

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KATEDRA MATEMATICKÉ ANALÝZY A APLIKACÍ MATEMATIKY

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Historie statistického myšlení v medicíně



Vedoucí diplomové práce:

Mgr. Jana Vrbková

Rok odevzdání: 2010

Vypracovala:

Pavλίna Jedličková

ME, III. ročník

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením
Mgr. Jany Vrbkové a všechny použité zdroje jsem uvedla.

V Olomouci dne 13.4.2010

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Janě Vrbkové za čas, ochotu a vedení při psaní této práce.

Také bych chtěla poděkovat své rodině za podporu při mém studiu.

Obsah

Úvod	5
1 Pierre Simon Laplace	6
2 Pierre Charles Alexander Louis	8
3 William Augustus Guy	12
4 Statistická analýza versus laboratorní vyšetření	17
5 Joseph Lister a jeho antiseptická léčba	18
6 Počátek moderní statistiky	19
7 Počátky lékařské statistiky	24
8 Randomizace v pokusech	28
9 První randomizace kontrolovaných klinických studií	31
9.1 Plán a klinické hodnocení	31
9.2 Stav při přijetí a léčba	32
9.3 Výsledky po šesti měsících	33
9.4 Hlavní cíle	35
9.5 Důsledky	35
10 Nařízení vlády a statistika	37
11 Další významné osobnosti	39
11.1 Historické klinické pokusy	39
11.2 Genetika	39
11.3 Demografická statistika	41
11.4 Epidemiologie	41
Závěr	43
Seznam použité literatury	44

Úvod

Cílem mé bakalářské práce je zpracovat přehled historie využití statistiky v medicíně, seznámit čtenáře s významnými historickými postavami statistiky a základním popisem použitých metod a pojmů.

Biostatistika neboli statistická věda užívaná v lékařství je dnes velmi žádanou disciplínou, a to nejen v zahraničí. Existuje mnoho specializovaných časopisů, ve kterých publikují vědci zaměřeni na biostatistiku a příbuzné obory, jako např. *Biostatistics*, *Biometrics*, *Biometrika* nebo *Biometrical Journal*. Statistické myšlení a aplikace statistických metod jsou nedílnou součástí hodnocení lékařských výzkumů.

Biostatistikové jsou nepostradatelní v laboratořích, klinickém a epidemiologickém výzkumu. V mnoha lékařských časopisech jsou statistici zastoupeni jako recenzenti. Často jsou statistikové oslovováni v procesu hodnocení žádostí o granty jako spolupracovníci či dokonce spoluřešitelé. Farmaceutické firmy najímají statistiky k vypracování studie hodnotící nový produkt (léčivo či potravinový doplněk), k analýze dat a k přípravě zpráv pro předložení institucím schvalujícím nová léčiva a potravinové doplňky – v USA např. FDA (Food and Drug Administration). FDA, založená roku 1906, je agenturou působící pod americkým ministerstvem zdravotnictví a sociálních služeb. Reguluje a dohlíží na bezpečnost potravin, léků, lékařských přístrojů, kosmetiky a mnoha dalších. V České republice působí podobná státní organizace, Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Dohlíží na jakost, bezpečnost a účinnost léčiv a prostředků zdravotní techniky. Jeho předchůdcem byl Ústav pro zkoumání léčiv, založený roku 1918 při Karlově Univerzitě.

Statistické myšlení proniká v současnosti lékařským výzkumem a politikou zdraví, a proto je velmi důležitým oborem. Jaká cesta vedla k tomuto „masovému“ zavedení statistiky do medicíny a souvisejících oborů se pokusím nastínit v několika následujících kapitolách. Při tvorbě textu jsem vycházela zejména z článku *History Of Statistical Thinking In Medicine* od T. Timothyho Chena. [4]

Práce je rozdělena do několika kapitol podle významných osobností, které zasáhly svým dílem do oboru biostatistiky, a stručně popisuje vývoj použití statistického myšlení v lékařství.

1 Pierre Simon Laplace

Pierre Simon Laplace (1749 – 1827) byl významným francouzským matematikem, fyzikem, astronomem a politikem. [5] V době boje o nezávislost a francouzské revoluce pracoval na svém nejvýznamnějším díle, teorii pravděpodobnosti, dnes nazývané *klasickou pravděpodobností*. [6]



Laplaceova pravděpodobnost náhodného jevu A , který splňuje tři podmínky:

- množina možných výsledků náhodného pokusu je konečná,
- všechny výsledky náhodného pokusu jsou stejně možné,
- všechny výsledky náhodného pokusu se vzájemně vylučují

se definuje jako

$$P(A) = \frac{n_A}{n},$$

kde n_A je počet výsledků příznivých jevu A a n je počet všech možných výsledků náhodného pokusu.

Náhodným pokusem nazýváme realizaci určitého pevně daného systému podmínek. Pokus je alespoň hypoteticky opakovatelný a závislý na náhodě. Jednotlivé výsledky náhodného pokusu se nazývají náhodné jevy a ty v závislosti na náhodě buď nastanou, nebo nenastanou. [7]

Publikoval mnoho děl zabývajících se teorií matematické pravděpodobnosti včetně aplikace vitální statistiky a demografie, což je věda zabývající se lidskou reprodukcí. Nejvýznamnější a nejrozsáhlejší dílo *Théorie analytique des probabilités* bylo velmi podrobné, a proto zpracoval mnohem stručnější úvod k této knize, se kterým se již seznámilo mnohem více čtenářů. Někteří z tohoto úvodu chybně usuzovali, že chápal pravděpodobnost pouze v této zjednodušené formě. Laplace však tuto teorii rozpracoval pro širší použití, na mnohem obecnější situace, například s nestejně možnými výsledky. [8] Byl přesvědčen, že teorii pravděpodobnosti lze použít na veškeré lidské poznání a konání

včetně lékařské terapie, protože ta, jak je známo, tvrdil, je založena na pravděpodobnosti a účinná léčba se používá mnohem častěji než neúčinná.

Podle Laplaceho je základem léčby souhrn úspěchů a neúspěchů pozorovaných u skupiny pacientů a právě tohoto faktu má být využíváno u známých diagnóz. Mnoho lékařů, jako **Pieere Jean George Cabanis** (1757-1808) s ním nesouhlasilo. Podle nich je každý pacient natolik jedinečný, že použití nejúspěšnější léčby nemusí být účinné a každý lékař by se měl spoléhat na své praktické zkušenosti a vědomosti. Cabanis bral medicínu jako umění, nikoli vědu a zásadně odmítal kvantitativní úvahy.

Na druhou stranu, další významní lékaři, jako **Philippe Pinel** (1745 – 1826), souhlasili s Laplaceovou teorií, že mohou určit efektivnost různých druhů terapií podle počtu úspěchů. Tuto teorii pravděpodobnosti však nedokázali pochopit podrobně. Za efektivní považovali léčbu s vysokým poměrem úspěchů vůči neúspěchům a nacházeli v medicíně pouze matematickou vědu založenou jen na výpočtu pravděpodobnosti úspěšné léčby.

2 Pierre Charles Alexander Louis

Pierre Charles Alexander Louis (1787-1872), významný francouzský klinik, následoval odkazu Laplaceho a zabýval se studii různých onemocnění. Tvrdil, že přesné a pravidelné údaje o terapii založené na pravděpodobnosti mohou vést k lepší léčbě a vyvarování se zbytečných omylů, a že zavedením statistiky v medicíně mohou dojít všichni lékaři ke stejným výsledkům. Jako první používal statistické metody při hodnocení svých vlastních výsledků. Základem jeho metod bylo precizní pozorování. Systematicky a podrobně evidoval skupinu případů, opatrně zobecňoval a veškeré teorie si ověřoval následnou pitvou. Počítal také s léčbou založenou na ozdravné síle přírody. Podařilo se mu dokázat neúčinnost léčby pouštěním žilou, což bohužel zůstalo bez povšimnutí. [9]



V roce 1825 představil své numerické metody, které měly za cíl pomáhat při, podle něj nutné, kvantifikaci v medicíně. Tyto metody by usnadnily práci s hodnocením příznaků, závažnosti, trváním a stavu nemoci pomocí relativní četnosti, což by následně usnadnilo posouzení účinnosti léčby. [10]

Ve studii břišního tyfu v letech 1822 až 1827, nemoci způsobené bakterií *Salmonella typhi* a přenášejí se stravou [11], porovnával věkový rozdíl mezi zemřelými a přeživšími a také délku pobytu v Paříži. Zabýval se rovněž pouštěním žilou jako možnou léčbou tohoto onemocnění.

Z jeho výsledků v tabulce 1 vyplývá, že rozdíl mezi léčbou pouštěním žilou a bez ní je zanedbatelný. [12]

Také studoval účinnost stejné metody - pouštění žilou při onemocnění zápalem plic a při akutním zánětu krčních mandlí, kde, jak prokázal, byla tato léčebná metoda rovněž bez účinku. Ve stejné době metodu venesecké, tedy lidově „pouštění žilou“, obhajoval klinik **Francois Joseph Victor Broussais (1772 – 1838)** - primář ve *Val-de-Grâce* v Paříži. Také tvrdil, že na základě pozorování poškození orgánů pomocí patologické anatomie může být zjištěno konkrétní onemocnění a pacienti pak mohou být léčeni krvácením těchto poškozených orgánů. Tato tvrzení byla opakem Louisových úvah, který vždy

upřednostňoval kvantitativní výsledky při sledování onemocnění u skupiny pacientů. Louis viděl velký rozdíl mezi slovními obraty jako „přibližně“, „zřídka“ a „mnohdy“ a pokládal jejich nesprávné užití za hlavní zdroj chyb a omylů. Také navrhl základní koncept kontrolovaných klinických studií.

	Pouštěno žilou		Bez pouštění žilou	
	Počet pacientů	Doba přežití (dny)	Počet pacientů	Doba přežití (dny)
Smrtelné případy (52 osob)	39 (75%)	25,5	13 (25%)	28
Uzdravení (88 osob)	62 (70%)	32	26 (30%)	31

Tab. 1 Výsledky Louisovy studie účinnosti léčby břišního tyfu pouštěním žilou.

V roce 1830 vyvolala Louisova práce mnoho debat ve francouzské *Académie des sciences*. Předmětem sporu byla otázka správného chirurgického odstranění močových kamenů. **Jean Civile** (1792 – 1867), chirurg a urolog, testoval novou nekrvavou metodu – (litotripsii) odstranění těchto kamenů jejich rozdrčením. [13] Civile tvrdil, že se lépe pamatují úspěchy než neúspěchy, a tak vznikají chybné výsledky z nepřesných záznamů. Také publikoval relativní míru úmrtnosti při chirurgickém odstraňování močových kamenů. Pro do té doby běžné chirurgické zákroky byla 21,6%, z 5715 pacientů 1237 zemřelo, a u litotripsie tento poměr činil jen 2,3%, tedy 6 osob z 257.

