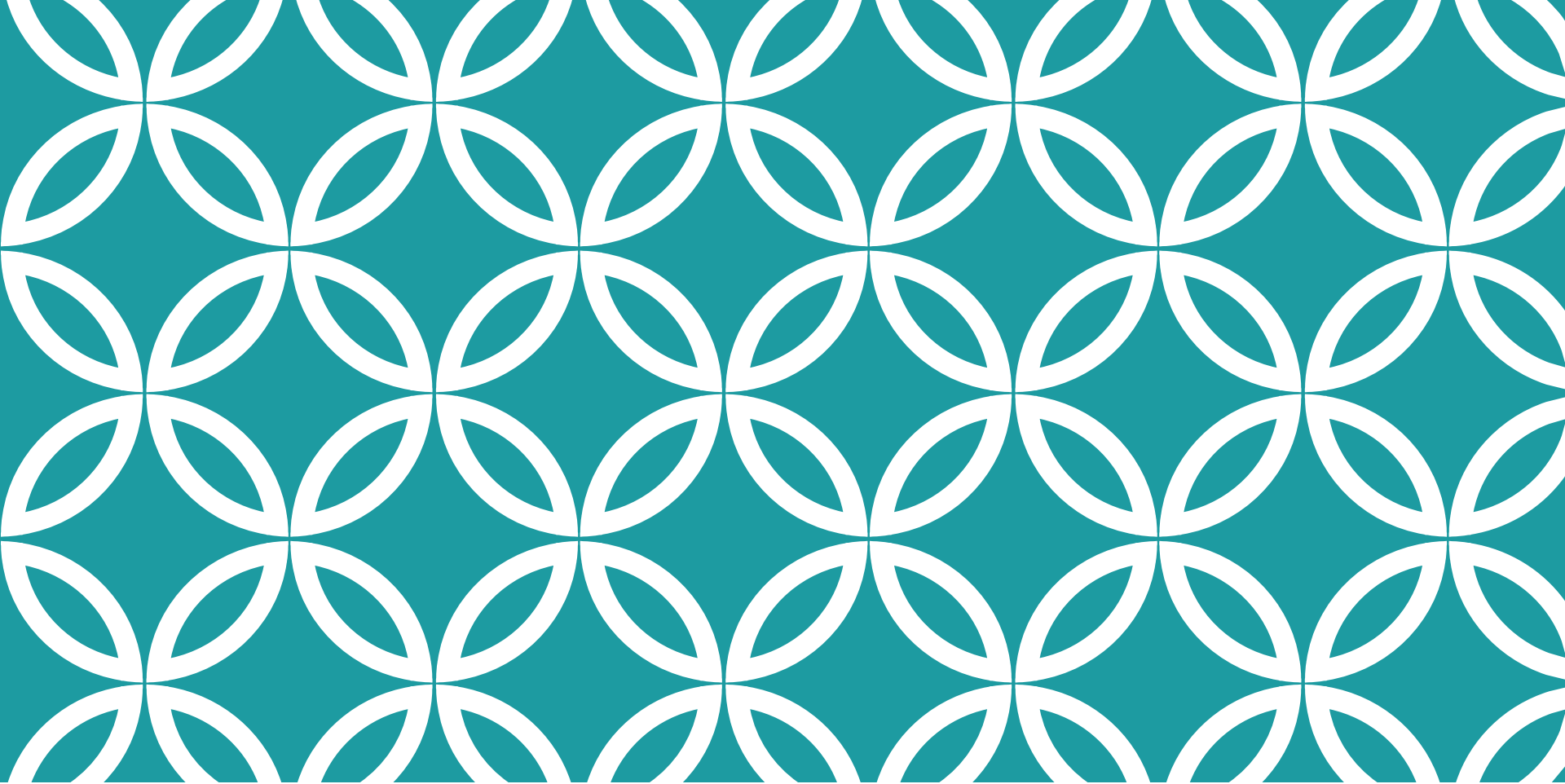


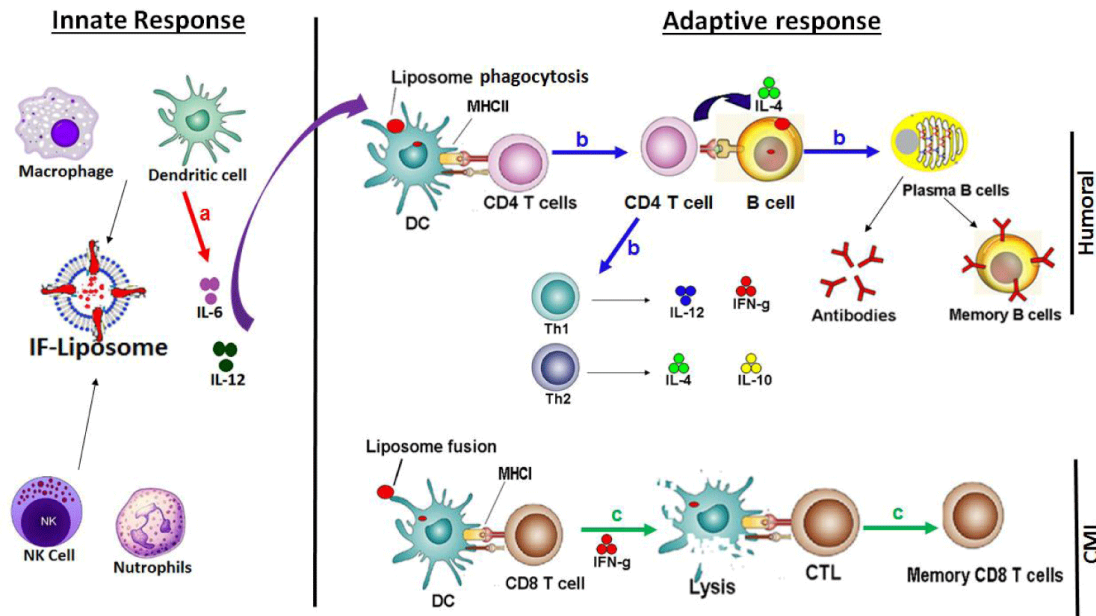


MODELE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Wykład 9A
Biomatematyka

CZYM SĄ MODELE IMMUNOLOGICZNE?

Dziedzina badań interakcji między składnikami układu odpornościowego oraz tego, jak te interakcje wpływają na funkcje i zachowania tego układu



MODELE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Prosty model odpowiedzi immunologicznej dla aktywnego antygenu tzn. mającego zdolność namnażania się w organizmie (np. bakterie, grzyby, wirusy)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\mathbf{V}}{dt} = \beta\mathbf{V} - \gamma\mathbf{V}\mathbf{E} \\ \frac{d\mathbf{E}}{dt} = \eta\mathbf{V} - \nu\mathbf{V}\mathbf{E} \end{array} \right.$$

Zmienne:

$\mathbf{V} = V(t)$ - zagęszczenie antygenu
w organizmie w chwili t

$\mathbf{E} = E(t)$ - zagęszczenie efektorów (limfocyty lub przeciwciała)

MODELE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Prosty model odpowiedzi immunologicznej dla aktywnego antygeny tzn. mającego zdolność namnażania się w organizmie (np. bakterie, grzyby, wirusy)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma VE \\ \frac{dE}{dt} = \eta V - \nu VE \end{array} \right.$$

Parametry:

β - współczynnik namnażania netto

γ (*gamma*) - skuteczność efektorów w zwalczaniu antygenów

Antygen jest aktywny (namnaża się) jeżeli większe od 0

To samo równanie dla antygeny pasywnego (≤ 0)

$$\frac{dV}{dt} = \alpha - \mu V$$

Antygeny własne:

$\alpha > 0$ oznacza stałe źródło, a $\mu > 0$ — współczynnik śmiertelności, przy czym $1/\mu$ to średnia długość życia takiego antygeny

MODELE ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Prosty model odpowiedzi immunologicznej dla aktywnego antygenu tzn. mającego zdolność namnażania się w organizmie (np. bakterie, grzyby, wirusy)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma VE \\ \frac{dE}{dt} = \eta V - \nu VE \end{array} \right.$$

Parametry:

