

SOTE Urológiai Klinika, MTA Biometria Osztálya és Távközlési Kutató Intézet

Tanulóprogram a férfi fertilitás prognózisának további javításához

Malnár Jenő, Paksy András és Györfi László

Amikor a nőgyógyász a házasság gyermektelenségének okát tisztázni kívánva, a férjet andrológiai vizsgálatra küldi, érthetően nem csupán az ejakulátum, a genitális státus adataira kíváncsi, hanem tájékoztatást vár arra vonatkozóan is, hogy milyenek a férfi részéről a nemzési kilátások, a fertilitási prognózis. Amennyiben pedig a férfi pathospermia miatt kezelésben részesült, az fogja érdekelni, hogy a nemzőképesség javult-e és körülbelül "mennyivel".

Az andrológus részéről adott válasz általában a következő szokott lenni: a fertilitás jelenleg kevésbé, erősen, maximálisan csökkent, vagy éppen zavartalannak vehető. Ill. a terápia folytán mérsékelten, kifejezetten javult. E prognózisok túlságosan szubjektív jellege miatt már számos év előtt igyekeztek valamilyen "objektív formulát" létesíteni, azaz ugyanevezett fertilitási indexet közreadni. A legismertebbeket a következőkben feleltesítjük.

Farris (1947, 1949) Indexe: $\frac{V \cdot N \cdot M}{100}$, ahol V= spermamennyiség,

N=spermiumszám milliókban, M=mozgási százalék. 200 feletti Index-érték fertilis ejakulátumot jelent.

Herrold eljárása (1951) komplikáltabb, ennél célszerűbbnek bizonyult

Hinglais indexe (1949) $\frac{C \cdot M \cdot N \cdot A}{1 \text{ milliárd}}$, Itt C=spermiumszám köbm-m-re,

M=mozgó alakok százaléka, N=normospermiumok százaléka és A=a mozgás-intenzitás koefficiense (4: 9 óra múlva is mozog 30 %, 3: 6 óra múlva mozog 30 %, 2: 3 óra múlva mozog 30 %, 1: 3 óra múlva 30 % mozog). 2 és feletti indexértékek erősen fertilis spermát, 1-2 indexérték fertilis spermát, 1 indexérték alig fertilis ejakulátumot jelentenek.

Végül Leeb összeállítását ismertetjük (1955).

érték	szám mill/ml	mozgás % 6 ^h múlva	normospermiumok %-a
I.	40	60	80
II.	20-40	40- 60	60- 80
III.	20	40	60

Ha az értékek a I. III, II. csoportba esnek, akkor a fertilitás
rendben van. Amennyiben az egyik érték a II. csoportba tartozna, sub-
fertilitást vesz fel, ha pedig a III. csoportban található a felemlített
paraméterek, akkor relatív infertilitást mond ki.

Mіндеzen "Indexek" közös hibája, hogy túlságosan mechanikusak.
Természetes, hogy olyan prognosztikai eljárás, mely az eddig ismeret-
len "biológiai tényezőkre" is figyelemmel van, ma nem létezik és fel-
tehetően még hosszú ideig nélkülözött lesz.

Jelen munkánkban igyekeztünk 1-2 lépést előretenni és a ferti-
litás kilitásait érintő nyilatkozatot pontosabb formában megadni, vala-
mint kissé szélesebb bázisra helyezni. Bevontuk számításunkba az eja-
culatum mennyiségét, teljesen elfogadva azt a megállapítást, hogy a
kvantitatív nem halad szükségképpen parallel sem a 3 fő paraméterrel
(szám, mozgás százalék, normospermiumok százaléka) sem a fertilitás-
sal. Ismeretes ugyanis, hogy túl alacsony (1,0 ml) mennyiségek esetleg
androgen hiányra utalnak, a nemzésnek sem kedveznek, de hasonlóan
hátrányosak a magas kvantumok is, pl. 6,0 ml feletti ejaculatumok.
Utóbbiak esetén általában csökkent nemzőképességet vesznek fel, még
akkor is, sőt főleg akkor, ha a spermaértékek is megnöttek, nevezete-
sen a spermiumszám = polysperma (pl. 9,0 ml. ejaculatum, 60 mill/ml =
540 mill/ejac.spermium). Ilyen extrém értékű spermákat nem vontunk
be vizsgálatainkba.