Jako reakci na tyto výsledky *Académie des sciences* v roce 1835 vytvořila komisi, jejímiž členy byli matematik **Simeon Denis Poisson** (1781 – 1840) a lékař **Francois Double** (1776 – 1842). Double zastával názor, že lékař se musí soustředit hlavně na jedinečnost pacienta a odmítal pokusy o včlenění statistických metod do medicíny. Přibližně ve stejné době použil Poisson pravděpodobnostní teorii a zákon velkých čísel na hlasování soudních tribunálů a stanovil 99,5% *konfidenční interval* pro binomické rozdělení.

Binomické rozdělení s parametry $n \in \mathbb{N}$ a p je diskrétní rozdělení náhodné veličiny X , která nabývá hodnot $k = 0, 1, \dots, n$. Binomické rozdělení má náhodná veličina, která reprezentuje počet „úspěchů“ v n nezávislých náhodných pokusech, přičemž pravděpodobnost, že v daném pokusu nastane jev (úspěch, např. osvobozující rozsudek) je rovna číslu p z intervalu $\langle 0, 1 \rangle$. Pravděpodobnostní funkci, která jednoznačně definuje distribuční funkci, pomocí níž stanovujeme pravděpodobnost nějakého náhodného jevu, pak zapíšeme ve tvaru

$$p_k = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}.$$

Střední hodnota binomického rozdělení je

$$E(X) = np$$

a rozptyl

$$\text{var}(X) = np(1-p). [7]$$

Konfidenční interval nebo také interval spolehlivosti je oblast, která s určitou pravděpodobností pokrývá skutečnou realizaci parametru. V praxi se pro odvození tohoto intervalu pro binomické rozdělení užívá aproximace normálním rozdělením. Pokud má náhodná veličina X binomické rozdělení s parametry n a p ($X \sim \text{Bi}(n, p)$), pak pro $np(1-p) > 0$ má náhodná veličina

$$Z = \frac{X - np}{\sqrt{np(1-p)}}$$

asymptoticky normované normální rozdělení $N(0, 1)$.

Konfidenční interval parametru p je tedy

$$\left(\hat{p} - u_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}; \hat{p} + u_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} \right),$$

kde \hat{p} je odhadovaný podíl úspěchů (bodový odhad parametru p), u_α označuje α -kvantil normovaného normálního rozdělení a n je počet pokusů. [14]

Ve stejné době, kdy působil Double a Poisson, vytvořil **Lambert Adolphe Quetelet** (1796 – 1874) koncepci „průměrného člověka“, který je seskupením všech lidských

vlastností v konkrétní zemi. Měl sloužit jako typ národnosti odpovídající pojmu těžiště ve fyzice. Quetelet měl velkou zálibu v sociální statistice. Analyzoval první sčítání lidu v Belgii roku 1829 a stál u založení mnoha odborných časopisů a lékařských společností jako je *Royal Statistical Society*. Tvrdil, že koncept statistických standardů může být užitečný pro zdravotnickou praxi.

Double s Queteletem nesouhlasil a tvrdil například, že Queteletiho průměrný člověk by redukoval lékaře na pouhé obuvníky, kteří se změřením tisíce chodidel pokusí každého vpassovat na jeden imaginární model.

Lékař **Risueno d'Amador** (1802 – 1849) v roce 1837 v přednášce před *Académie Nationale de Médecine* ilustroval, proč není pravděpodobnost použitelná v medicíně. Použil příklad námořního pojištění. Pokud z každého tisíce lodí, které vyplují, sto ztroskotá, nikdo nemůže dopředu vědět, které lodě by to měly být. Vše závisí na dalších proměnných, jako je stáří plavidla, zkušenosti kapitána nebo stav počasí a moře. Z toho vyplývá, že jedinečnost pacienta komplikuje statistice zásadním způsobem předpovídání výsledku léčby (např. uzdravení nebo smrti).

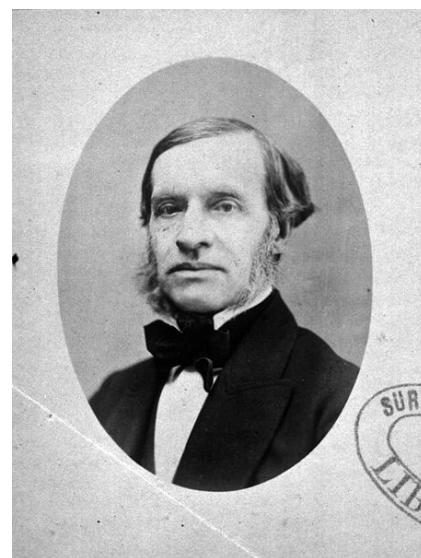
Lékař **Louis Denis Jules Gavarret** (1809 – 1890) kritizoval d'Amadora a byl zastáncem zavedení statistiky v medicíně. Také ale zdůrazňoval, že statistické výsledky induktivního usuzování jsou užitečné jen tehdy, pokud je zajištěn předpoklad srovnatelnosti případů a je k dispozici dostatečně velký vzorek případů. Proto kritizoval Louise za nedostatečnou velikost vzorku při jeho studii břišního tyfu.

V reakci na práci Gavarreta, **Elisha Bartlett** (1804 – 1855), profesor medicíny na *University of Maryland* a Louiseův student, prohlásil, že Louis prokázal přínos numerické metody a Gavarret její skutečné principy rozvinul a demonstroval.

Britský statistik **William Augustus Guy** (1810 – 1885) v přednášce před *Royal College of Physicians* v roce 1860 řekl, že Gavarretův konfidenční interval může být aplikován jen v ojedinělých případech a výsledky obdržené z průměrování menšího počtu případů mohou být také obecně pokládány za přesné. V Německu, oftalmolog **Julius Hirschberg** (1843 – 1925), zabývající se počtem měření požadovaných Gavarretovým předpokladem pravděpodobnosti 212:1, upravil vzorec užitím nižšího standardu pro konfidenční, a to 11:1 neboli 91,6%.

3 William Augustus Guy

William Augustus Guy (1810 – 1885) působil jako lékař v *King's College Hospital* v Londýně a jako čestný tajemník Londýnské *Statistical Society*, byl také profesorem soudního lékařství. *Statistical Society* stále uděluje Guyovy medaile za přínos v použití statistiky. [15]



V roce 1860 publikoval v časopise *British Medical Journal* článek *The numerical method, and its application to the science and art of medicine* [16], ve kterém srovnává události závislé na lidské vůli s těmi nezávislymi, například narození, úmrtí, sňatky, nemoci, zločiny a další společenské jevy.

V úvodní části článku se odkazuje na jevy, které jako první objevil statistik M. Quetelet, a to, že se rok od roku vyskytují stejné nebo téměř stejné numerické výsledky počtu narozených, zemřelých, sňatků a zločinů. Došel k závěru, že pokud vezmeme tři soubory vztahující se k manželství v Anglii a Walesu, tj. počet manželství

- u 50 000 mužů a 50 000 žen žijících v letech 1839 až 1844 včetně,
- u 100 000 žen žijících v letech 1796 až 1836,
- u 100 000 žen vdaných do 21 let v letech 1841 až 1846,

nedělá procentní změna od extrému do extrému více než 10% a v jednom ze souborů je dokonce jen 4%. V případě sebevražd jsou tyto výsledky odlišné. Vezmou-li se sebevraždy v Londýně v letech 1846 – 1850 u žen a mužů, jsou změny místo v rozmezí 10% až 4% od 29% do 18%. V obou případech se však vyskytují podobné četnosti každý rok.

Říkal, že nejlépe zjistitelná a porovnatelná je podobnost čísel, jako v případě sebevražd. Nalézal podobnost nejen v počtech sebevražd rok co rok na stejný počet obyvatel a obě pohlaví, ale i velmi kuriózní jednotnost v nástrojích, které používají k jejich uskutečnění. Také došel k zajímavému závěru, že i když je smrt nedobrovolná a manželství dobrovolné je větší fluktuace v počtu úmrtí než v počtu sňatků.

Jako pojem průměrná nebo střední *fluktuace*, tedy stálé kolísání hodnot četností zkoumaného jevu kolem rovnovážné polohy [17], bral podíl získaný tak, že se průměrná

diference mezi roky podělí četností těchto rozdílů, a poté se sníží o procentuální podíl průměru všech let, většinou se uvádí v %. [18] Míra fluktuace se snižuje, když se množství dat zvyšuje. Například v Anglii a Walesu, s větším počtem dat, se fluktuace narození pohybuje kolem 2,01% a v Londýně, s menším počtem údajů, je 1,95%. Rozdíl je sice zanedbatelný, ale fluktuace je větší tam, kde jsou fakta početnější. Fluktuace manželství je 3,29% v Anglii a 3,75% v Londýně a u úmrtí je 5,57% v Anglii a 9,51% v Londýně. Nalezl jen jednu příčinu úmrtí z deseti hlavních, spalničky, u které je fluktuace větší v Anglii než v Londýně. Další příčiny shrnul v tabulce (Tab. 2).

Míra fluktuace	Londýn	Anglie
Spála	46	20
Černý kašel	32	18
Tyfus	20	10
Souchotiny	6	6
Bronchitida a astma	15	11
Rakovina	5	3
Mrtvice	6	3
Alkoholické delirium	12	5
Násilný čin, strádání, atd.	8	3

Tab. 2 – Srovnání fluktuace devíti nejčastějších příčin úmrtí v Anglii a Londýně

Dále porovnával události zcela nezávislé na lidské vůli s těmi závislými, aby zjistil, které vykazují větší jednotnost a stabilitu. Jako nezávislé na lidské vůli bral hlavně smrt způsobenou nemocí a jako závislé zločiny ve stejném počtu, stejné době a na stejné vymezeném prostoru a dospěl k faktům uvedeným v tabulce 3.

Uvedením všech těchto devíti srovnání v jedné tabulce lze porovnat míry fluktuace. V šesti dvojicích (1, 2, 4, 5, 6, 9), případy bez vlivu lidské vůle vykazují větší fluktuaci, než ty, které jsou ovlivněny vůlí, zatímco ve třech dvojicích (3, 7, 8) je tomu naopak.

Úmrtí na astma	fluktuační	16	1
Trestné činy proti osobám	-//-	14	
Náhlá úmrtí	-//-	18	2
Trestné činy proti majetku s násilím	-//-	13	
Úmrtí v důsledku onemocnění jater	-//-	5	3
Padělání a trestné činy proti měně	-//-	22	
Úmrtí v okresech západně od Londýna	-//-	14	4
Trestné činy proti majetku bez násilí	-//-	6	
Úmrtí v důsledku onemocnění dýchacích orgánů	-//-	11	5
Odsouzení a tresty	-//-	7	
Úmrtí ze všech příčin	-//-	16	6
Celkově propuštění nebo zadržení na kauci	-//-	3	
Úmrtí v severních okresech Londýna	-//-	5	7
Závazky	-//-	7	
Úmrtí na hydrocefalus	-//-	6	8
Zproštění obžaloby	-//-	9	
Úmrtí na infekční onemocnění kůže	-//-	17	9
Nebyl nalezen důkaz nebo nebyl stíhán	-//-	13	

Tab. 3 – Srovnání fluktuační událostí závislých a nezávislých na lidské vůli

Následující tabulka (tab. 4) bere pro srovnání případy vůbec lidskou vůlí neovlivnitelné, a to počasí.