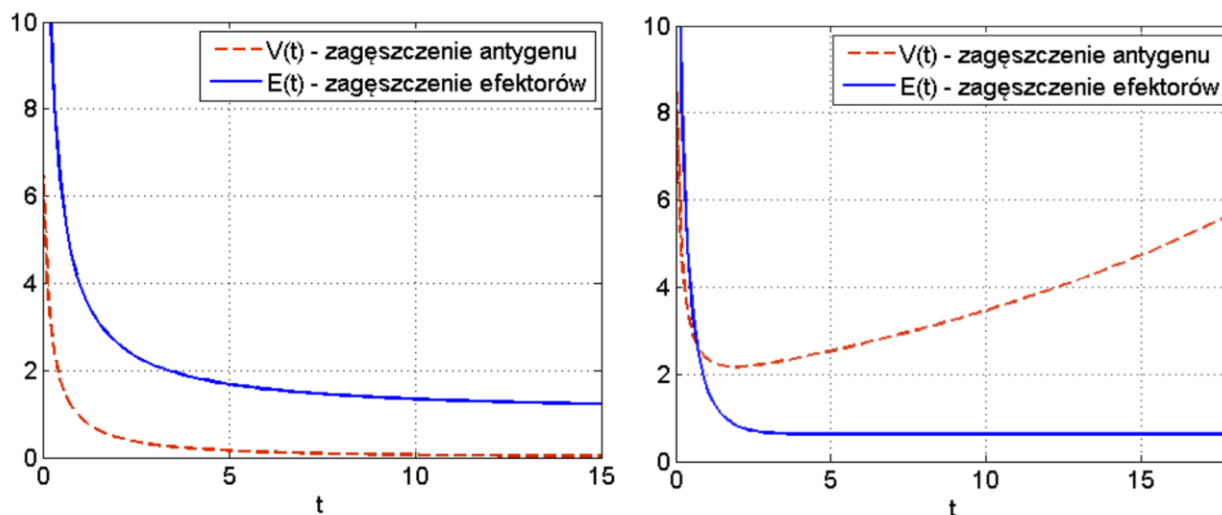
Układ odpornościowy aktywuje się po wykryciu antygenu:

η (*eta*) - współczynnik aktywacji efektorów po wykryciu antygenu

Efektory zużywają się w trakcie odpowiedzi odpornościowej:

ν (*nu*) - śmiertelność efektorów w wyniku reakcji odpornościowej

PRZYKŁADOWE ROZWIĄZANIA

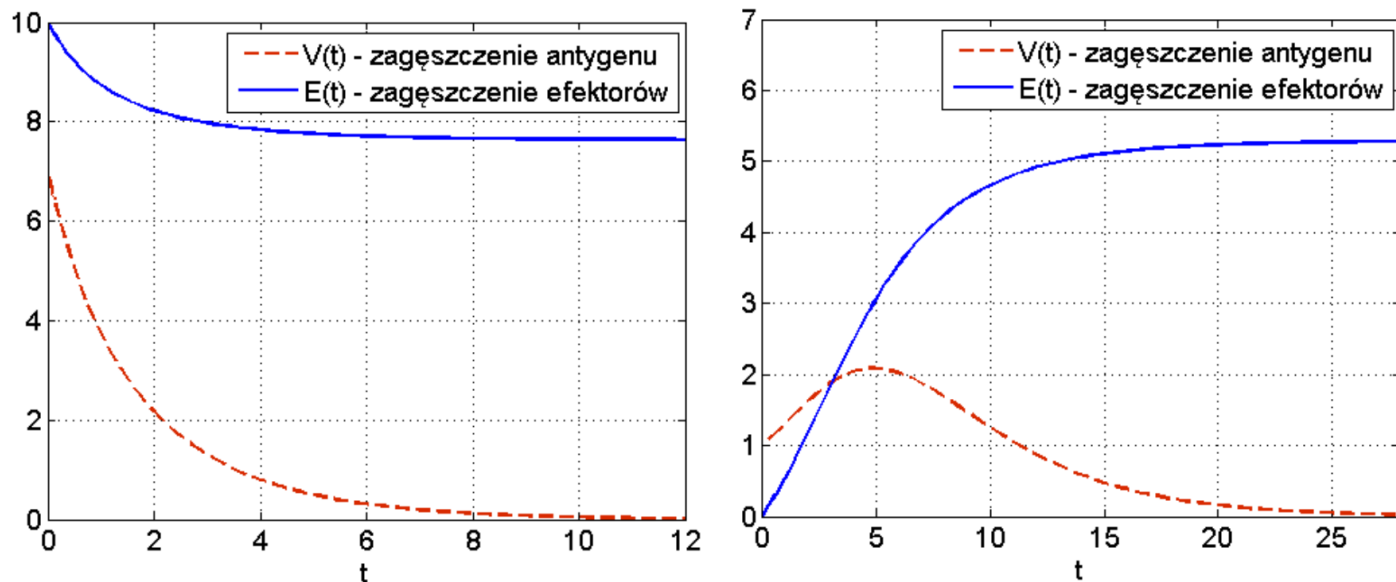


Rysunek 12.4. Rozwiązania układu (12.3) w przypadku silnego antygenu (spełniona jest nierówność $c_1 > c_2$) i wysokiego początkowego poziomu efektorów (w szczególności $E_0 > c_1$) oraz niewielkiej początkowej dawki antygenu V_0 spełniającej nierówność (12.7) (po lewej) lub nie spełniającej nierówności (12.7) (po prawej).

Analiza modelu i źródło:

Foryś U. Modelowanie matematyczne w biologii i medycynie

PRZYKŁADOWE ROZWIĄZANIA



Rysunek 12.5. Rozwiązania układu (12.3) w przypadku słabego antygenu lub dostatecznie silnego układu odpornościowego, czyli dla $c_1 < c_2$.

MODEL MARCZUKA

Antygenem są głównie bakterie – prostsza reakcja układu immunologicznego

Pojawienie się antygeny wywołuje kaskadę reakcji, które w efekcie doprowadzają do rozpoznania antygeny i uruchomienia produkcji przeciwciał swoistych przez komórki plazmatyczne.

Mechanizmem uruchamiającym tę kaskadę jest powstanie tzw. kompleksu VT (antygen – przeciwciało):

- Produkcji komórek plazmatycznych zależy od liczby wiązań kompleksu VT
- Opóźnienie między powstaniem kompleksu VT a produkcją przeciwciał

MODEL MARCZUKA

V(t) - zagęszczenie antygeny aktywnego w chwili t

F(t) - zagęszczenie przeciwciał w chwili t (uwzględnia również limfocyty T)

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta - \gamma F(t))V(t)$$

**β - współczynnik reprodukcji
antygeny ($\beta > 0$)**

Bakterie (antygeny) rozmnażają się za
stałym współczynnikiem reprodukcji
i giną w wyniku reakcji
odpornościowych (wiążanie z
przeciwciałami).

**γ - współczynnik
wyrażający
prawdopodobieństwo
związania antygeny z
przeciwciałem i siłę ich
reakcji**

MODEL MARCZUKA

$V(t)$ - zagęszczenie antygeny aktywnego w chwili t

$F(t)$ - zagęszczenie przeciwciał w chwili t (uwzględnia również limfocyty T)

$C(t)$ - zagęszczenie komórek plazmatycznych (produkujących przeciwciała)

$m(t)$ - charakterystyka porażenia zainfekowanego organu (od 0 do 1)

$$\frac{dF}{dt} = \varrho C(t) - (\mu_F + \eta \gamma V(t)) F(t)$$

$\varrho C(t)$ to liczba produkowanych przeciwciał gdzie:

ϱ - współczynnik produkcji przeciwciał (liczba przeciwciał produkowanych przez jedną komórkę plazmatyczną)

Spadek liczby przeciwciał jest proporcjonalny do sumy ich rozpadu oraz liczby przeciwciał wiązanych przez antygen $\eta \gamma V(t)$

Współczynniki:

μ_F to współczynnik rozpadu przeciwciał
 η - liczba przeciwciał potrzebna do związania jednego antygeny

MODEL MARCZUKA

$V(t)$ - zagęszczenie antygenu aktywnego w chwili t

$F(t)$ - zagęszczenie przeciwciał w chwili t (uwzględnia również limfocyty T)

$C(t)$ - zagęszczenie komórek plazmatycznych (produkujących przeciwciała)

$m(t)$ - charakterystyka porażenia zainfekowanego organu (od 0 do 1)

$$\frac{dC(t)}{dt} = \underbrace{\alpha \xi(m(t))}_{\text{immunogenność}} \underbrace{V(t - \tau) F(t - \tau)}_{\text{wiązania}} - \underbrace{\mu_C (C(t) - C^*)}_{\text{śmiertelność}}$$

$\alpha > 0$ jest współczynnikiem immunogenności antygenu odzwierciedlającym efektywność odpowiedzi odpornościowej

Zakładając, że $m(t)$ osłabia odpowiedź immunologiczną rozpatrujemy $\alpha \xi(m)$, gdzie $\xi(m)$ jest nierosnącą funkcją zmiennej m , $\xi(0) = 1$ i $\xi(1) = 0$.