A másik, eddig az Indexszámításba nem bevont adatot a herék
dimenziója, nagysága látszott nyújtani. Vizsgálataink (Schirren-Molnár)
szerint ugyanis - ha nem is szükségszerű jelleggel - mennél kisebbek
a herék, annál gyengébb spermatogeneticus funkciójuk, annál kórosabb
a spermakép. A hamburgi Egyetem Bőrklínikájának Andrológiai Oosztá-
lyán nyert adatok ezt határozottan igazolták, két összeállítással illusztrá-
ljuk ezt a megállapítást (5,6).

Hypoplasia testis

I. Spermogramok normálisnál
mérsékeltén kisebb herék mellett (363 eset)

Normospermia	-	
Hypokinesis	1	
Hypozoospermia	22	61,4 %
Oligospermia	200	
Oligospermia max	103	
Azoospermia	7	38,6 %
Aspermia	30	

Hypoplasia testis

II. Spermogramok borsó-, babnagyságu herék
mellett (56 eset)

Oligospermia	3	5,4 %
Oligospermia max.	5	
Azoospermia	12	94,6 %
Aspermia	36	

Összegezve tehát 5 adatot használtunk fel javított fertilitási
indexünk kialakításánál:

- 1.) Ejaculatum mennyiség (ml),
- 2.) Spermium szám (mill./ml),
- 3.) A mozgó alakok %-a,

4.) Normospermia %-a,

5.) Testis nagyság, klinikai osztályozás alapján.

Ha a hagyományos számítási eljárással újabb "Indexhez" is jutottunk volna, korszerűbbnek és a célnak inkább megfelelni látszott ezen adatokat tanulóprogram formájában számítógép segítségével értékelni és ilyen módon a valósághoz közelebbálló "fertilítási prognózisokkal" a gynecologusnak határozottan segítséget nyújtani.

Ezúton mondunk köszönetet Gulyás Ottónak a modell kialakításához nyújtott segítségéért, dr. Farkas Elekné és Párdányi Miklósné munkatársainknak az adatok összeállításához nyújtott munkájukért.

Vizsgálati anyag és módszer

Vizsgálatainkban a SOTE Urológiai Klinika andrológiai rendelésén megjelent betegek adatait dolgoztuk fel. A fertilitás megállapítása Molnár Jenő dr. katamnesticus vizsgálatán alapul, melyről más helyen már beszámolt, illetve közölt.

Összesen 434 egyén adatait dolgoztuk fel a következő megoszlásban:

223 relative infertilnek minősített egyén,

111 egyén, kik az alkalmazott kezelésre fertillissé váltak,

100 egészséges, fertillisnek minősített egyén.

A három csoport kormegoszlása azonosnak tekinthető. A fertilitás prognózis megállapításához az említett 5 független andrológiai paramétert vettük figyelembe.

Vizsgálataink kezdetén bevontuk még az életkort, a varicocele jelenlétét és kiterjedését, valamint az alkalmazott kezelést is, mint a fertilitást befolyásoló tényezőket. A vizsgáltak életkora igen kis variabilitást mutatott, a varicocele nem bizonyult releváns faktornak. A terápiás szempontok figyelembevétele pedig beteganyagunkat 8 szubkategorióra bontotta szét, ezért elhagytuk.