Průměrná roční teplota vzduchu za patnáct let v desetinách stupňů	Fluktuační	2	1
Počet osvobozených rozsudkem	-//-	10	
Roční podzimní dešť – spád v desítkách centimetrů	-//-	29	2
Důkaz nebyl nalezen nebo nebyl stíhán	-//-	13	
Horizontální pohyb vzduchu v mílich	-//-	14	3
Osvobozující rozsudky	-//-	9	

Tab. 4 – Srovnání fluktuační událostí závislých na lidské vůli a počasí.

Jen první z těchto tří dvojic vykazuje větší míru fluktuace u události ovlivnitelné než u neovlivnitelné.

Dokázal také nalézt míru fluktuace pro většinu typů onemocnění, nejméně 3,5% u stabilních příčin úmrtí (onemocnění mozku a nervového systému) až do maximální výše 154% v případě nejméně stabilních jako je cholera. Nejvyšší míru mají epidemie a nakažlivé nemoci, ve středu jsou onemocnění dýchacích orgánů, téměř nejnižší pozice je obsazena násilnou smrtí a nejnižší míru mají degenerativní nemoci, jako jsou souchotiny nebo rakovina. I když je násilná smrt nejvíce ovlivněná příčina smrti, vykazuje vysokou stabilitu, z čehož vyplývá, že lidská vůle z velké části přispívá ke stabilitě ročních výkyvů. Při svých výpočtech došel k závěru, že pokud vezmeme zločiny provedené z vášně a ty uvážené, dostaneme, že ty s vášní kolísají mezi čísly 5,5% a 22% oproti uváženým s výsledky 3,25% až 12,5%, které vykazují větší stabilitu.

Ve svém článku došel k několika závěrům:

1. Numerické metody poskytují mnoho užitečných aplikací, kdykoliv můžeme znovu použít výsledky získané z nemalých souborů na podobně velké soubory faktů stejného řádu.
2. Průměrné výsledky, které jsme získali z velkého množství faktů, stejně jako extrémní hodnoty, jsou použitelné pro všechny účely srovnávání a uvažování, jako každé jiné zjištěné pravdy, bez ohledu na tvar rozdělení četností, který předpokládají.
3. Numerické metody mají v praxi velmi omezené použití u jednotlivce. Průměrné výsledky nelze bezpečně použít na jednotlivé případy. Extrémní výsledky jen zřídka vstupují do hry.
4. Numerické metody je třeba pochválit, přispívají k preciznosti, přesnosti a pravdivosti.
5. Průměrné výsledky získané z malé skupiny faktů mohou být použity s výhodou k testování a vyvrácení názorů neuváženě přijatých a unáhleně navržených, k vytvoření nové pravdy, když počty vykazují velkou uniformitu, nebo když se srovnává s podobně malými skupinami faktů, pokud se číselné výsledky výrazně liší. A konečně, aby stanovily pravděpodobnosti, které mají být následně potvrzeny nebo vyvráceny rozsáhlejší indukcí. [16]

Na závěr uvádí ukázkou bezvědomého použití numerické metody a logiky pozorování při léčbě střelných ran. Chirurgem francouzské armády Ambrose Pare našel zcela náhodou jinou léčbu ran se znaky otravy střelným prachem. Původní ošetření bylo velmi bolestivé a se vznikem velkých otoků. Do rány se lil horký olej získaný z černého bezu a melasy. Pare aplikoval, aniž by to měl v úmyslu, spíše proto, že byl donucen okolnostmi, směs žloutku, vajíčka, oleje z růží a terpentýnu. Po probdělé noci, kdy se obával smrti svých pacientů, zjistil, že rány ošetřené touto směsí jsou bez otoku a zanícení, i bolesti vymizely. Tímto došel k lepší léčbě na základě malého souboru pacientů oproti velkému souboru pacientů léčených původní metodou.

4 Statistická analýza versus laboratorní výzkum

Německý internista **Friedrich Martius** (1850 – 1923) oponoval snaze Louise a Gavarreta o začlenění statistiky do medicíny, protože byla podle něj nevhodná pro obor lékařství jako celek. Upřednostňoval laboratorní experimenty před sběrem numerických údajů.

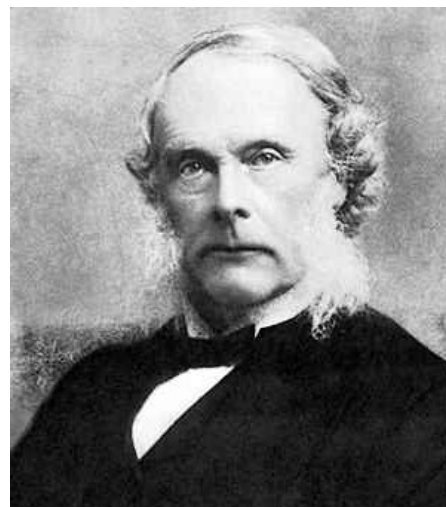
Louisovo tvrzení, že lékař by se měl stát v první řadě vědcem, bylo po jeho odchodu z lékařské scény v padesátých letech 19. století mnoha lékaři odmítáno. Sice přiznávali, že sběr numerických výsledků může být užitečný, ale tyto výsledky by v žádném případě neměly být směrodatné. **Friedrich Oesterlen** (1812 – 1877) hlásal, že vědecké výsledky se mají získávat na základě znalostí, nikoli jen díky objevení korelace, tedy vzájemnému vztahu mezi dvěma veličinami.

August Comte (1798 – 1857), francouzský matematik a zakladatel pozitivizmu, nepodporoval teorii Louise, že empiričnost má v lékařství velké využití. **Claude Bernard** (1813 – 1878) souhlasil s Louisovým pohledem na medicínu jako vědu, ale byl spíše laboratorně zaměřen. Dle něj dosáhneme objektivního vědeckého závěru pouze experimentálním pozorováním každého pacienta.

Jiní významní lékaři té doby, jako němec **Carl Wunderlich** (1815-1877) spojovali obě teorie, Louisovu a Bernardovu, dohromady. Shromažďovali velké množství kvantifikovatelných fyziologických dat a analyzovali je numerickými metodami. Bohužel, ani tato filozofie nebyla přijata a mnoho lékařů i nadále upřednostňovalo soustředění se na individuálního pacienta.

5 Joseph Lister a jeho antiseptická léčba

Joseph Lister (1827-1912), anglický lékař a jeden z největších chirurgů historie, se proslavil zavedením antiseptických opatření a přísné čistoty při operačních zákrocích, čímž zachránil miliony lidí dříve umírajících na pooperační hnisání. V roce 1867 vydal své nevýznamnější dílo *On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery*. [19] Opíral se hlavně o poznatky **Louise Pasteura** (1822-1895) v oblasti bakteriální teorie nález. Působil na *University of Edinburgh*, kde si vedl podrobnou statistiku případů. Zjistil, že před zavedením antiseptické léčby byla úmrtnost 45,7% a po jejím zavedení jen 15%, což byl velký úspěch a právě tento statistický výsledek byl ukázkou účinnosti nové antiseptické metody. Později analyzoval i své údaje z let 1871 -1877 a vypočítal úmrtnost pouze 5,1% z celkem 725 velkých operací. [20]



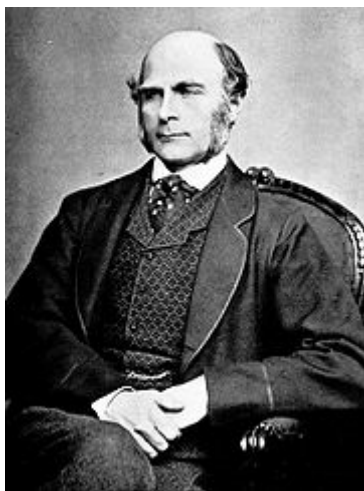
Jako antiseptikum používal kyselinu karbolovou, ve které namáčel obvazy, myl si v ní ruce i veškeré chirurgické nástroje a rozprašoval ji i na operačním sále. Zprvu této metodě věřilo velmi málo lékařů, ale postupně začali tato opatření praktikovat také. Lister objížděl nemocnice po celé Evropě a radil jak nejlépe dodržovat antiseptické zásady. Byl velmi potěšen výsledky chirurgických oddělení (kde bývaly dříve smrtelné i banální amputace prstu a zlomeniny), které ukazovaly, že se počet úmrtí na nemocniční gangrénu, hnisání a infekce razantně snížil, někde dokonce tyto komplikace zcela vymizely. [21]

V Německu byla tato metoda jako první používána v *Allgemeines Krankenhaus* v Mnichově, kde se nemocniční gangréna vyskytovala až v ohromujících 80% všech léčených zranění. Během roku od zavedení antiseptické léčby profesorem Nussbaumem, Listerovým následovníkem a chirurgem, se nevyskytl ani jediný případ sněti a oddělení, dříve přeplněná pacienty, zela prázdnotou. Pacienti se zotavovali rychleji a mohli mnohem dříve odcházet domů. Profesor Thiersch z Lipska se zasloužil o zavedení antiseptické léčby v celém Německu. Měl na starost tři sta lůžek a za dvanáct měsíců se u něj vyskytl pouze jeden případ pyémie, neboli zánětu jako reakce organismu na škodlivé látky. S podobnými výsledky se setkal i v dalších velkých nemocnicích po celém Německu.

Lister za svůj přínos medicíně obdržel mnoho ocenění a poct.

6 Počátek moderní statistiky

Zakladatelé *Statistical Society* v Londýně v roce 1834, Richard Jones (ekonom), Charles Babbage (vynálezce a strojní inženýr, který přišel první s nápadem sestavit programovatelný počítač) [22], Adolphe Quetelet, Wiliam Whewel a Thomas Maltus, zvolili hlavním směrem statistiky sběr dat. [23] Koncem 19. století začali vědci shromažďovat velké množství biologických dat, která byla velmi variabilní, a konkrétní výsledek měl mnoho příčinných faktorů. Část teorie pravděpodobnosti, která již existovala, byla pouze matematikou a empirickou sociální vědou a vědci nedovedli tuto teorii



aplikovat na získané údaje. Teprve Francis Galton a Karl Pearson ji transformovali na matematickou aplikovanou vědu. **Sir Francis Galton** (1822 – 1911) byl anglický psycholog, antropolog, statistik a geograf. Pracoval na metodách statistického zpracování výsledků pozorování, především korelací mezi proměnnými. [24]

Ovlivněn svým bratrancem Charlesem Darwinem, se začal zabývat dědičností a eugenikou, které dal i název. Zavedl používání dotazníků a průzkumů pro sběr dat o populaci. [25] Zájem o eugeniku jej vedl ke korelačním metodám. Aplikoval Gaussův zákon chyb na inteligenci člověka, zajímala ho distribuce a odchylky od průměru.