Proces powstania wiązań antygen-przeciwciało i kompleksów VT

τ - średnie opóźnienie procesu produkcji komórek plazmatycznych w stosunku do powstania wiązań antygen-przeciwciało i kompleksów VT

Wewnętrzna dynamika komórek plazmatycznych przy braku antygeny, gdzie μ_C to współczynnik śmiertelności komórek plazmatycznych, a C^* to stały fizjologiczny poziom tych komórek

MODEL MARCZUKA

$V(t)$ - zagęszczenie antygeny aktywnego w chwili t

$F(t)$ - zagęszczenie przeciwciał w chwili t (uwzględnia również limfocyty T)

$C(t)$ - zagęszczenie komórek plazmatycznych (produkujących przeciwciała)

$m(t)$ - charakterystyka porażenia zainfekowanego organu (od 0 do 1)

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m m(t)$$

Porażenie organu zależy od zagęszczenia antygeny $V(t)$ oraz siły porażenia organu

σ - współczynnik wyrażający siłę porażenia organu przez antygen

Odnawianie się organu jest zależne od współczynnika odnowienia oraz aktualnego stopnia porażenia organu $m(t)$

μ_m - współczynnik odnawiania się organu

PORAŻENIE ZARAŻONEGO ORGANU

M - charakterystyka zdrowego organu (masa lub powierzchnia)

$M_1(t)$ - charakterystyka zdrowej części tego organu w chwili t

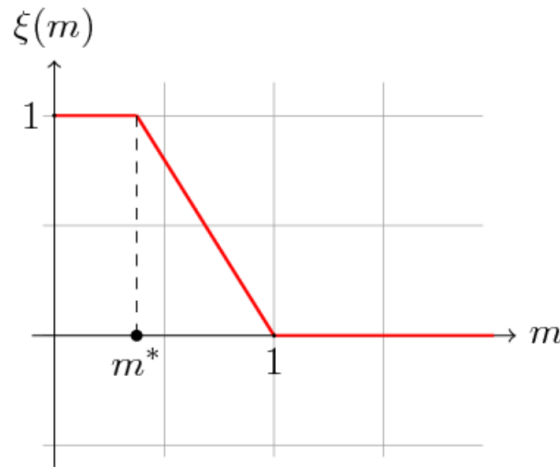
$$m(t) = 1 - M_1(t)/M$$

Zatem $m(t)$ oznacza udział części zainfekowanej w całości organizmu,
 $m(t) \in [0, 1]$

$m=0 \Rightarrow$ organizm jest całkowicie zdrowy

$m=1 \Rightarrow$ organizm jest całkowicie zniszczony

NA ILE PORAŻENIE ORGANU WPŁYWA NA PRZEBIEG INFЕКCJI?

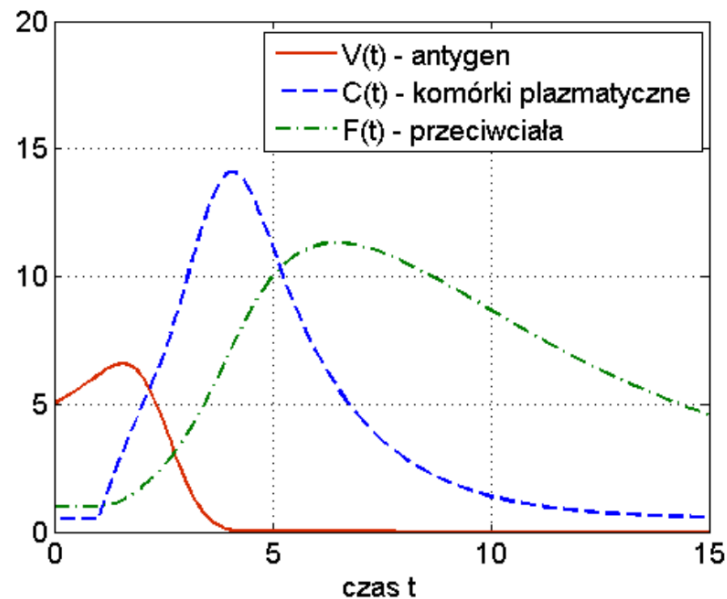


Rysunek 13.1. Przebieg typowej funkcji $\xi(m)$, czyli funkcja tożsamościowo równa 1 na odcinku $[0, m^*]$ oraz malejąca liniowo do 0 na $[m^*, 1]$.

Dla $m < m^*$ możemy zredukować układ do 3 równań, ponieważ m nie wpływa istotnie na przebieg reakcji odpornościowej

PRZYKŁADOWE ROZWIĄZANIA

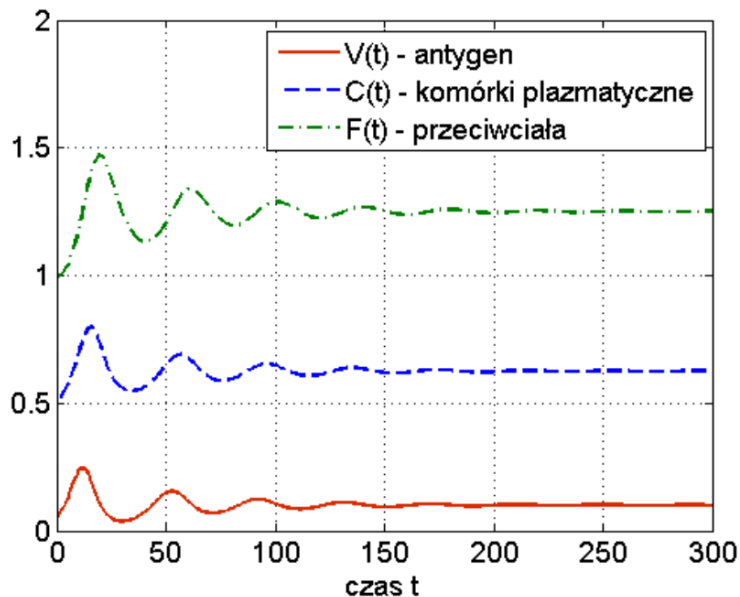
PEŁNE WYZDROWIENIE



Wyzdrowienie jest możliwe tylko przy niewielkiej reproduktywności antygenu β w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciał F^*

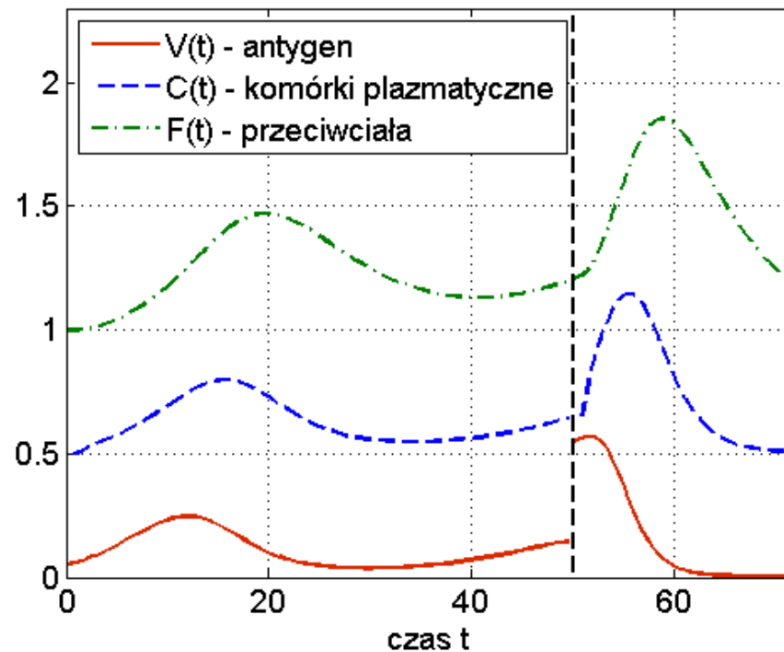
W przypadku immunodeficytu i maksymalnego stężenia antygenu w organizmie następuje efekt letalny, czyli śmierć organizmu

CHOROBA CHRONICZNA



Choroba chroniczna może wystąpić tylko wtedy, gdy: organizm jest silny (duże współczynniki α i ρ), ale jednocześnie antygen wykazuje wysoki współczynnik reprodukcji w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciał lub odwrotnie: organizm jest słaby i antygen mało aktywny.

PRZYKŁADOWE ROZWIĄZANIA



Symulacja ilustrująca sytuację, w której poprzez zwiększenie dawki antygeny możemy wyprowadzić organizm z choroby przewlekłej.

