

Kvantifioivasta päätösmenetelmästä apu odottaville äideille AGU-geenitestin harkintaan? Esimerkinomainen tarkastelu

Ihmisen perimäaineen tutkimus paljastaa jatkuvasti uusia yhteyksiä geenimutaatioiden ja sairauksien väliltä. Tietoa hyödynnetään terveydenhuollossa geenitesteinä, joilla väestöstä voidaan seuloa esiin geenimutaatioita. Testit kertovat kohdehenkilön omasta tai hänen mahdollisten jälkeläistensä perinnöllisestä sairausriskistä. Kun testaus on vapaaehtoista, testitarjouksen saavan henkilön ongelmaksi tulee järkipäätös valinta. Testi saattaa antaa yksilölle olennaista tietoa, mutta geenitesti ei ole ehdottoman luotettava. Virheellinen testitulokset voi aiheuttaa suurta haittaa. Tarkastelen valintaongelmaa bayesiläisen päätösteorian perspektiivistä. Kohteena toimii AGU-geenitesti, jota on Suomessa tarjottu lukuisille raskaana oleville naisille. Kantajalleen oireeton AGU-geenimutaatio aiheuttaa vakavaa sairautta. Bayesiläistä päätösteoriaa esimerkinomaisesti havainnollistavan analyysini mukaan AGU-testi ei erinomaisen luotettavanakaan ole ehdottoman järkipäätös valinta.

SEPPO POUTANEN

Aspartyyli-glukosaminuria eli AGU on geenimutaation aiheuttama vakava sairaus. AGU:un sairastunutta henkilöä luonnehtivat varhaislapsuudessa alkava älyllinen taantuminen, luusto- ja aineenvaihduntamuutokset sekä tulehdusalttius. Suuresti kapeutuneen elämän keskimääräinen pituus on alle 40 vuotta. AGU:lla on suomalaisille erityistä merkitystä, koska sen aiheuttava geenimutaatio kuuluu ”suomalaiseen tautiperintöön”, ts. mutaatio on alkuperäisväestössämme poikkeuksellisen yleinen. Suomessa on diagnosoitu yli 200 AGU-sairasta henkilöä, kun koko muun maailman vastaava luku on noin 40. (Norio ym. 1973, Hietala ym. 1993, Ikonen ja Palotie 1994)

AGU:a aiheuttava geenimutaatio periytyy peittävästi. Henkilöstä ei siten tule AGU-sairasta, mikäli hän saa geenistönsä ratkaisevaan kohtaan poikkeavan DNA-jakson vain toiselta van-

hemmistään. Jos sekä mies että nainen kantavat virheellistä geeniä, niin sukupuolesta riippumatta heidän jälkeläisestään tulee AGU-sairas todennäköisyydellä 0.25. Todennäköisyydellä 0.5 lapsi itse on terve mutta kantaa peittänyttä virheellistä geeniä; todennäköisyydellä 0.25 lapsi saa molempien vanhempiensa terveet peittävät geenit. (Hietala ym. 1993, Aula ja Leisti 1994, Ikonen ja Palotie 1994).

AGU:n taustalla olevan geenin kromosomipaikka määritettiin 1980-luvulla, ja 1990-luvulla geenimutaation löytämiseksi on kehitetty erityinen DNA-testi (Syvänen ym. 1992, Ikonen ja Palotie 1994, Hietala ym. 1996). Tämä pitkälle standardoitu ja selkeitä kvantitatiivisia tuloksia antava testi soveltuu erinomaisesti käytettäväksi laajamittaisessa väestön geeniseulonassa. DNA-testille vaihtoehtoiset menetelmät virheellistä geeniä kantavien henkilöiden löytämiseksi

ovat sen sijaan ongelmallisia (Ikonen ja Palotie 1994). Sikiön AGU-tauti voidaan hyvin luotettavasti todeta istukka- tai lapsivesinäytteen perusteella (Ikonen ja Palotie 1994), mutta oireettoman geenivirheen seulontaan DNA-testi vaikuttaa käyttökelpoisimmalta metodilta. Tautitaupautusten frekvenssiin pohjautuvien arvioiden sekä DNA-pioneeritestien nojalla on esitetty, että suomalaisesta alkuperäisväestöstä noin joka 50.–70. henkilö kantaa peittyntä geenivirhettä (Hietala ym. 1993, Hietala ym. 1996).