Karl Pearson (1857-1936), Galtonův žák, anglický matematik, zakladatel moderní statistiky a biostatistiky. Na *University College v Londýně* otevřel první katedru statistiky. [26] Viděl základ vědy v klasifikaci a popisu faktů. V roce 1892 začal spolupracovat s biology Weldonem a Chamrem a vyvinul metodiku pro zkoumání života. Zastával teorii téměř univerzálního použití statistických metod v biologii, kdy analýzou statistických údajů mohou být zodpovězeny otázky týkající se života rostlin, zvířat a lidí. Jeho články byly dlouhou dobu odmítány, a tak, aby měl své práce kde publikovat, založil v roce 1901 spolu s Galtonem a Weldonem časopis *Biometrika*. Zde vydávali své články o vývoji statistických metod. Některé Pearsonovy metody se používají dodnes. Mezi jeho

nejznámější teorie patří korelační metody, chí-kvadrát test dobré shody, základy statistického testování hypotéz a statistické rozhodovací situace.

Korelace znamená vzájemný vztah mezi dvěma veličinami. Pokud mezi dvěma veličinami nalezneme korelaci, budou na sobě pravděpodobně záviset, ale nemůžeme určit, která z nich je příčinou, a která důsledkem. Závislost je třeba vyčíslit, k tomu slouží korelační koeficient. Teoretická hodnota Pearsonova korelačního koeficientu je definována vztahem

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sqrt{\text{var}(X) \cdot \text{var}(Y)}},$$

kde

$$\text{cov}(X,Y) = E(XY) - E(X)E(Y)$$

je kovariance náhodných veličin X , Y a

$$\text{var}(X) = E(X^2) - [E(X)]^2$$

je variance náhodné veličiny X a

$$\text{var}(Y) = E(Y^2) - [E(Y)]^2$$

je variance náhodné veličiny Y . Symbol $E(X)$ označuje střední hodnotu náhodné veličiny X , tj.

$$E(X) = \int_{\mathbb{R}} x dF(x),$$

kde F je distribuční funkce náhodné veličiny X definovaná jako $F_X(x) = P(X \leq x)$, $x \in \mathbb{R}_1$.

Korelační koeficient nabývá hodnot z intervalu $(-1, 1)$. Hodnota korelačního koeficientu -1 značí zcela nepřímou závislost, tedy čím více se zvětší hodnoty veličiny X , tím více se zmenší hodnoty ve skupině Y . Hodnota korelačního koeficientu $+1$ značí zcela přímou závislost. Pokud mezi znaky není žádná lineární závislost, je korelační koeficient roven 0 . Korelační koeficient vyjadřuje pouze lineární závislost. V případě jiné než lineární závislosti může být korelační koeficient velmi blízký nule, přestože mezi znaky existuje funkční závislost. V praxi počítáme odhad korelačního koeficientu na základě výběru dat z populace, tj. pro dvojice náhodných veličin $(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)$, které tvoří náhodný výběr

z nějakého dvourozměrného rozdělení, prostřednictvím tzv. výběrového korelačního koeficientu

$$r_{X,Y} = \frac{S_{XY}}{\sqrt{S_X^2 S_Y^2}},$$

kde

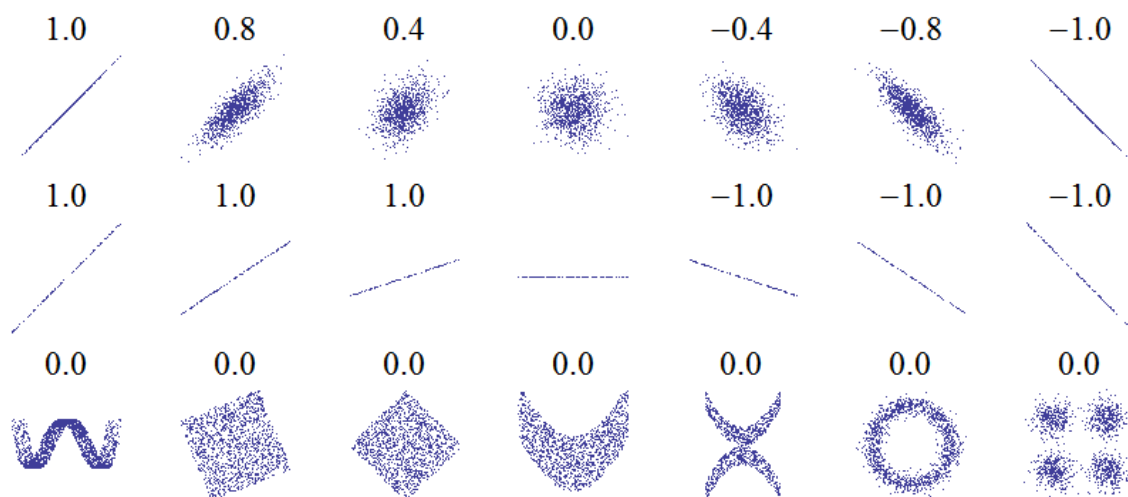
$$S_{XY} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{n}$$

je výběrová kovariance a

$$S_X^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2,$$

$$S_Y^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2$$

je výběrový rozptyl X a výběrový rozptyl Y. [7]



Obr. 1 – Grafy závislosti mezi soubory X, Y a příslušný korelační koeficient. [51]

Pokud bychom chtěli otestovat, zda náhodný výběr pochází např. z normovaného normálního rozdělení, mohli bychom použít další z prací Pearsona, a to tzv. χ^2 test dobré shody, ve kterém obecně porovnáváme empirické (pozorované) četnosti, náhodné veličiny X_1, \dots, X_k , s očekávanými četnostmi. Očekávané četnosti jsou střední hodnoty těchto

náhodných veličin np_1^0, \dots, np_k^0 , kde n je celkový počet pozorování a p_i jsou pravděpodobnosti, že nějaký znak (náhodná veličina) nabude právě i -té hodnoty (kategorie). Příkladem může být hod kostkou. V případě ideální kostky padne každá hodnota s pravděpodobností $1/6$, tj. $p_i^0 = 1/6$ pro $i = 1, 2, \dots, 6$. Pokud házíme kostkou opakovaně n -krát, jsou očekávané četnosti pro každou kategorii (bodovou hodnotu na kostce) rovny číslu $np_i^0 = n/6$ a zaznamenané počty, kolikrát padne každá z bodových hodnot, reprezentují empirické četnosti X_1, \dots, X_6 . Obecně se jedná o k kategorií, pro případ s kostkou $k=6$. Jako testové kritérium se používá statistika

$$Z = \sum_{j=1}^k \frac{(X_j - np_j^0)^2}{np_j^0},$$

kteřá má asymptoticky rozdělení χ^2 s $k-1$ stupni volnosti. Musí být splněna podmínka $np_j^0 \geq 5, \forall j = 1, \dots, k$. Nulovou hypotézu, tj. např. ideálnost hrací kostky, zamítneme na hladině významnosti α (číslo, které určuje pravděpodobnost, že zamítneme nulovou hypotézu, i když ve skutečnosti platí, $\alpha \in (0,1)$) při velkých hodnotách statistiky Z , tedy když $Z \geq \chi_{k-1, 1-\alpha}^2$. [34] α -kvantil náhodné veličiny X je hodnota $x_\alpha \in \mathbb{R}$, pro kterou platí

$$P(X \leq x_\alpha) \geq \alpha.$$

Pomocí tohoto testu lze například ověřovat, zda nějaká choroba vykazuje znaky mendelovské dědičnosti.

Pearsonovy teorie neměly velký úspěch, matematici opovrhovali snahou rozvíjet statistické metody pro biologii a medicínu a biologové si mysleli, že se matematici nemají vměšovat do takových věcí jako je biologie. Pearson se pokusil svými statistickými metodami o propojení statistiky s medicínou. Klinici si mysleli, že statistika nerozvíjí informace získané zkušeností a ti, co obhajovali existenci klinické vědy, zakládající diagnózu na fyziologii a bakteriologii, brali sice statistiku jako nástroj k získání objektivního pozorování, ale nepovažovali ji za vědecký důkaz.



Walter Frank Raphael Weldon (1860 – 1906) anglický biolog a spoluzakladatel biometrie, se zajímal hlavně o mořskou biologii. Používal statistické metody vyvinuté Galtonem a spolupracoval s Pearsonem. Během jejich spolupráce položil Pearson základy moderní statistiky. Tvrdil, že Darwinovy hypotézy jsou čistě statistické a jedině statistickými metodami se dají tyto hypotézy dokázat. [27]

7 Počátky lékařské statistiky

Major Greenwood (1880 - 1949), anglický epidemiolog a statistik, jako první reagoval na Pearsonovu naléhavou potřebu ocenit důležitost nových statistických metod. Stal se Pearsonovým studentem i přes varování, že biostatistikou není lehké se uživit, a vsadil svou kariéru na použití matematicko-statistických metod na medicínské problémy. Se sirem **Almrothem Wrightem** (1861 – 1947) studoval účinnost vakcinační terapie a míry zvané *opsoninová aktivita*, což je poměr počtu bakterií pohlčených fagocyty (bílé krvinky schopné ničit bakterie [28]) v krevním séru infikovaného jedince k počtu pohlčených v normálním krevním séru. [29] Greenwood zde zavedl rozdíl mezi funkčními chybami, vyplývajícími z techniky měření, a matematickými chybami, vznikajícími jako důsledek výběru z populace.

Ve svém článku *A Statistical View Of The Opsonic Index* [30] z roku 1909 se pokoušel vysvětlit přesnost stanovení opsoninové aktivity u tuberkulózy na základě metod velmi málo používaných v patologických laboratořích. Potýkal se se dvěma problémy. Obsah opsoninů (látek usnadňujících fagocytózu [31]) v normálním séru je variabilní a opsoninová aktivita není přesným měřítkem obsahu opsoninů v séru. Tato tvrzení se navzájem vylučovala. Snažil se vyvrátit jedno pomocí druhého. Základem všeho bylo určit věrohodnost střední fagocytární aktivity určené z malého množství buněk.

Při analýze dat pocházejících od zkušeného pozorovatele pozorujeme určitou míru nejistoty (variability), přičemž nemůžeme určit, kolik této nejistoty závisí na dovednostech daného pracovníka a kolik na přirozené biologické variabilitě. Pokud ale pracovník používá nejlepší techniku analýzy, můžeme říci, že jeho práce vytváří jen minimum těchto chyb. Úplné ošetření problému chyb poskytl Laplace, jehož práce byla rozpracována Poissonem a dokončena Gaussem. Nejpravděpodobnější hypotézu považovali za pravdu, ale žádali dodržení několika předpokladů: variabilita (nejistota) je způsobena velkým množstvím skupin případů, tyto skupiny jsou na sobě nezávislé a v každé skupině se vyskytuje jen malé množství této variability. Tyto úvahy byly základem vytvoření normální křivky chyb – Gaussovy křivky. Greenwood říkal, že tyto základní axiomy normálního zákona chyb jsou pouze pracovní hypotézou, kterou je ještě nutno testovat a pokud nalezneme soubor, který není touto křivkou dostatečně popsán, jde o případ variability nepozorovatelné ve čtyřech rozích Gauss-Laplaceových postulátů.