ZESPÓŁ NABYTEGO NIEDOBORU ODPORNOŚCI AIDS

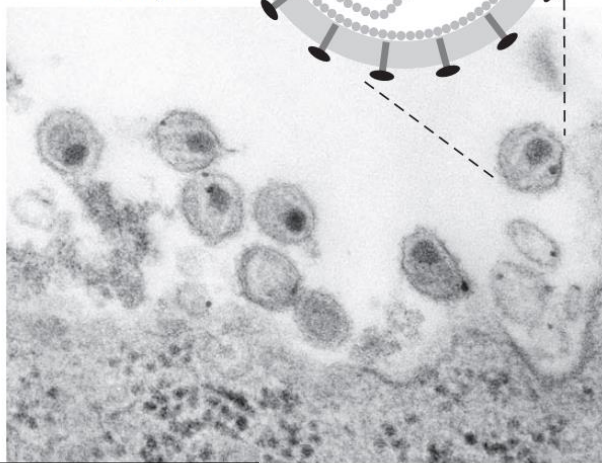
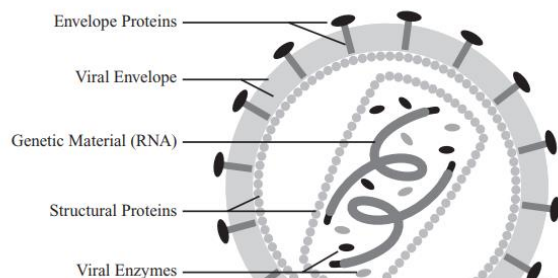
AIDS

ang. *Aquired immunodeficiency syndrome*
(AIDS)

Od lat 80-tych epidemia AIDS pochłonęła
ponad 20 milionów ofiar

Niszczy układ odpornościowy, śmierć
następuje zazwyczaj w wyniku infekcji lub
nowotworu, z którymi osłabiony układ
odpornościowy nie jest w stanie walczyć

Transmisja poprzez wymianę płynów
ustrojowych (stosunek płciowy, korzystanie z
tej samej strzykawki) lub transfuzje krwi



WIRUS HIV

Infekuje **białe komórki krwi** takie jak limfocyty pomocnicze T, makrofagi, komórki dendrytyczne poprzez przyłączanie się do receptora CD4 na ich powierzchni

Wirus wbudowuje swoje RNA w DNA gospodarza, co jest poprzedzone procesem odwrotnej transkrypcji.

Następnie następuje **faza utajenia lub aktywacja**

Wirus **namnaża się w komórkach układu odpornościowego** prowadząc do ich śmierci. Na skutek infekcji liczba komórek pomocniczych limfocytów T zmniejsza się średnio z 1000 komórek na mm^2 do 200 komórek na mm^2

Dynamika infekcji – wirus HIV

$$\frac{dR}{dt} = \Gamma\tau - \mu R - \beta RV$$

$$\frac{dL}{dt} = \rho\beta RV - \mu L - \alpha L$$

$$\frac{dE}{dt} = (1 - \rho)\beta RV + \alpha L - \delta E$$

$$\frac{dV}{dt} = \pi E - \sigma V$$

Liczba niezainfekowanych aktywnych limfocytów rośnie w tempie Γ oraz maleje z przyczyn niezależnych od infekcji w tempie μ oraz z przyczyn powiązanych z infekcją

Limfocyty są usuwane z przyczyn niezależnych w tempie μ , aktywacja α

Aktywnie zainfekowane limfocyty (E) są produkowane z niezainfekowanych limfocytów przez wolne wiriony (RV) w tempie $1-\rho$ (frakcja zainfekowanych)

Wolne wiriony (V) są produkowane w tempie π i niszczone w tempie σ

Dynamika infekcji – wirus HIV

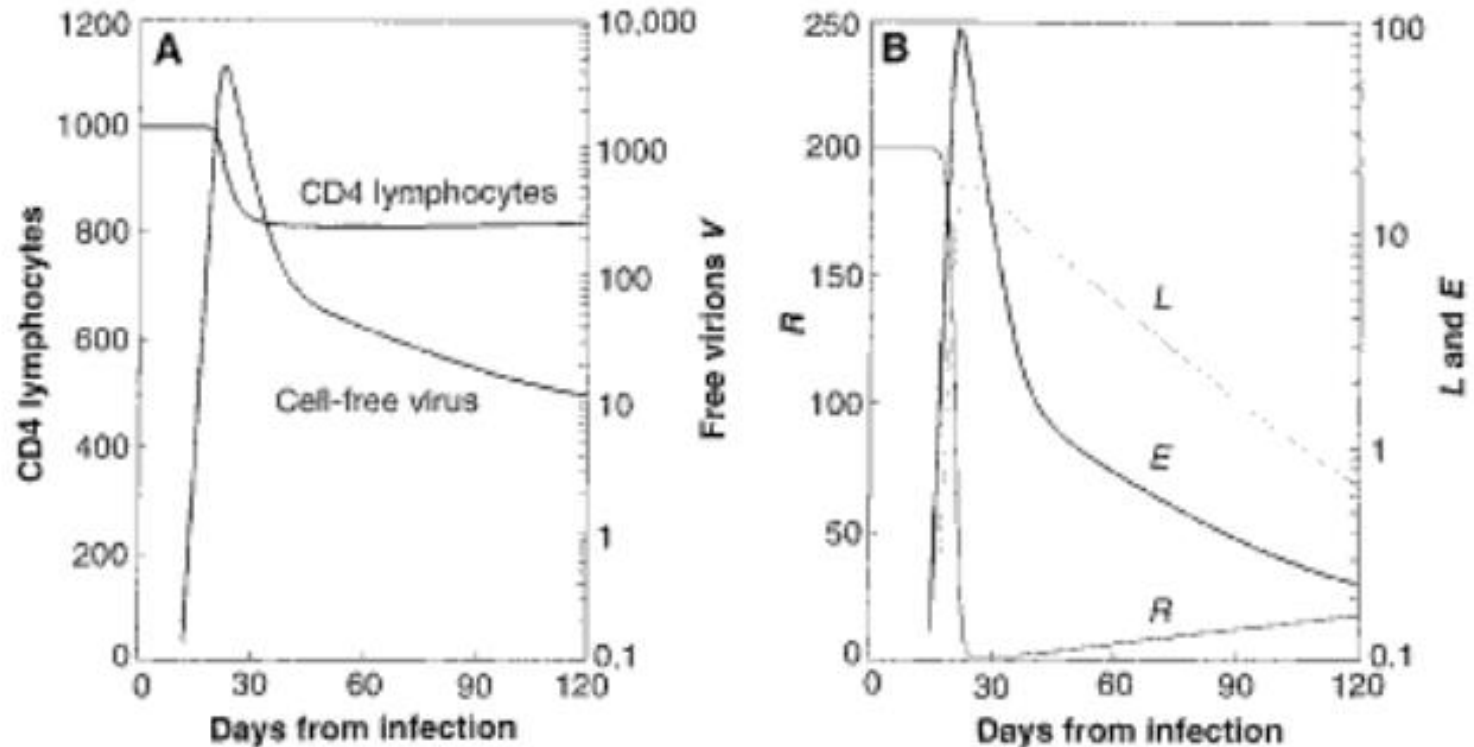
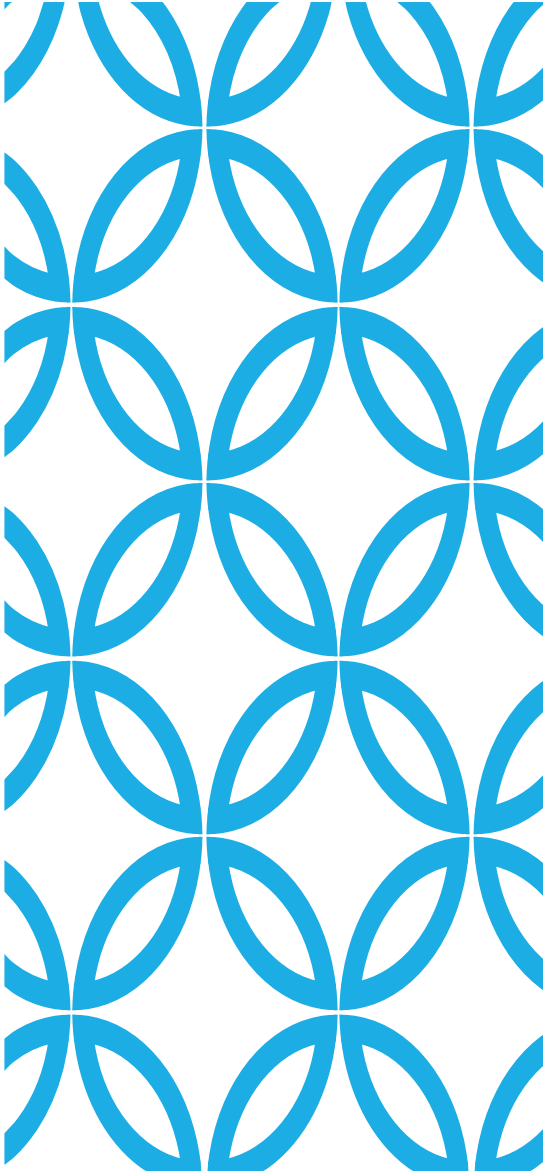


Fig. 1. Temporal changes in the number of (A) total CD4 lymphocytes [$1000(1 - \tau) + R + L + E$] and free virions (V) and (B) activated, uninfected CD4 lymphocytes (R), latently infected cells (L), and actively infected cells (E) in the first 120 days after HIV infection as predicted by the model on the basis of a simulation with iterations of step length 1 hour and 20 min. The total (whole-body) inoculum of HIV was assumed to consist of 100 virions (and no infected cells); thus, there were initially 4×10^{-7} virions in the quantity being considered.