Eredményeinket a következőkben foglaljuk össze:

Vizsgálataink első részében 334 beteg adatait dolgoztuk fel. Ezek a férfiak terméketlenség miatt keresték fel az andrológiai rendelést. Az alkalmazott kezelésre és egyéb, általunk nem ismert faktorok hatására 111 egyénnek a későbbiek folyamán gyermeke született. Kontroll csoportunk tehát nem volt teljesen intakt, mivel előzőleg fertilitási problémáik voltak. Ezt az esetet úgy hívják az alakzatfelismerésben, hogy "zajos a tanítás", vagy "hazudós a tanító". A tanulóprogram alkalmazásánál ennél a 334-es csoportnál nem értünk el értékelhető eredményeket.

Vizsgálataink második felében igyekeztünk olyan kontroll csoportot kialakítani, melynél a fertilitás minősítése korrektebb volt. 100 biztosan egészséges és fertilsnek minősíthető és 233 eddig terméketlen férfi andrológiai paraméterei alapján olyan döntéshívóanyagot kaptunk, melynek döntésmegbízhatósága 93 %.

Eredményeinket a szokásos 2x2 kontingencia táblázaton ábrázoltuk.

Tanulóprogram döntése	A "valódi" státus		Összes
	nem fertilis	fertilis	
Nem fertilis	201	2	203
Fertilis	22	98	120
Összes	223	100	323

A tanulóprogram diagnózisra vonatkozó döntését a következőképpen jellemezhetjük:

A módszer szenzibilitásán azt értjük, hogy a biztosan infertil egyének hány %-át minősítjük a döntés alapján helyesen terméketlennek.

$$\text{sens.} = \frac{22}{223} \cdot 100 = 9,9 \%$$

$$\text{álnegativitás} = 9,9 \%$$

A módszer specifitásán azt értjük, hogy a biztosan fertilitésűket hány %-ban minősítjük a döntés alapján helyesen termékenyeknek.

$$\text{spec.} = \frac{98}{100} \cdot 100 = 98 \%$$

$$\text{álpozitivitás} = 2 \%$$

A módszer diagnosztikus ereje Youden szerint: 88,1 %-os.

A matematikai modell

Legyen ξ egy (Ω, A, P) valószínűségi mezőn értelmezett valószínűségi vektorváltozó - az öt mérésből álló vektor -, H_+ és H_- alternatív hipotézis (H_+ jelöli azt a hipotézist, hogy a páciens infertil, H_- azt, hogy termékeny). H_+ és H_- tehát az (Ω, A, P) valószínűségi mező két diszjunkt eseménye, melyre $H_+ \cup H_- = \Omega$.

A feladat az, hogy ξ megfigyelésekor döntsünk arról, hogy H_+ vagy H_- következett be: úgy, hogy a döntés hibavalószínűsége a lehető legkisebb legyen. Legyen $P(H_+ / \xi)$, illetve $P(H_- / \xi)$ a H_+ illetve a H_- feltételes valószínűsége ξ megfigyelés esetén, akkor a hibavalószínűséget minimalizáló döntés - a Bayes döntés - a következő: ha $P(H_+ / \xi) \geq P(H_- / \xi)$, akkor a H_+ bekövetkezésére szavazunk, egyébként H_- -ra.

Jelölje:

$$D(\xi) = P(H_+ / \xi) - P(H_- / \xi), \quad (1)$$

akkor az előző döntést úgy is megfogalmazhatjuk, hogy $D(\xi) \geq 0$ 0 esetén H_- -ra, egyébként H_+ -ra szavazunk. Az optimális döntéshez tehát elegendő D , vagy \bar{D} -vel majdnem mindenütt azonos előjelelű függvény ismerete. Ha eloszlása egy $\mu\sigma$ -véges mértékre nézve abszolút folytonos és f a Random-Nikodym derivált, akkor a

$$d(x) = f(x) \cdot D(x) \quad (2)$$

egy ilyen tulajdonságú döntésfüggvény.