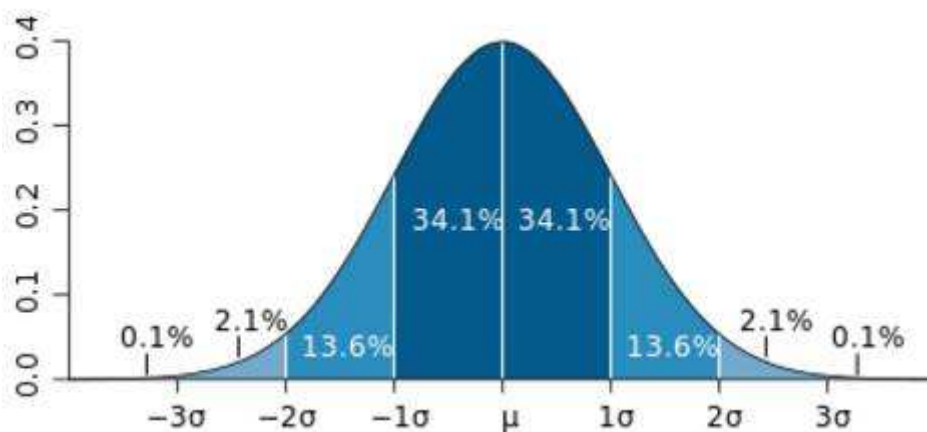
Mnoho variací bylo ale normální křivkou velmi dobře popsáno a případy, které jí nemohly být popsány, byly často velice dobře analyzovány pomocí normálních složek. Tyto experimentální výsledky byly nakonec přijaty jako dogma a vědci, kteří o nich pochybovali, neuspěli.

Normální rozdělení s parametry μ a σ^2 ($\sigma^2 > 0$) má náhodná veličina X , která má hustotu

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}.$$

Značí se $X \sim N(\mu, \sigma^2)$.

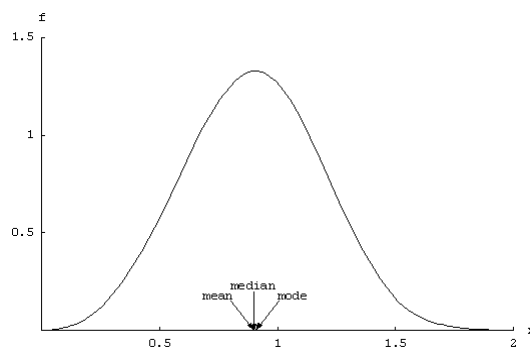
Střední hodnota normálního rozdělení je $E(X) = \mu$ a rozptyl $\text{var}(X) = \sigma^2$. [7]



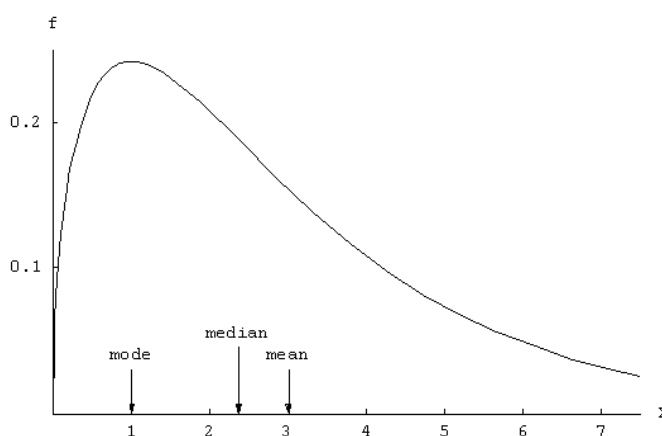
Obr. 2 – Hustota normálního rozdělení (Gaussova křivka). [52]

Při analýze opsoninové aktivity u tuberkulózy se vycházelo většinou ze souboru 1 000 buněk a používaly se obvyklé statistické metody. Zjistilo se, že distribuce těchto souborů jsou asymetrické, čímž se staly Gauss-Laplaceovy postuláty nepoužitelné na experimenty s fagocytózou. Wright poskytl vysvětlení tohoto jevu: v séru nemají všechny fagocyty stejnou možnost nalézt bakterie a jiné mají v dosahu tolik bakterií, že je nejsou schopny pohltnout. V důsledku zjistili, že pozitivní a negativní odchylky nejsou stejně časté. Tuto asymetrii se nepodařilo experimentálně odstranit ani emulzemi s maximální hustotou. Také se postupně dospělo k závěru, že modus fagocytární distribuce je mnohem spolehlivější než průměr, protože při zkreslení, které způsobuje počet fagocytů, může

znalost průměru vést k neúplné představě o obecných znacích fagocytózy. Modus náhodné veličiny je hodnota, která se v daném statistickém souboru vyskytuje nejčastěji. Pro zcela symetrická rozdělení platí, že se modus a aritmetický průměr rovnají.



Obr. 3 – Vztah aritmetického průměru a modu u symetrického rozdělení. [53]



Obr. 4 - Vztah aritmetického průměru a modu u asymetrického rozdělení. [53]

Na tento Greenwoodův článek reagovalo mnoho vědců. **William Boog Leishman**



(1865 – 1925), který sám měl zkušenosti s opsoninovou aktivitou, hledal neúčinnější vakcínu na léčbu břišního tyfu. Opsoninovým testem našel očkovací látku, jejíž statistické výsledky ukazovaly větší ochranu před tyfem. Tím se mu podařilo prokázat důležitost opsoninové aktivity. Potvrdil i význam důkladného promíchání séra, kterým se docílí stavu, kdy mají všechny buňky stejnou možnost fagocytózy.

V roce 1903 *Lister Institute for Preventive Medicine* vytvořil první oddělení medicíny a Greenwood se stal jeho vedoucím. Toto oddělení se zabývalo epidemiologií a patologií na rozdíl od Pearsonova, které se zabývalo spíše dědičností, eugenikou a matematickou statistikou. V roce 1920 opustil Greenwood tento ústav kvůli pozici na ministerstvu zdravotnictví, díky které měl větší možnost prosazovat vliv statistických metod.



Raymond Pearl (1879 – 1940), Greenwoodův americký protějšek, studoval v Anglii u Pearsona. V roce 1918 se stal profesorem biometrie a vitální statistiky na *The Johns Hopkins University* a na *School of Hygiene and Public Health*. Je považován za jednoho ze zakladatelů biogerontologie, vědy studující biologické, sociální a psychologické aspekty stárnutí. Tvrdil, že pití alkoholu s mírou je prospěšné pro lidské zdraví a naopak, že kouření tabáku je vysoce zdraví škodlivé. [32]

Počátkem roku 1920 mnoho statistiků, včetně Greenwooda, obhajovalo použití statistických metod v medicíně. Podle nich má statistika velký význam a měla by být zahrnuta do pre-medicínského vzdělávání. Pearl o rok později napsal v článku pro *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, že kvantitativní data generovaná moderní nemocnicí mají být analyzována statistickými experty. Statistika používaná v medicíně by mohla zajistit vědecké odůvodnění lékařského výzkumu.

8 Randomizace v pokusech

Sir Ronald A. Fisher (1890 – 1962) anglický statistik, biolog, eugenik a genetik [33], je spolu s Pearsonem považován za zakladatele moderní statistiky. Už jako velmi mladý publikoval statistický článek, ve kterém představil metodu maximální věrohodnosti na určování bodových odhadů. Tato metoda je i dnes velmi používaná k nalezení odhadů parametrů hustot pravděpodobnostních rozdělení. Také odvodil přesné výběrové rozdělení Pearsonova korelačního koeficientu. Ve svých knihách *Statistical Methods for Research Workers* a *The Design of Experiments* shrnul statistické metody pro návrh a analýzu experimentů. Jako nejdůležitější považoval nutnost replikace, nutnost randomizace a redukci chyby pomocí vhodné organizace experimentu.



Fischer doporučoval randomizovat experimenty tak, abychom mohly vysvětlit varianci dat statistickou analýzou a eliminovat vychýlení (bias, systematickou odchylku) ve stanovení léčby. Tvrdil, že pokud chceme dojít ke smysluplným závěrům, musíme zapojit statistiky do návrhu experimentů, protože statistická analýza a návrh experimentu jsou pouze dvě části jednoho celku. Fischer navrhl mnoho nových statistických metod, díky kterým vzniklo moderní klinické hodnocení. Známa je jeho analýza rozptylu (ANOVA), Fisherova-Kolmogorova rovnice, F-rozdělení nebo propagace termínu nulová hypotéza. [33]

Použití analýzy rozptylu Fischer poprvé zveřejnil v roce 1918 v knize *Statistical Methods for Research Workers*. Jedná se o zobecnění t-testu, který je pro porovnání více jak dvou středních hodnot nepoužitelný. Dvouvýběrový t-test nemůže zaručit pravděpodobnost chyby 1. druhu nejvýše α v případě, kdy bychom tímto testem porovnávali dvojice středních hodnot pro více než dva výběry - museli bychom provést $k(k-1)/2$ porovnání, každé s pravděpodobností chyby prvního druhu α . Chyba 1. druhu znamená, že nulová hypotéza je správná, ale my ji přesto zamítneme. Máme $k > 2$ nezávislých náhodných výběrů z normálního rozdělení se stejným rozptylem, $Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{ni} \sim N(\mu_i, \sigma^2)$ a na hladině α testujeme analýzou rozptylu nulovou hypotézu, že se

všechny střední hodnoty rovnají, oproti alternativní hypotéze, že se liší. Pokud se jako odhad střední hodnoty μ_i v i -tém výběru bere průměr

$$\bar{Y}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}}{n_i},$$

potom se reziduální součet čtverců vypočte

$$S_e = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2.$$

Jako odhad společné střední hodnoty, kterou mají všechny výběry stejnou, bereme

$$\bar{Y}_{..} = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}}{n}$$

a celkovým součtem čtverců je

$$S_T = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2.$$

Skupinový součet čtverců se vypočte jako

$$S_A = S_T - S_e.$$

Pomocí statistiky

$$F_A = \frac{\frac{S_T - S_e}{k-1}}{\frac{S_e}{n-k}} = \frac{S_A}{S_e} \frac{n-k}{k-1} \sim F_{k-1, n-k}(1-\alpha)$$

ověřujeme platnost hypotézy. Hypotézu H_0 zamítneme na hladině α , když

$$F_A \geq F_{k-1, n-k}(1-\alpha).$$

Výpočty se zapisují do tabulky

Zdroj variability	Součet čtverců	Stupně volnosti	Podíl	F_A	P
skupiny	S_A	$f_A = k - 1$	S_A/f_A	$\frac{S_A/f_A}{S_e/f_e}$	P ($F_{k-1, n-k} \geq F_A$)
reziduální	S_e	$f_e = n - k$	S_e/f_e		
celkový	S_T	$f_T = n - 1$			