ANALIZA PRZEŻYCIA

Wykład 9B
Biomatematyka

ANALIZA PRZEŻYCIA



Jest to analiza czasu trwania, zaprojektowana do analizy tzw. danych uciętych

Obserwacja jest nazywana uciętą jeżeli zdarzenie jeszcze nie nastąpiło i nie mamy wiedzy czy nastąpi czy też nie

METODY STOSOWANE W ANALIZIE PRZEŻYCIA

Dlaczego nie tradycyjne modele regresji?

- Brak spełnionych założeń co do normalności rozkładu
- Nie biorą pod uwagę wystąpienia cenzurowanych danych

Metody stosowana w analizie przeżycia:

- Opisowe: Tablice trwania przeżycia
- Nieparametryczne: **Estymator Kaplana-Meyera funkcji przeżycia**
- Semiparametryczne: Model proporcjonalnego hazardu
cox

ANALIZA PRZEŻYCIA

Jest to inaczej **analiza czasu trwania**

- Definiujemy dwa zdarzenia:
 - pierwsze musi nastąpić wcześniej niż drugie np. narodziny i śmierć
 - każde może nastąpić tylko raz (np. śmierć) lub za moment kończący przeżycie przyjmujemy pierwsze wystąpienie zdarzenia (np. przerzut nowotworu)
- Zmienną losową jest **czas jaki upływa pomiędzy zdarzeniami**

ANALIZA PRZEŻYCIA

Cechą charakterystyczną danych jest występowanie obserwacji:

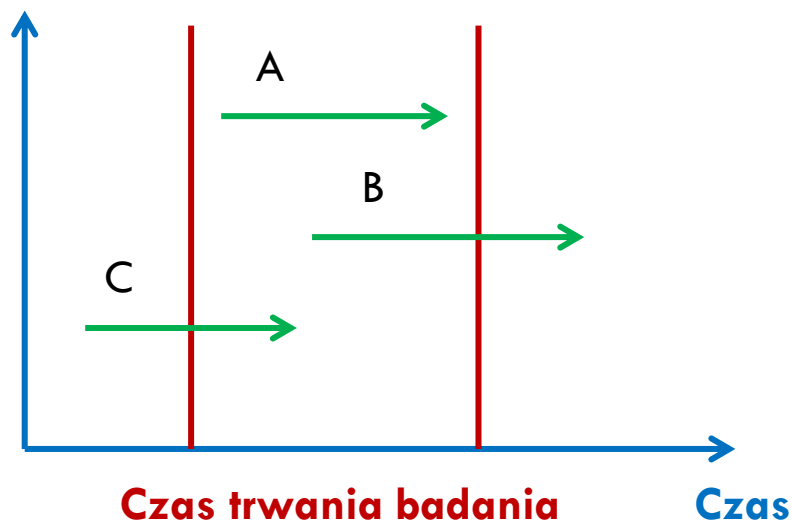
- **uciętych** – obiektów u których zdarzenie nie nastąpiło w analizowanym czasie, w związku z tym nie mamy pełnej informacji Np. zgon nie nastąpił lub nastąpił z innych przyczyn
- **kompletnych** – obiektów u których zdarzenie nastąpiło

Konieczne jest precyzyjne zdefiniowanie tzw. Punktu końcowego czyli zdarzenia kończącego przeżycie

CENZUROWANIE

Przykład: Badamy czas życia pacjenta po przeszczepie

- A. Brak cenzurowania: Znana jest data przeszczepu i data śmierci pacjenta
- B. Cenzurowanie prawostronne: Znana jest data przeszczepu, ale chory pozostaje przy życiu do zakończenia badania
- C. Cenzurowanie lewostronne: Nie jest znany czas operacji przeszczepu



TABLICE TRWANIA ŻYCIA

Jest jedną z najstarszych metod analizy danych dotyczących przeżycia

Rozkład czasu życia dzielimy na pewną liczbę przedziałów

Dla każdego przedziału możemy wyliczyć liczbę i proporcję przypadków lub obiektów, które:

- weszły do danego przedziału żywe
- wymarły w danym przedziale
- utraconych lub uciętych w danym przedziale

Stosowane powszechnie w demografii. W statystyce medycznej używana jest funkcja przeżycia.

FUNKCJA PRZEŻYCIA, A FUNKCJA RYZYKA

Funkcja przeżycia - podaje prawdopodobieństwo, że osoba przeżyje dłużej niż pewien przyjęty czas t czyli dożyła co najmniej do czasu t

- Przewaga metody nad tablicą trwania życia to brak grupowania danych w przedziały

Funkcja hazardu (ryzyka) - przeciwnie do funkcji przeżycia skupia się na wystąpieniu niekorzystnego zdarzenia. Wartość funkcji hazardu w momencie t traktujemy jako chwilowy potencjał pojawiającego się zdarzenia pod warunkiem, że osoba dożyła do czasu t

HAZARD A PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEŻYCIA

Prawdopodobieństwo przeżycia 100 lat w populacji Europy zachodniej jest niewielkie, ale większe od prawdopodobieństwa przeżycia 110 lat

$$S(100 \text{ lat}) > S(110 \text{ lat})$$

Ryzyko śmierci (umieralność opisana funkcją hazardu) jest podobne dla 100 latków oraz 110 latków

$$h(100 \text{ lat}) \approx h(110 \text{ lat})$$

DANE DO ANALIZY PRZEŻYCIA

Czas przeżycia	Zmienna wskaźnikowa
2	0
10	1
50	1
90	1
2	0
10	0
50	0
90	1
2	0
10	1
50	0
90	0

Czas przeżycia w jednostkach (latach, miesiącach, dniach,...)

Od punktu startowego do punktu kończącego (zdarzenie lub koniec badania)

stan pacjenta na końcu okresu przeżycia
0 – zdarzenie kończące przeżycie nie nastąpiło (informacja ucięta)
1 – zdarzenie kończące przeżycie nastąpiło (informacja kompletna)

ANALIZA PRZEŻYCIA W R

Funkcja **Surv**:

- Tworzy obiekt klasy survival
- Argumenty:
 1. Wektor czasu
 2. Wektor wartości logicznych lub identyfikatorów określający, które pomiary są cenzurowane
- Obiekty cenzurowane, czyli takie dla których informacja nie jest kompletna (zdarzenie nie wystąpiło = 0) zaznaczone są plusem

ANALIZA PRZEŻYCIA W R

Dane:

```
> nowa
      Czas Cenzurowanie Plec
1         2             0    M
2        10             1    K
3        50             1    M
4        90             1    M
5         2             0    K
6        10             0    K
7        50             0    M
8        90             1    K
9         2             0    M
10       10             1    K
11       50             0    K
12       90             0    M
```

- `Surv(nowa)`
- Obiekt klasy `Surv()`

```
> surv_dane
```

```
[1] 2+ 10 50 90 2+ 10+ 50+ 90 2+ 10 50+ 90+
```

ESTYMATOR KAPLANA-MEIERA

Jest jednym z estymatorów dystrybuanty funkcji przeżycia

Pozwala na przedstawienie graficzne krzywej przeżycia oraz porównanie tej krzywej dla różnych grup wyróżnionych zmienną jakościową

Polega na mnożeniu prawdopodobieństw warunkowych przeżycia wg wzoru:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

Gdzie:

$\prod$ – symbol iloczynu

d_i – liczba zdarzeń (zgonów) w okresie t_i

n_i – liczba narażonych w okresie

ESTYMATOR KAPLANA-MEIERA FUNKCJI PRZEŻYCIA

ZAŁOŻENIA

- Status zdarzenia musi składać się z dwóch wzajemnie wykluczających się stanów: ocenowano lub zdarzenie nastąpiło
- Czas do zajścia zdarzenia lub ocenowania musi być dokładnie określony
- Unikamy cenzurowania lewostronnego – musimy znać punkt startowy dla każdej obserwacji
- Cenzurowanie oraz zajście zdarzenia są niezależne – fakt, że zmienne są ocenowane nie ma związku z szansą na zajście zdarzenia
- Nie powinny pojawiać się trendy sekularne - zmiany zachodzące między pokoleniami pod wpływem rozwoju cywilizacji. Problem: różne punkty startowe, długi czas trwania badania
- Podobna ilość oraz schemat cenzurowania w obrębie grup

ESTYMATOR KAPLANA-MEIERA

Przykład obliczeń dla estymatora Kaplana-Meiera

Czas t_j	Start n_j	Zdarzenia d_j	Cenzurowane $w_j = n_j - n_{j+1} - d_j$	Zbiór ryzyk r_j	Pr. przeżycia $P_j = (r_j - d_j)/r_j$	Funkcja przeżycia $S_j = P_j \times P_{j-1}$
0	31	2	3	$31 - 3 = 28$	$(28 - 2)/28 = 0.93$	$0.93 \times 1.00 = 0.93$
1	26	1	2	$26 - 2 = 24$	$(24 - 1)/24 = 0.96$	$0.96 \times 0.93 = 0.89$
2	23	1	2	$23 - 2 = 21$	$(21 - 1)/21 = 0.95$	$0.95 \times 0.89 = 0.85$
3	20	1	2	$20 - 2 = 18$	$(18 - 1)/18 = 0.94$	$0.94 \times 0.85 = 0.80$
ect.						

Źródło: M. Stevenson, I. EpiCentre. An Introduction to Survival Analysis. 2007

Gdzie:

t_i – zbiór wszystkich momentów wystąpienia zdarzenia

$\prod$ – symbol iloczynu

d_i – liczba wystąpień zdarzenia w chwili t_i

n_i – liczba obiektów narażonych w chwili t_i

w_i – liczba obiektów ocenzurowanych w chwili t_i

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

DODATKOWA ZMIENNA JAKOŚCIOWA

CZY KRZYWE RÓŻNIĄ SIĘ ISTOTNIE?

Jak porównać krzywe przeżycia?

- Największy dystans dla dwóch krzywych?
- Porównanie mediany przeżycia w każdej grupie?
- Porównanie średniego hazardu?
- Test statystyczny np. Log-Rank

DODATKOWA ZMIENNA JAKOŚCIOWA

CZY KRZYWE RÓŻNIĄ SIĘ ISTOTNIE?

Log-Rank (Cox – Mantel) – Standardowy test, najczęściej stosowany

- Wartość empiryczna jest otrzymywana poprzez konstruowanie tabeli 2 x 2 na każdym kroku czasowym. Następnie porównywana jest częstotliwość wystąpienia zdarzenia w obydwu grupach, warunkowo w oparciu o ilość osób zagrożonych.
- Takie same wagi w każdym kroku czasowym.
- Prawidłowy wynik jeżeli założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione
- Najskuteczniejszy jeżeli cenzurowanie jest wyrównane na wszystkich krokach czasowych
- Wrażliwy na różnice w późnych krokach czasowych

Estymator Kaplana-Meiera w R

Funkcja `survfit()`

```
surv_dane = Surv(dane)
```

```
model = survfit(surv_dane~1)
```

Obiekt klasy `Surv`

Obiekt klasy `survfit`, dla którego dostępne są funkcje:

- `summary()` – wartości krzywej przeżycia we wskazanych punktach określonych argumentem `times`
- `plot()` – rysuje krzywą przeżycia

Może wskazywać na zmienną jakościową, wtedy krzywa przeżycia będzie wyznaczona dla każdego poziomu danej zmiennej np.
`model = survfit(surv_dane~plec)`

ANALIZA PRZEŻYCIA W R

```
> summary(model)
```

```
Call: survfit(formula = surv_dane ~ 1)
```

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
10	9	2	0.778	0.139	0.5485	1
50	6	1	0.648	0.165	0.3931	1
90	3	2	0.216	0.185	0.0404	1

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

Gdzie:

$\prod$ - symbol iloczynu

d_i – liczba zdarzeń (zgonów) w okresie t_i

n_i – liczba narażonych w okresie t_i

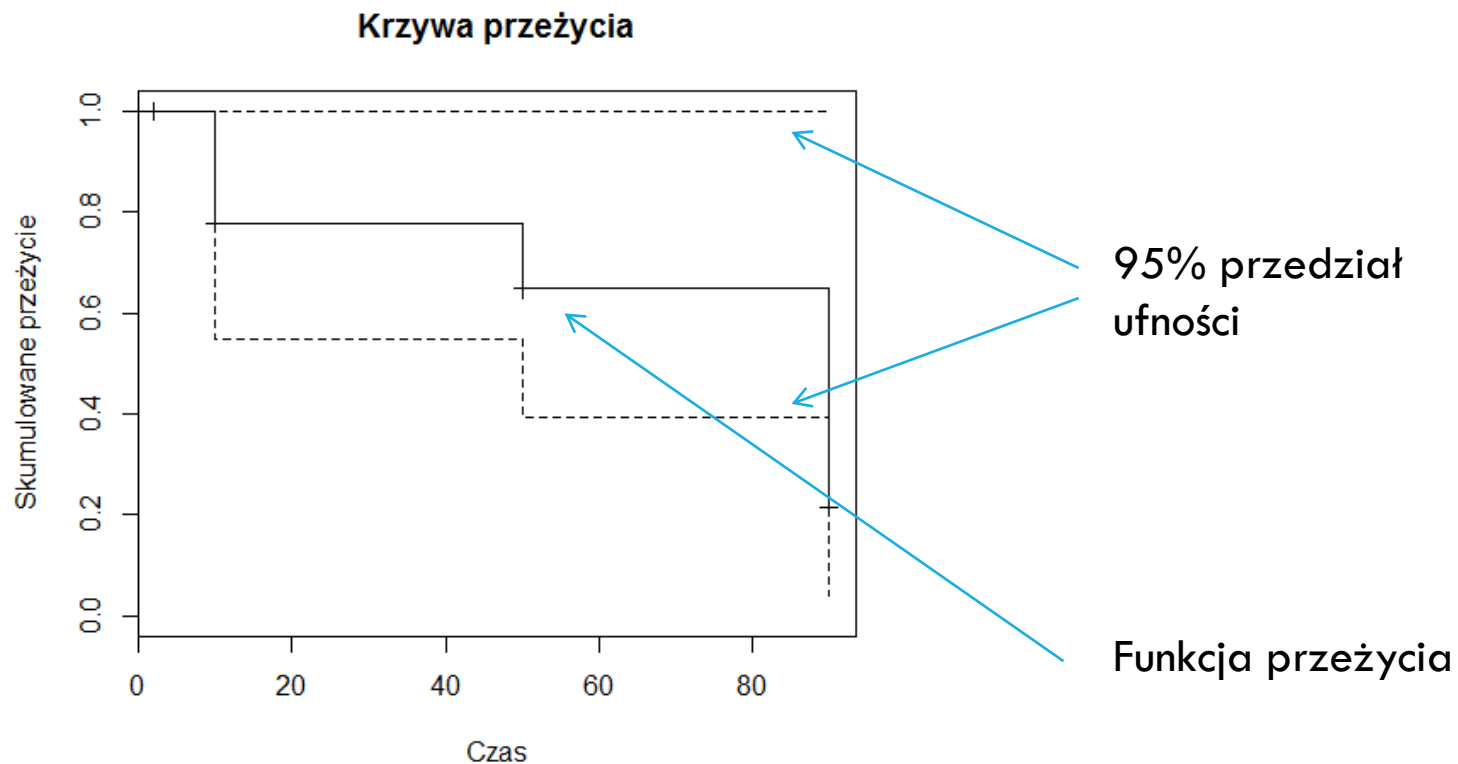
ANALIZA PRZEŻYCIA W R

Obliczenia:

```
> #Prawdopodobieństwo przeżycia do 10 miesiąca  
> t10<-1-(2/9)  
> t10  
[1] 0.7777778  
> #Prawdopodobieństwo przeżycia do 50 miesiąca  
> t50<-1-(1/6)  
> t10*t50  
[1] 0.6481481  
> #Prawdopodobieństwo przeżycia do 90 miesiąca  
> t90<-1-(2/3)  
> t10*t50*t90  
[1] 0.2160494
```