Ekkor $d \in L_1(\mu)$. Tegyük fel, hogy $d \in L_2(\mu)$ és

$$d(x) = \sum_{i=1}^{\infty} c_i \varphi_i(x) \quad (3)$$

egy sorfejtése d -nek $L_2(\mu)$ -ben, ahol $\varphi_1 \dots \varphi_n$ egy teljes ortonormált rendszer.

Diagnosztikai feladatoknál feltesszük, hogy adott egy (x_1, ρ_1) , $(x_2, \rho_2) \dots$ független valószínűségi változó sorozat úgy, hogy x_n -k eloszlása azonos ξ eloszlásával, ρ_n -k pedig - az x_n -hez tartozó diagnózisok - kétértékűek (+1 vagy -1), melyekre

$$E(\rho_n / x_n) = D(x_n) \quad n = 1, 2, \dots \quad (4)$$

Legyen N egy tetszőleges természetes szám és

$$d_n(x) = \sum_{i=1}^N c_i \varphi_i(x) \quad (5)$$

akkor n elemű minta esetén c_i minimális szórású, torzítatlan becslése

$$c_i^{(n)} = \frac{\sum_{k=1}^n \rho_k \varphi_i(x_k)}{n} \quad (6)$$

Ekkor

$$E \left\{ \sum_{i=1}^N (c_i^{(n)} - c_i)^2 \right\} = \frac{E \left\{ \sum_{i=1}^N \varphi_i^2(x) \right\} - \sum_{i=1}^N c_i^2}{n} \quad (7)$$

(A becslés tulajdonságai, általánosítási lehetőségeit lásd (2), (3)-ban).

A realizáláskor tehát választunk $\varphi_1 \dots \varphi_N$ véges sok ortonormált függvényt, elvégezzük a (6) becslést és az így nyert döntésfüggvénnyel döntünk.

Az előbb leírt módszer a Távközlési Kutató Intézet CII 10010 típusu számítógépén CII-ALGOL nyelven megírt programban realizáltuk.

Érdeemes megjegyezni, hogy felbuzdulva szegedi kollégáink sikerein, diszkriminanciaanalízissel is próbálkoztunk és hasonló jó eredményeket kaptunk.

Összefoglalva:

- hagyományos fertilitási indexek számítása helyett célszerűbbnek tartjuk az andrológiai adatokat ezen számítógépes tanulóprogram eredménye szerint értékelni és a fertilitásra következtetni.

- A kapott eredményeink arra engednek következtetni, hogy ezen a területen érdemes további vizsgálatokat végezni, nevezetesen más paraméterek bevonásával, mint az intenzíven mozgó spermiumok százaléka, sperma-fructose értéke, esetleg testoszteron-szint stb., nagyobb klinikai beteganyagon is.

- Végezetül keresnünk kell azokat a lehetőségeket, ahol a számítógép ezekkel a döntésfüggvényekkel, minit egy újabb "ügyes műszer" segítheti a klinikust a diagnózisban és a prognózis realisabbá tételében.

I r o d a l o m

- 1.) J. Molnár: Catamnestic Data Recording the Offspring of Differently Treated Andrological Patients. Urology and Nephrology Vol. 1, pp. 297-308 1969
- 2.) M.A. Ajzerman, E.M. Braverman, L.I. Rozonoer: Metod potencialnŭh funkciĭ v tyeoriiĭ obucsényĭja masĭn, "Nauka", Moszkva, (1970).
- 3.) Gyűrfi L.: Estimation of probability density and optimal decision function in RKHS
Submitted to the Proceedings of European Meetings of Statisticians, Budapest 1972
- 4.) Boda K., Gyűrfi I., Kovács Z.: Sűrgasűg miatt felvett ujszűlűttek adatainak ertĕkelĕse diszkriminanciaanalizissel, Szűmĭtĕstechnikai ęs kibernetikai műdszerek alkalmazása az orvos-tudomĕnyban ęs a biolűgiĕban, 2. Kollokvium, Szeged, 1971.