S_e je reziduální součet čtverců, který charakterizuje variabilitu uvnitř jednotlivých náhodných výběrů, S_T je celkový součet čtverců charakterizující variabilitu jednotlivých pozorování kolem celkového průměru a S_A charakterizuje variabilitu mezi jednotlivými náhodnými výběry. [34]

Máme-li dvě nezávislé náhodné veličiny X_1, X_2 , které mají chí-kvadrát rozdělení $X_i \sim \chi^2_{n_i}, i=1, 2$, pak má náhodná veličina

$$Y = \frac{\frac{X_1}{n_1}}{\frac{X_2}{n_2}}$$

Fisherovo rozdělení, neboli F-rozdělení o (n_1, n_2) stupních volnosti s hustotou

$$g(y) = \begin{cases} \frac{\Gamma\left(\frac{n_1+n_2}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{n_1}{2}\right)\Gamma\left(\frac{n_2}{2}\right)} \left(\frac{n_1}{n_2}\right)^{\frac{n_1}{2}} y^{\frac{n_1}{2}-1} \left(1 + \frac{n_1}{n_2}y\right)^{-\frac{(n_1+n_2)}{2}}, & y > 0 \\ 0, & y \leq 0. \end{cases}$$

Značíme $X \sim F_{n_1, n_2}$. [7]

Sir **Austin Bradford Hill** (1897 – 1991), anglický statistik a epidemiolog, propagoval randomizaci klinických studií a jako první prokázal závislost mezi kouřením a rakovinou plic. [35] Studoval u Pearsona a pracoval pod vedením Greenwooda. V roce 1937 napsal do časopisu *The Lancet* sérii článků o správném užití statistiky v medicíně. Těmito články reagoval na nezbytnost vysvětlení statistických metod lékařům. Později byly vydané jako *Principles of Medical Statistics*. Tato učebnice byla velice úspěšná. [36]



9 První randomizace kontrolovaných klinických studií

V roce 1946 *The British Medical Research Council* spustil první klinický randomizovaný pokus zaměřený na užití streptomycinu v léčbě plicní tuberkulózy. Celý experiment byl plánován a řízen *Tuberculosis Trials Committee*. Pacienti zapojení do studie byli shromažďováni v několika centrech po celé Anglii. Lékaři z těchto center se pravidelně setkávali kvůli prodiskutování postupů a byla stanovena tříčlenná komise pro konečnou analýzu radičních nálezů. V roce 1948 vydal *British Medical Research Council* článek *Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis*, ve kterém shrnuli použité postupy a dosažené výsledky. [37]

9.1 Plán a klinické hodnocení

- Účastníci studie – do studie byli zařazováni jen pacienti s velmi podobným typem onemocnění. Průběh tuberkulózy je jinak velmi variabilní a nepředvídatelný. Typ tuberkulózy byl přesně definován jako akutní progresivní oboustranná plicní tuberkulóza nedávného původu, prokázána bakteriologicky, nevhodná pro jiný typ léčby, věková skupina 15 - 25 (později rozšířena až do 30).
- Nábor pacientů – nemocnice zapojené do pokusu pokrývaly oblasti s téměř šesti miliony osob. Lékaři mohli do studie přihlašovat pacienty odpovídající zadaným kritériím, což dále posuzovala porota výboru. Pokud byl pacient shledán za vhodného, byl i přes jinak velkou čekací dobu okamžitě přijat do streptomycinového centra. Od září 1947 bylo do studie přijato 109 pacientů, dva zemřeli během kontrolního týdne a byli ze studie vyřazeni. Ze zbývajících 107 pacientů, bylo 55 přiděleno do skupiny léčené streptomycinem (S případ) a 52 v kontrolní skupině bylo léčeno jen odpočinkem na lůžku (C případ).
- Kontrolní systém – rozřazení do skupin proběhlo pomocí statistických řad výběrových čísel sestavených profesorem Bradfordem Hillem pro každé pohlaví v každém centru, poté zapečetěno do obálek s čísly a názvy nemocnic. Do které skupiny pacient spadá, nevěděl žádný z koordinátorů nebo vyšetřovatelů. Taková studie se nazývá *slepý pokus* nebo také *blank experiment* a nevědomost (zaslepení) slouží k tomu, aby zúčastněné osoby, ať už jako hodnotitelé nebo

pacienti, nemohly žádným způsobem ovlivnit dosažené výsledky. Existují tři typy slepého pokusu:

- jednoduchý – osoba hodnotící léčbu neví, zda pacient patřil do skupiny léčené testovaným medikamentem nebo do kontrolní skupiny,
 - dvojitě slepý – charakter léčby nezná ani pacient ani hodnotící osoba,
 - trojitě slepý – u tohoto navíc statistické vyhodnocení provádí osoba, která neví, které skupině byla která léčba poskytnuta. [38]
- Pozorování během léčby - Každý pacient měl zůstat v centru po dobu šesti měsíců a výsledky byly hodnoceny po uplynutí této doby. Kromě běžných záznamů byla veškerá pozorování vedena na speciálních formulářích určených pro tuto studii včetně údajů o historii, kritériích přijetí, zkouškách při přijetí, měsíčních rutinních vyšetřeních včetně hodnocení pokroku od posledního vyšetření, pozorování reakcí, teploty a konečného záznamu patologického vyšetření. Patologický podvýbor stanovil pracovní postupy a pravidelnou kontrolu testů citlivosti na bacily tuberkulózy a úroveň streptomycinu v krvi.
 - Analýza výsledků – byla prováděna na základě pravidelných měsíčních zpráv, informací z tiskopisu a na základě RTG snímků nezávisle dvěma radiology a klinikem, kteří nevěděli, zda se jedná o S nebo C případ. Ve sporných případech se na závěrečném zasedání na výsledcích dohodli. Nejdůležitější byla změna v radiačním obrazu, ale posuzovala se i celková změna zdravotního stavu, teploty, hmotnosti, sedimentace (rychlost klesání erytrocytů, u zdravého člověka stálá hodnota 2-8mm za první hodinu) a bakteriální obsah sputa.

9.2 Stav při přijetí a léčba

Každý pacient byl v centru pozorován nejméně jeden týden před léčbou. Data v tabulce 5 udávají stav při přijetí.

Všem pacientům byl Streptomycin podáván intramuskulárně (injekčně do svalu) ve čtyřech dávkách po šesti hodinách, celkem 2g denně. Doba podávání streptomycinu byla na doporučení amerických pozorovatelů zkrácena pouze na 4 měsíce, ale pozorování pokračovalo do konce šestého měsíce.

Obecný stav	S sk.	C sk.	Max. večerní tepl. v prvním týdnu *	S sk.	C sk.	Sedimentační rychlost	S sk.	C sk.
Dobry	8	8	98-98,9°F. (36,7-37,15 °C)	3	4	0-10	0	0
Příznivý	17	20	99-99,9°F. (37,2-37,75 °C)	13	12	11-20	3	2
Špatný	30	24	100-100,9 °F (37,8-38,25 °C)	15	17	21-50	16	20
			101°F. (38,3°C)+	24	19	51+	36	29
Celkem	55	52	Celkem	55	52	Celkem	55	51**

* Teplota ústí u všech až na šest případů. ** Vyšetření se neprovedlo v jednom případě.

Tab. 5 – Stav pacientů při přijetí do streptomycinového centra.

9.3 Výsledky po šesti měsících

Čtyři S pacienti a čtrnáct C pacientů zemřelo během studie. Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný a pravděpodobnost náhody byla méně než jedna ze sta.

RTG snímky: V S skupině se 51% pacientů významně zlepšilo, oproti 8% ze skupiny C. Odborníci hodnotící výsledky studie, označili tento rozdíl jako nenáhodný a pravděpodobnost dosažení tohoto výsledku jako méně než jedna ku milionu. Výsledky mužů a žen byly velmi podobné a nejsou statisticky významné. V 18% ve skupině S a 25% ve skupině C došlo k mírnému zlepšení. Bez změny zůstalo 4% S případů a 6% C případů. K mírnému či značnému zhoršení došlo ve 20% S případů a 34% C případů.

Teplota: v porovnání s teplotami při přijetí vykazuje skupina S zřetelnější zlepšení. V obou skupinách došlo k nejvíce úmrtím u pacientů přijatých s horečkou ale ve skupině S pouze u pacientů s teplotami 38,3°C a více. Pouze u sedmi z 36 C pacientů s teplotou nad 37,8°C došlo k zlepšení oproti 26 z 39 S pacientů. Osm z 24 S pacientů s teplotami 38,3°C a více vykazovalo výrazné zlepšení a žádný z 19 C pacientů. U méně horečnatých a afebrilních (bez horečky) pacientů byl jen malý rozdíl ve výsledcích, ale S skupina dosahovala vyšších čísel.

Sedimentační rychlost: 68% z prvních tří skupin S pacientů se zlepšilo oproti 41% C pacientů. U nejhorsích případů se sedimentací nad 50 došlo ke zlepšení u 50% S pacientů a 24% C pacientů.

Bakteriální obsah sputa: byl testován v pravidelných měsíčních intervalech přímým stěrem a na kultury. Jako velmi pozitivní byl brán výsledek s jedním nebo více bacilem na 1 / 12 (0.2 cm) pole, jako slabě pozitivní s méně než jedním rychle kyselým bacilem na pole. Již po třech měsících léčby byli viditelné výraznější účinky streptomycinu na bacily tuberkulózy a také rozdíly mezi skupinami byly významné. Jen jeden C případ a 10 S případů bylo negativních ve všech testech na bacily tuberkulózy. Na konci léčby již nejsou rozdíly tak výrazné. Dva C případy a osm S případů se stalo ve všech testech negativních.

Citlivost na streptomycin: testovány byly kmeny z 52 případů při přijetí a v průběhu léčby. U všech izolovaných kmenů byla citlivost na streptomycin před léčbou stejná jako u standardního kmene H37Rv. Ve většině případů se rezistence projevila po různě dlouhé době léčby (několik dní až měsíců). Obecně platilo, že v obou skupinách bylo možné vidět zhoršení tam, kde se rezistence zvyšovala. Tento trend je vyšší u pacientů těžce nemocných při přijetí. Samozřejmě nejlepší výsledky byli v případech s téměř žádnou nebo žádnou rezistencí vůči lékům.