ANALIZA PRZEŻYCIA W R

Krzywa przeżycia Kaplana Meyera wraz z przedziałem ufności



```
> plot(model, main="Krzywa przeżycia", xlab="Czas", ylab="Skumulowane przeżycie")
```

ANALIZA PRZEŻYCIA W R

Analiza przeżycia w rozbiciu na poziomy zmiennej jakościowej

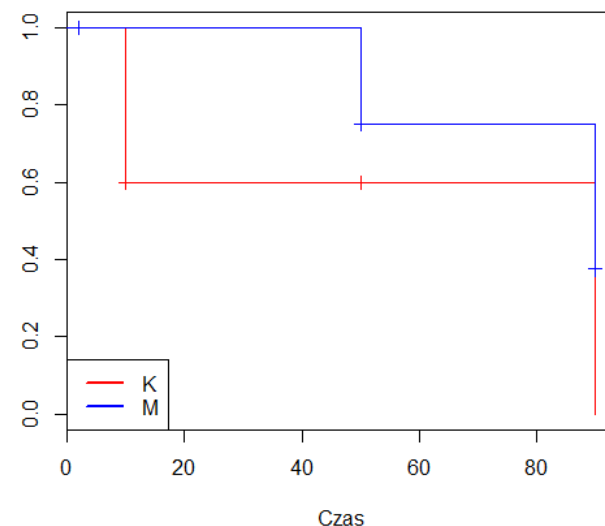
```
> summary(model)
```

```
Call: survfit(formula = surv_dane ~ Plec)
```

Plec=K								
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower	95% CI	upper	95% CI
10	5	2	0.6	0.219		0.293		1
90	1	1	0.0	NaN		NA		NA

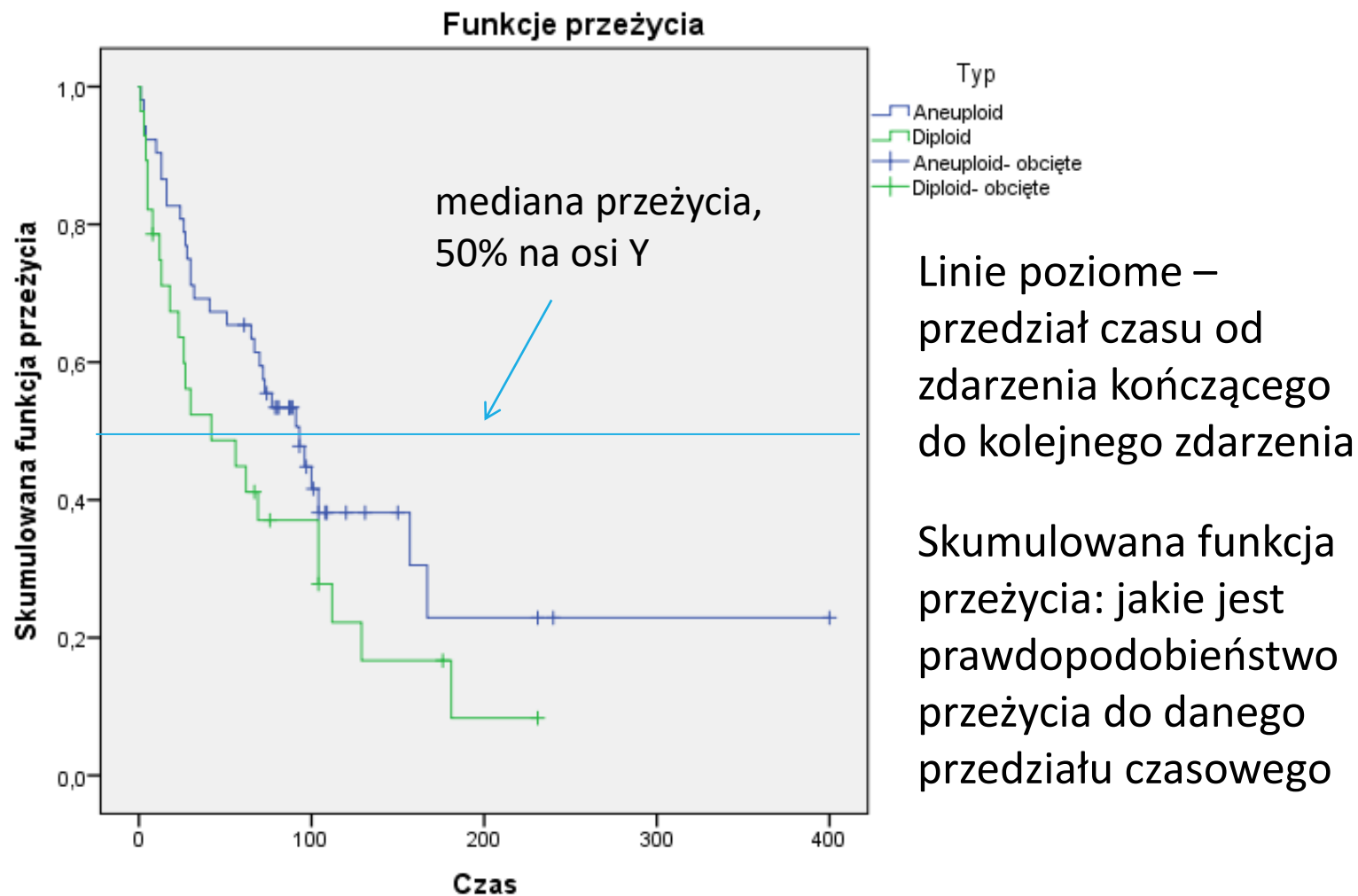
Plec=M								
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower	95% CI	upper	95% CI
50	4	1	0.750	0.217		0.4259		1
90	2	1	0.375	0.286		0.0839		1

Krzywa przeżycia



KAPLAN-MEIER

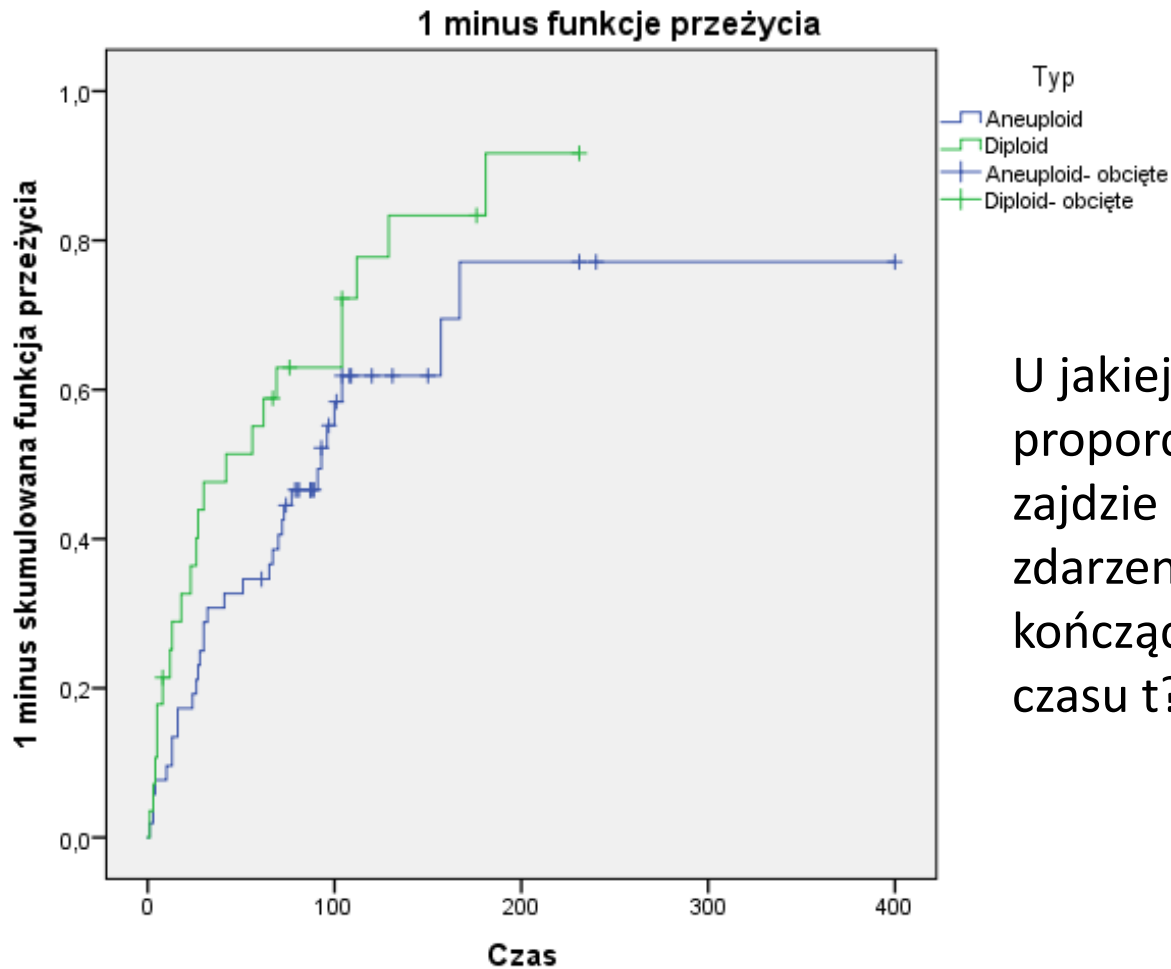
FUNKCJA PRZEŻYCIA



Krzywe przeżycia krzyżują się: profil przeżycia jest różny dla różnych przedziałów czasowych

KAPLAN-MEIER

1 - FUNKCJA PRZEŻYCIA



U jakiej
proporcji osób
zajdzie
zdarzenie
kończące do
czasu t ?