PÄÄKYSYMYS JA SIIHEN VASTAAMISEN POHJA

AGU-seulonnoille ei ole Suomessa todettu teknis-taloudellisia, psykologisia, moraalisia eikä muitakaan esteitä, vaan lukuisille raskaana oleville naisille on jo annettu mahdollisuus omien geeniensä laadun ja sitä kautta sikiön riskitason selvittämiseen. Raportoidussa pilottiseulonnassa geenitestiä tarjottiin äitiysneuvoloissa 2077:lle odottavalle äidille, joista 1975 (95%) halusi mukaan (Hietala ym. 1996). Kansalaisten asenteet geeniseulontoja kohtaan näyttävät olevan Suomessa yleisemminkin hyvin myönteiset (Hietala ym. 1995).

Milloin odottavan äidin sitten olisi järkevää luovuttaa verinäyte peittyneen AGU-mutaation jäljittämiseksi? Hahmottelen tähän mutkikkaaseen ongelmaan esimerkinomaisen osavastauksen, jonka pohjana ovat yksinkertainen päätösmenetelmä, äidin tietyllä tavalla ehdollistunut tilanne sekä AGU-testin luotettavuuden arviointi. Vaikka seuraavassa puhunkin vain äidistä geenitestin harkitsijana, niin vastaavana subjektina voi tietenkin toimia myös pariskunta, perhe jne.

PÄÄTÖSMENETELMÄN LUONNE

AGU-testiä harkitsevan äidin tilanne on epävarma. Ilman testiä hän ei tiedä geeniensä laatua, mutta toisaalta testikään ei anna ehdottoman varmoja tuloksia. Tunnetun, usein bayesilaiseksi kutsutun päätösteorian mukaan järkiperäinen ratkaisu perustuu tällaisessa tilanteessa kolmeen toimenpiteeseen: 1. Määritetään erilaisista valinnoista mahdollisesti koituville seurauksille numeeriset todennäköisyydet (0–1). 2. Arvotetaan kvantitatiivisesti seurausten haitallisuus (disutility) tai hyödyllisyys (utility). 3. Määritetään kustakin mahdollisesta seurauksesta odotettavissa oleva haitta (expected disutility) tai hyöty (expected utility) kertomalla lopputuloksille

kvantifioidut arvot lopputulosten todennäköisyyksillä. Päätösteoreettisesti rationaalinen valinta on se vaihtoehto, josta on odotettavissa suurin yhteenlaskettu hyöty tai pienin kokonaisuuhaitta. (Hill ym. 1978, Weinstein ym. 1980, Smith 1988).

Esimerkki: Henkilö arvioi valinnasta v koituvan todennäköisyydellä 0.7 haittaa 0-yksikön verran ja todennäköisyydellä 0.3 4:n verran; valinnasta y taas koituu vahinkoa 1:n verran todennäköisyydellä 0.6 ja todennäköisyydellä 0.4 toteutuvan tilan haitta on 3. Pitäisikö henkilön valita v vai y? Odotettu haitta v:lle on $(0 \times 0.7) + (4 \times 0.3) = 1.2$ sekä y:lle $(1 \times 0.6) + (3 \times 0.4) = 1.8$. Y:stä odotettu haitta on selvästi suurempi kuin v:lle saatu arvo, joten henkilön kannattaa valita v.

Kvantifioivaa päätösmenetelmää kritisoidaan tavanomaisesti kylmäksi mekaniikaksi, joka johtaa tärkeiden laadullisten arvojen sivuuttamiseen päätöksenteossa ("jos Z ei ole rahalla mitattavissa, Z:lla ei ole arvoa"). En puutu periaatteelliseen keskusteluun bayesilaisen teorian luonteesta, mutta mainittu kritiikki näyttää usein nojautuvan suppeaan ja mekanistiseen käsitykseen itse teoriasta. Päätöksenteko ei ylipäätään mahdollistu ilman vaihtoehtojen paremmuusjärjestystä, mutta bayesilainen teoria ei sinänsä vaadi, että lopputilojen R ja S vertailu tukeutuisi johonkin eksaktiin laskentayksikköön. Henkilö voi arvioida R:ä ja S:ä esim. hienojaikoisten moraaliarvojen näkökulmasta niin eimekanistisesti ja luovasti kuin hän haluaa. Päätösteorian soveltaminen edellyttää vain sen, että henkilö kykenee viime kädessä hahmottamaan moraalisen moitittavuuden tai kiitettävyyden erot jonkinlaisina määrällisinä kertaluokkina. Lääkäri esim. saattaisi arvottaa kliinisen valintansa mahdolliset tulokset niin, että a) potilaan parantuessa moraalinen moitittavuus = 0, b) potilaan tilan jäädessä ennalleen moitittavuus = 10 sekä c) potilaan kuollessa moitittavuus = 100.