U několika pacientů se projevovala i mírná toxicita streptomycinu. Mezi nejčastější důsledky patřily závratě vyvolané poškozením vestibulárního aparátu (orgán zajišťující rovnováhu hlavy a těla v prostoru [39]) objevující se u 36 z 55 pacientů, také se stávalo, že pacienti viděli rozmazaně. Tato porucha byla pravidelně kontrolována ve všech střediscích, ale i tak bylo několik pacientů propuštěno, i když jejich chůze nebyla nejlepší. Mezi další nežádoucí účinky patřila nevolnost, zvracení, zvýšená hladina krevní močoviny, vyrážka a jiné, všechny se zanedlouho ztratily, ještě před ukončením léčby. Toxické účinky, které by vyžadovaly ukončení léčby, nebyly pozorovány v žádném případě.

9.4 Hlavní cíle

Cílem této studie bylo určit, zda má streptomycin vliv na léčbu plicní tuberkulózy nebo ne. Nezkoumalo se dávkování, typ tuberkulózy ani doba léčby. Tyto účinky streptomycinu byly prokázány - 51% pacientů léčených streptomycinem vykazovalo výrazné radiologické zlepšení oproti 8% z kontrolní skupiny. Právě přítomnost kontrolní skupiny účinky streptomycinu plně prokázala. Samozřejmě i v kontrolní skupině docházelo k výrazným zlepšením, 12 pacientů přibralo více než 6 kg na hmotnosti, 13 ze 47 febrilních pacientů bylo na konci šesti měsíců zcela bez teplot. Největší změny nastaly u případů s dobrým stavem při vstupu, u těchto případů nelze ani prokázat účinnost streptomycinu, protože se zlepšovali i v kontrolní skupině.

9.5 Důsledky

Tato studie stanovila trend pro budoucí klinické pokusy, kde se kombinoval jak pohled lékařů, tak statistický návrh profesionálních statistiků. Stoupenci těchto studií tvrdí, že umožňují lékařům vybrat správnou léčbu a zabraňují nepřiměřenému nadšení z nové léčby. **L. J. Witts**, profesor klinické medicíny v Oxfordu, vzkázal kritikům věřícím v jedinečnost pacienta i lékaře, že nikdo není až tak jedinečný. Připustil existenci konfliktu spolehlivosti mezi hledáním pravdy a léčbou jednotlivce, ale upozorňoval i na rozdíl mezi výukou budoucích lékařů a léčbou pacienta. Další profesor medicíny z Oxfordu, **sir Georgie Pickering**, velmi chválil randomizované kontrolované studie jako cestu, jak se zbavit náhody při získávání klinické zkušenosti.

Amerika byla v těchto pokusech chronologicky až za Británií, ale nezaostávala. V roce 1954 provedli v USA jeden z nejdražších a největších experimentů v dějinách lidstva - studii ke zhodnocení účinnosti vakcíny Salk. Tato vakcína měla sloužit jako prevence ochrnutí nebo smrti na dětskou obrnu. Vyvinul ji **Jonas Edward Salk** (1914 – 1995), americký vědec a virolog. Této studii se zúčastnilo 20 000 lékařů a hygieniků, 64 000 zaměstnanců škol a 220 000 dobrovolníků.



Očkovací látka byla aplikována více než 1 800 000 dětem školního věku [40] a přímé náklady činily více než 5 milionů dolarů. Původně existovali odpůrci randomizace, ale nakonec byla asi čtvrtina účastníků randomizována a celá studie byla placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená.

V letech 1952 a 1953 vypukla v USA epidemie dětské obrny. Po zveřejnění výsledků této studie v dubnu 1956 celé Spojené státy oslavovaly, protože vakcína byla účinná na 80 až 90 procent v jedenácti zemích. Salk byl přes noc znám téměř v každé domácnosti. Rozběhla se masivní vlna očkování. Dětskou obrnu se daří velice redukovat. V dnešní době se vyskytuje hlavně v Africe nebo Indii. Mnoho celosvětově působících organizací jako je WHO a UNICEF distribuuje tuto látku do nejpotřebnějších míst. [40]

10 Nařízení vlády a statistika

Začátkem 60. let dvacátého století byl lék Thalidomid používán jako sedativum ke zklidnění a usnadnění usínání u těhotných žen, rovněž pomáhal při ranních nevolnostech. Až teprve v roce 1961 jej německý pediatr Widukind Lenz označil jako možnou příčinu výskytu vrozených vad u novorozenců. Děti se rodily bez uší a se znetvořenými nebo nevyvinutými končetinami. Americká FDA zjistila, že bylo rozdáno kolem dvou a půl milionu tablet asi 20 000 pacientkám a takto znetvořených dětí se narodilo kolem 12 000. [41]



Obr. 5 - Dítě s několika vadami (prst navíc na noze a nevyvinuté horní končetiny). Matka užívala Thalidomid. [54]

Jako reakce na tento skandál v USA a v Evropě propukly v roce 1962 velké protesty, které donutili kongres schválit *Kefauver – Harissův návrh zákona* známý jako *Drug Amendments*, který přikazoval farmaceutickým firmám prokazovat účinnost a bezpečnost léčiv před jejich uvedením na trh. Tato novela vstoupila v platnost podpisem prezidenta Kennedyho 10. října 1962.

Po jejím zavedení se zásadně změnil charakter farmaceutického a medicínského výzkumu. FDA vystupovala v roli hlavního kontrolora a požadovala informovaný souhlas od každého pacienta zapojeného do studie. Také veškeré nežádoucí účinky musely být neprodleně hlášeny FDA a uváděny i v příbalových letácích a informacích. [42] FDA určila klinické studie jako metodu pro stanovení účinnosti léku. Koncem 70. let dvacátého století se dvojitě zaslepená metodika stává zcela závazným standardem v USA a postupně i ve většině západních zemí.

Postupem času se statistika aplikovaná v medicíně stala autoritou udržující objektivitu a pravdu a byla upřednostňována před názory jednotlivců. Vznik randomizovaných kontrolovaných studií vedl k závěru, že kvantifikace je věda, a změnil i definici statistiky jako disciplíny. Z vědy, která se zabývala zpracováním dat, se statistika v medicíně změnila na rozhodování za nejistoty.

Statistické metody byly postupně aplikovány do lékařského výzkumu z velké části díky práci Austina Bradforda Hilla, pomyslného otce klinických experimentů. Veřejnost již nechtěla spoléhat na odborný úsudek lékaře a žádala jejich regulaci a dohled nad nimi. Díky politickým zastáncům získaly statistické metody veřejný ohlas a sympatie.

11 Další významné osobnosti

11.1 Historické klinické pokusy

Postupný vývoj klinického výzkumu vedl až k současným metodám. **James Lind** (1716 – 1794) provedl v roce 1753 srovnávací studii léčby kurdějí. Došel k závěru, že citrusové plody jsou nejlepší prevencí a léčbou této nemoci námořníků, aniž by cokoli věděl o vitamínu C. Bohužel jeho závěrům nikdo nevěnoval pozornost, protože většina lékařských experimentů před 20. stoletím neuznávala vědecké pokusy, které probíhaly bez souběžné kontroly a výsledky byly zcela subjektivním názorem autora. [43] Příkladem může být i studie úspěšnosti léčby žluté zimnice pouštěním žilou od **Benjamina Rushe** (1745 – 1813). Rush pouštění žilou dovedl do extrému a od svých kolegů byl obviňován, že více pacientů zabil, než vyléčil. [44]

11.2 Genetika



Statistika slavila velké úspěchy v populační genetice. **Johan Gregor Mendel** (1822 – 1884), augustiniánský mnich ve Starém Brně a zakladatel genetiky, se narodil se v Hynčicích na Moravě. [45] Studoval na Filozofické fakultě Univerzity Palackého v Olomouci a také na vídeňské univerzitě. Věnoval se matematice, fyzice, chemii, botanice, zoologii a dalším vědám. V letech 1856 - 1863 experimentoval s hrachem, zabýval se jeho křížením a sledováním potomstva. Objevil tři zákony genetiky známé jako *Mendelovy zákony dědičnosti*:

- 1. Mendelův zákon – Zákon o uniformitě první generace potomků – křížíme-li dominantního homozygota (obě alely stejného typu) s homozygotem recesivním jsou všichni jejich potomci ve sledovaném znaku stejní. Např. pokud dominantní homozygot kvete červeně a recesivní žlutě můžou kvést všichni potomci jen červeně.

	A	A
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

Tab. 6 – Genotypy první F1 generace potomků

- 2. Mendelův zákon - Zákon o náhodné segregaci genů do gamet – při křížení dvou heterozygotů (jedna alela recesivní, druhá dominantní) je pravděpodobnost předání recesivní nebo dominantní alely stejná.

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Tab. 7 – Možné genotypy při křížení dvou heterozygotů

Z tabulky 7 vyplývá pravděpodobnost, že potomek bude heterozygot (Aa) 50%, recesivní homozygot (aa) 25% a dominantní homozygot (AA) také 25%.

- 3. Mendelův zákon – Zákon o nezávislé kombinovatelnosti alel – při sledování dvou znaků dochází také k pravidelné segregaci. Při křížení 2 dihybridů (AaBb) získáme 16 kombinací. Některé se ovšem opakují. [46]

	Ab	AB	ab	aB
Ab	AAbb	AABb	Aabb	AaBb
AB	AABb	AABB	AaBb	AaBB
ab	Aabb	AaBb	aabb	aaBb
aB	AaBb	AaBB	aaBb	aaBB

Tab. 8 – Možné genotypy při křížení dvou dihybridů.

Mendel byl často kritizován za nepřesnost dat a upravování experimentů „k obrazu svému“, ale jelikož v této době ještě statistika neexistovala, můžeme to považovat za normální. Mendelova práce byla jedna z prvních, která aplikovala matematické metody na biologický výzkum. [47] Po zveřejnění zdokonalené Darwinovy evoluční teorie, se rozhořely diskuze mezi biometriky a mendeliány (těmi, co věřili ve fixaci druhů). Pearson ve svých článcích *Contributions to the Mathematical Theory of Evolution I až XVI* rozpracoval matematické metody pro použití na problémy genetiky a evoluce.

V reakci na Pearsonovy články přispěl R. A. Fisher výrazně v oblasti genetiky - syntetizoval dvě důležité teorie, fixní dědičnost Mendela a postupnou Darwinovu evoluční teorii a spolu se Sewallem Wrightem a J. B. S. Haldanem je považován za jednoho ze zakladatelů populační genetiky. Mezi jeho největší příspěvky patří teoretické základy statistiky včetně teorie odhadu a testování hypotéz, přesné distribuce různých statistik a statistických modelů přírodních jevů.