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Pojęcie hazardu proporcjonalnego wprowadził w 1972 David Cox

Pozwala na opisanie krzywej przeżycia (funkcji hazardu) za pomocą wielu zmiennych objaśniających jakościowych i ilościowych

W przeciwieństwie do klasycznych modeli regresji można go stosować gdy:

- zmienna zależna nie ma rozkładu normalnego
- obserwacje są cenzurowane lub wykluczane

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

— ZAŁOŻENIA

Status zdarzenia musi składać się z dwóch wzajemnie wykluczających się stanów: ocenowano lub zdarzenie nastąpiło

Czas do zajścia zdarzenia lub ocenowania musi być dokładnie określony

Unikamy cenzurowania lewostronnego – musimy znać punkt startowy dla każdej obserwacji

Cenzurowanie oraz zajście zdarzenia są niezależne (ang. *non informative censoring*) – **fakt, że zmienne są ocenowane nie ma związku z szansą na zajście zdarzenia**

Proporcjonalność hazardu - zakładamy, że **stosunek ryzyk dla dwóch przypadków nie zależy od czasu**, a interpretacja parametrów modelu oparta jest na zmianach hazardu pod wpływem zmian wartości predyktorów

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Funkcja hazardu ($h(t)$) zadana jest wzorem:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = P(T = t | T \geq t)$$

Interpretacja hazardu (ryzyka) :

Jakie jest prawdopodobieństwo zaobserwowania zdarzenia w następnej chwili (Δt), jeżeli nie zostało zaobserwowane do teraz (t).

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Hazard jest funkcją zmiennych niezależnych zależną od czasu i ma postać:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(X\beta)$$

- gdzie:
 - $h_0(t)$ – poziom hazardu bazowego (poziom hazardu, gdy wartości wszystkich zmiennych niezależnych są równe zero)
 - $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ – wektor współczynników regresji
 - X – macierz zmiennych objaśniających (cech obiektu)

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Model hazardu proporcjonalnego - zakładamy, że stosunek ryzyk dwóch przypadków nie zależy od czasu:

- Interpretacja parametrów modelu oparta jest na zmianach hazardu pod wpływem zmian wartości zmiennych niezależnych:

$$\frac{h(t, X_1)}{h(t, X_2)} = \frac{h_0(t) \exp(X_1 \beta)}{h_0(t) \exp(X_2 \beta)} = \frac{\exp(X_1 \beta)}{\exp(X_2 \beta)} = \exp(\beta_k)$$

- Wzrost wartości zmiennej objaśniającej x_k o **jedną** jednostkę powoduje zmianę ryzyka **$\exp(\beta_k)$ razy**

$\exp(\beta_k)$ - wartość ta nazywana jest hazardem względnym (HR – *hazard ratio*) i może być postrzegana jako ryzyko względne (RR – *relative risk*) uśrednione po czasie

MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Cechy charakterystyczne modelu:

- Założenie proporcjonalności hazardu
- Istnieje log-liniowa zależność między zmiennymi niezależnymi, a funkcją hazardu
- Wyraz wolny nie jest estymowany
- Brak założonej postaci dla funkcji przeżycia pozwala na szerokie stosowanie metody

ŹRÓDŁA

Sokołowski A. 2010. Jak rozumieć i wykonać analizę przeżycia. Materiały StatSoft Polska.

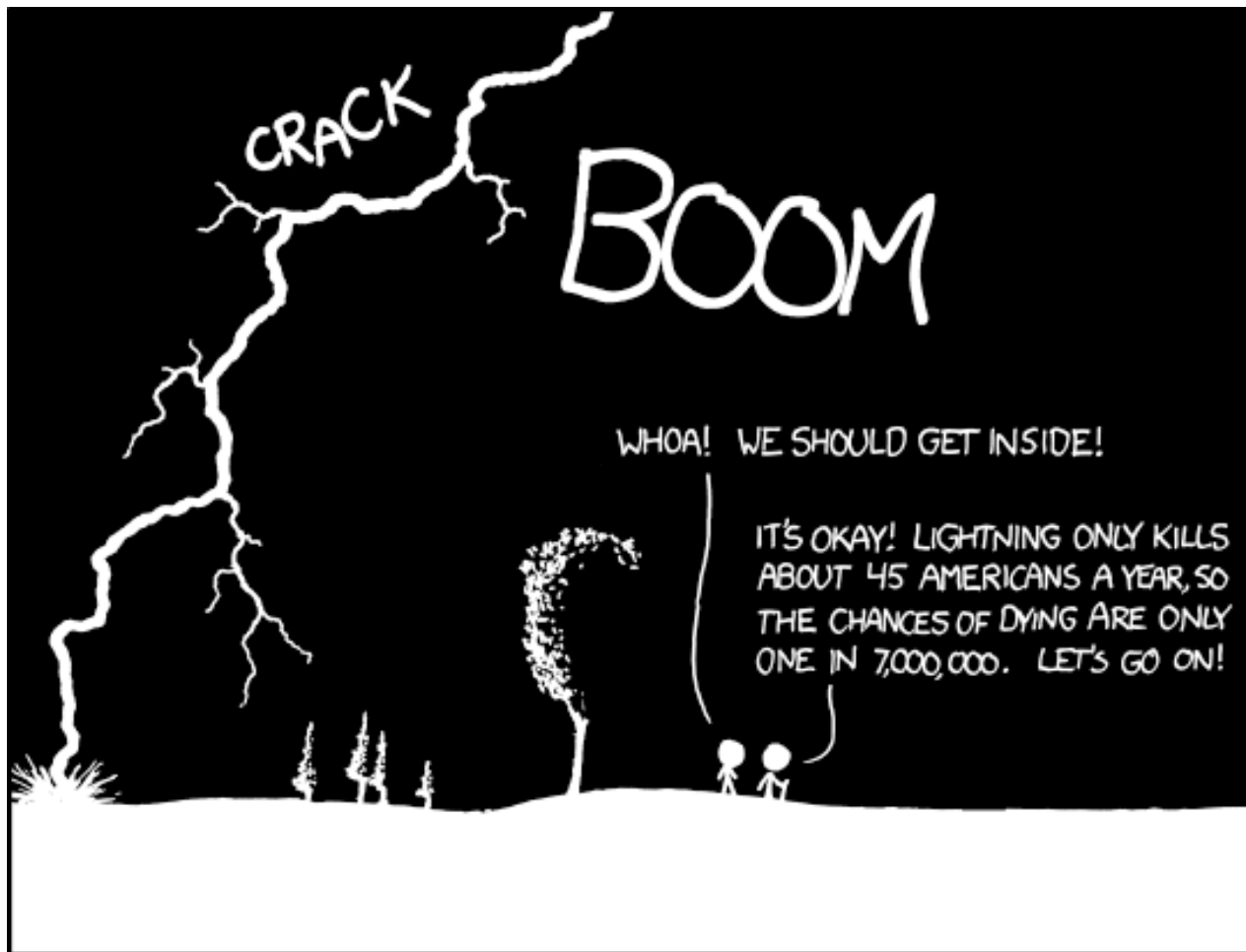
Biecek P. 2014. Przewodnik po pakiecie R. Oficyna wydawnicza GIS.

Strona internetowa: http://pqstat.pl/?mod_f=surv4

Jakubczyk i Niewada, 2011. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych, Rozdział X – Analiza Przeżycia. Wyd. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.

Harańczyk G. 2011. Model proporcjonalnego hazardu coxa. Materiały StatSoft Polska.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ



THE ANNUAL DEATH RATE AMONG PEOPLE
WHO KNOW THAT STATISTIC IS ONE IN SIX.