11.3 Demografická statistika

Anglický statistik **John Graunt** (1620 – 1674) je považován za zakladatele oboru demografické statistiky. Shromáždřoval údaje o úmrtnosti a všiml si, že některé jevy se pravidelně opakují. Vytvořil první úmrtnostní tabulku založenou na přežití, kde klasifikoval úmrtí podle příčin smrti. Zajímavé je, že jako příčinu smrti zahrnoval i přelidnění a zjistil, že vyšší porodnost chlapců je vykompenzována vyšší úmrtností mužů tak, aby byla populace rozdělena téměř rovnoměrně mezi obě pohlaví. [48]

Metoda úmrtnostních tabulek byla dále rozvinuta epidemiologem **Williamem Farrem** (1870 – 1883), také vytvořil nejlepší oficiální vitální statistický systém pro Velkou Británii na světě. Pracoval v *General Register Office* (GRO), kde zaznamenával sňatky, narození a úmrtí. Jeho největším přínosem je vytvoření systému pro pravidelný záznam příčin smrti. Pak je možné srovnávat příčiny úmrtí u různých profesí, v různých lokalitách nebo provést analýzu úmrtí v běžné populaci. [49]

11.4 Epidemiologie

Jeden z otců moderní epidemiologie, **John Snow** (1813 – 1858), provedl v roce 1848 první detailní výzkum vypuknutí epidemie cholery v Londýně. V této studii se mu

podařilo identifikovat ohnisko nákazy ve veřejné vodní nádrži. Díky rozvoji bakteriologie mohla být voda z této nádrže testována na infekční agens. Později se zjistilo, že do nádrže prosakovala stará žumpa, ze které unikaly fekální bakterie. Na modelování a analýzu dat byla použita matematika i statistika. Moderní statistické metody pomohly prošetřit mnoho epidemií neinfekčních nemocí ve druhé polovině 20. století. Statistika našla nové uplatnění v epidemiologii a sloučením se statistickými zjišťovacími metodami umožňuje stálou kontrolu a sledování nemocí. [50]

Závěr

Výše uvedený text je evoluční historií statistického myšlení v medicíně a použití numerických metod během posledních dvě stě let. Můžeme vidět, jak dlouho trvá, než se z pouhé teorie stane nepostradatelná součást lékařského výzkumu. Doufám, že má práce poskytne náhled na vznik moderních metod ve statistice a jejich používání v medicíně.

Během psaní této práce jsem se dozvěděla mnoho o osobnostech, které dnes používané statistické metody, vymyslely a uvedly do praxe. Veškeré studie by měly v první řadě vést ke zlepšení terapie nebo prevence, a tak je nezbytné poučit se z chyb v minulosti, aby se mohla medicína rychleji modernizovat, což je ku prospěchu každému z nás.

V druhé polovině devatenáctého století se díky fyziologickému měření a přesným nástrojům začalo shromažďovat množství údajů, což vedlo k založení výzkumných pracovišť na univerzitách. Původní statistické metody byly vyvinuty k analýze dat z laboratoří a postupem času došlo k jejich zpřesnění. Jen díky velkým matematikům a statistikům, z nichž některé jsem ve své práci představila, jsme schopni aplikovat statistiku na lékařský výzkum a terapii.

Statistické metody jsou dnes aplikovány na všechny oblasti lékařského výzkumu, pomáhají získat lepší pohled na data a využívají se k ověřování hypotéz. Získávání nových dat vedlo k vývoji nové statistické metodiky. Moderní statistika vytvořená ve dvacátém století Pearsonem a Fischerem umožnila rozvoj lidského poznání a její použití v medicíně bohatě demonstuje důležitost statistiky v moderní společnosti.

Cílem práce bylo shromáždit stručnou historii statistiky v medicíně, což se povedlo. Já sama si již dovedu představit za každým pojmem člověka, kterého zavedení tohoto pojmu stálo velké úsilí. Přála bych si, aby si každý po přečtení předchozích řádků dovedl představit statistiku jako metodu analýzy lékařských dat, a nejen jako množství definic a vzorečků. Samozřejmě, že každá ze zmíněných teorií by se dala rozsáhleji popsat, ale to by již bylo nad rozsah bakalářské práce.

Použitá literatura

- [1] Biostatistika [online], dostupné z: <<http://sk.wikipedia.org/wiki/Bio%C5%A1tatistika>>, [citováno 31. 3. 2010].
- [2] Food and drug administration [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration>, [citováno 31. 3. 2010].
- [3] Ústav pro kontroli léčiv [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/St%C3%A1tn%C3%AD_%C3%BAstav_pro_kontrolu_l%C3%A9%C4%8Div>, [citováno 31. 3. 2010].
- [4] CHEN, T.T. *History of statistical thinking in medicine*. In LU, Ying; FANG, Ji Qian. *Advanced Medical Statistic*. [online] : World Scientific Publishing Company, 30.11.2003 [citováno 30.3.2010], dostupné z: <http://www.worldscibooks.com/lifesci/etextbook/4854/4854_chap1.pdf>. ISBN 9810248008.
- [5] Pierre Simon de Laplace [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Pierre_Simon_de_Laplace>, [citováno 31. 3. 2010].
- [6] Teorie pravděpodobnosti [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Teorie_pravd%C4%9Bpodobnosti>, [citováno 31. 3. 2010].
- [7] KUNDEROVÁ, Pavla. *Základy pravděpodobnosti a matematické statistiky*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2004. 186 s. ISBN 80-244-0813-9.
- [8] Pravděpodobnost [online], dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Pravd%C4%9Bpodobnost>>, [citováno 31. 3. 2010].
- [9] Evidence based medicine [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Evidence_Based_Medicine>, [citováno 31. 3. 2010].
- [10] Pierre Charles Alexander Louis [online], dostupné z: <<http://www.historiadelamedicina.org/louis.html>>, [citováno 31. 3. 2010].
- [11] Břišní tyfus [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/B%C5%99i%C5%A1n%C3%AD_tyfus>, [citováno 31. 3. 2010].
- [12] Pierre Charles Alexander Louis [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Pierre_Charles_Alexandre_Louis>, [citováno 31. 3. 2010].
- [13] Lithotritry [online], dostupné z: <<http://www.answers.com/topic/lithotritry>>, [citováno 31. 3. 2010].
- [14] DEAN, Susan; ILLOWSKY, Barbara Confidence Intervals: Confidence Interval for a Population Proportion, *Connexions Web site*. [online], 20.2.2009. Dostupné z

<http://cnx.org/content/m16963/latest/content_info#cnx_cite_header>. [citováno 4. 4. 2010].

[15] William Augustu Guy [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/William_Guy>, [citováno 30. 3. 2010].

[16] GUY, William A. Croonian Lectures on the Numerical Method, and its Application to the Science and Art of Medicine. *British Medical Journal*. 19.5.1860, Svazek 1(177), s. 371-373. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2252744/>>.

[17] Fluktuace [online], dostupné z: <<http://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/fluktuace>>, [citováno 30. 3. 2010].

[18] Fluktuace [online], dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Fluktuace>>, [citováno 30. 3. 2010].

[19] Antiseptikum [online], dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Antiseptikum>>, [citováno 30. 3. 2010].

[20] Joseph Lister [online], dostupné z: <[www.answers.com%2Ftopic%2Fjoseph-lister-1st-baron-lister&anno=2](http://www.answers.com/topic/joseph-lister-1st-baron-lister&anno=2)>, [citováno 30. 3. 2010].

[21] LISTER, Joseph. An Address on the Effect of the Antiseptic Treatment upon the General Salubrity of Surgical Hospitals. *British Medical Journal*. 25.12.1875, 2(782), s. 769–771. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2297857/>>.

[22] Charles Babbage [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Charles_Babbage>, [citováno 4. 4. 2010].

[23] Royal Statistical Society [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Royal_Statistical_Society>, [citováno 30. 3. 2010].

[24] Francis Galton [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Francis_Galton>, [citováno 30. 3. 2010].

[25] Francis Galton [online], dostupné z: <<http://galton.org/>>, [citováno 30. 3. 2010].

[26] Karl Pearson [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Karl_Pearson>, [citováno 30. 3. 2010].

[27] Walter Frank Raphael Weldon [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Walter_Frank_Raphael_Weldon>, [citováno 30. 3. 2010].

[28] Fagocyt [online], dostupné z: <<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/fagocyt>>, [citováno 30. 3. 2010].

[29] Opsonic index [online], dostupné z: <<http://www.yourdictionary.com/opsonic-index>>, [citováno 4. 4. 2010].

[30] GREENWOOD, M. A Statistical View of the Opsonic Index. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 16.2.1909, 2, s. 145–158. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2046527/>>.

[31] Opsoniny [online], dostupné z: <<http://lekarske.slovniky.cz/pojem/opsoniny>>, [citováno 4. 4. 2010].

[32] Raymond Pearl [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Raymond_Pearl>, [citováno 30. 3. 2010].

[33] Ronald Fisher [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Ronald_Fisher>, [citováno 30. 3. 2010].

[34] Analýza rozptylu, Chí-kvadrát test dobré shody, interní text MAAM Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, [citováno 30. 3. 2010].

[35] DOLL, Richard; HILL, A. Bradford. Smoking and Carcinoma of the Lung. *British medical Journal*. 30.9.1950, 2(4682), s. 739–748. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038856/>>.

[36] Austin Bradford Hill [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill>, [citováno 30. 3. 2010].

[37] A Medical Research Council Investigation. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *British Medical Journal*. 30.10.1948, 2(4582), s. 769–782. Dostupný také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2091872/>>.

[38] Slepý pokus [online], dostupné z: <<http://lekarske.slovniky.cz/pojem/slepy-pokus>>, [citováno 4. 4. 2010].

[39] Vestibulární aparát [online], dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Vestibul%C3%A1rn%C3%AD_apar%C3%A1t>, [citováno 4. 4. 2010].

[40] Jonas Salk [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Jonas_Salk>, [citováno 4. 4. 2010].

[41] Thalidimid [online], dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Thalidomid>>, [citováno 4. 4. 2010].

[42] Kefauver-Harris Bill [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Kefauver_Harris_Amendment>, [citováno 4. 4. 2010].

[43] James Lind [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/James_Lind>, [citováno 4. 4. 2010].

[44] Benjamin Rush [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Rush>, [citováno 4. 4. 2010].

[45] Johan Gregor Mendel [online], dostupné z: <<http://www.mendelmuseum.muni.cz/cz/mendel-zivotopis/>>, [citováno 4. 4. 2010].

[46] Mendelovy zákony dědičnosti [online], dostupné z: <<http://genetika.wz.cz/dedicnost.htm>>, [citováno 4. 4. 2010].

[47] Johan Gregor Mendel [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Gregor_Mendel>, [citováno 4. 4. 2010].

[48] John Graunt [online], dostupné z: <<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/242312/John-Graunt>> , [citováno 4. 4. 2010].

[49] William Farr [online], dostupné z: <<http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/williamfarr.aspx>>, [citováno 4. 4. 2010].

[50] John Snow [online], dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/John_Snow_%28physician%29>, [citováno 4. 4. 2010].

[51] Korelace [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Correlation_examples.png>, [citováno 4. 4. 2010].

[52] Hustota normálního rozdělení [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Standard_deviation_diagram.svg>, [citováno 4. 4. 2010].

[53] Modus and median [online], dostupné z: <<http://www.amstat.org/publications/jse/v13n2/vonhippel.html>>, [citováno 12. 4. 2010].

[54] Thalidomid [online], dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Thalidomide_Baby.jpg>, [citováno 12. 4. 2010].