ODOTTAVAN ÄIDIN TILANNE

Raportoidussa pilottitutkimuksessa AGU-testi osoitti 1975:sta odottavasta äidistä 31 peittyneen geenivirheen kantajaa. Seuraavassa vaiheessa testattiin kantajiksi todettujen partnerit (31 miestä), joilta keneltäkään ei löydetty AGU-mutaatiota. (Hietala ym. 1996)

Pilottitutkimuksen proseduuria seuraten äi-

din positiivinen testitulos johtaa esimerkissäni lapsen isän testaamiseen. Todellisuudessa isän verinäyte ei ole välttämättä käytettävissä – isän saattaa kieltäytyäkin testistä. Esimerkkini AGU-testiä harkitseva äiti voi kuitenkin luottaa siihen, että hänen mahdollisen positiivisen testituloksensa seurauksena on myös lapsen isän geenien laadun selvittäminen. Molemmat vanhemmat lisäksi lukeutuvat nyt suomalaisen alkuperäisväestöön, mikä seikka on olennainen AGU-mutaation kantajatodennäköisyydelle.

Keskeinen rajoitus – lähinnä tilanpuutteen takia – esimerkissäni on se, että sikiötä ei oleteta tutkimuskohteeksi. AGU-sairaana diagnosointi sikiöasteella istukka- tai lapsivesinäytteestä on mahdollista, ja tällainen tutkimus vaikuttaa itsestäänselvältä, jos geenitesti osoittaa molemmat vanhemmat AGU-mutaation kantajiksi (Ikonen ja Palotie 1994). Toisaalta sikiötutkimus ei ole täysin erehtymätöntä eikä vaaratonta, vaan esim. lapsivesipunktioon liittyy keskimääräisesti 0.5 %:n keskenmenoriski (Louhiala 1994).

JOS ÄITI EI HALUA TESTIÄ

Päätösметodin käyttö alkaa luontevasti todennäköisyyksien määrittämisestä mahdollisille lopputiloille silloin, kun äiti kieltäytyy AGU-testistä. Testin hylkäävän äidin suhteen voidaan käyttää lääketieteellistä yleistulosta, jonka mukaan alkuperäissuomalainen kantaa peittyntä AGU-mutaatiota todennäköisyydellä 1/50–1/70. Ääriarvojen erolla ei ole varsinaista tilastollista merkitystä, mutta asetan nyt äidin todennäköisyy-

deksi olla kantaja 1/50, ts. $P(\text{mutaatio+}) = 0.02$. Kantajatiheys vaihtelee alueellisesti, ja todennäköisyydeksi on myös saatu arvo 1/36 (Syvänen ym. 1992). Lapsen isä oletetaan syntyperäiseksi suomalaiseksi, jolloin miehen kantajatodennäköisyyden ei ole syytä uskoa poikkeavan arvosta 0.02. Lopputiloille saadaan todennäköisyydet taulukon 1 mukaisesti.

Kun samaa lopputilaa koskevat todennäköisyydet lasketaan yhteen, niin testin hylännyt äiti voi odottaa lapselleen erilaisia tiloja todennäköisyyksillä: $P(\text{AGU-sairas}) = 0.0001$; $P(\text{mutaatio+}) = 0.0198$; $P(\text{mutaatio-}) = 0.9801$.

AGU-TESTIN KOHDISTUMINEN

Tutkijat ovat Suomessa löytäneet AGU-taudin taustalta kaksi erilaista geenimutaatiota. Näistä toinen, nk. AGUFIN major, on vastuussa 98%:sta virheellisistä geeneistä, kun taas nk. AGUFIN minorin osuudeksi mutaatioista jää noin 1%. Suomalaisista AGU-geenivirheistä pystytään löytämään yli 99% etsimällä kahta mainittua mutaatiota. (Syvänen ym. 1992, Isoniemi ym. 1995, Hietala ym. 1996).

AGUFIN majorin ja AGUFIN minorin etsiminen vaatii kahta hieman erilaista DNA-monistusprosessia, ja raportoitu pilottitutkimus kohdistui molempiin mutaatioihin (Hietala ym. 1996). Esimerkissäni vanhemmilta samoin testataan kumpaakin mutaatiotyyppiä. Koska 99 %:n ylityksen suuruus jää lähdekirjallisuudessaani vähälle huomiolle, oletan testin pystyvän löytämään tasan 99% suomalaisista AGU-geenivir-

Taulukko 1. Todennäköisyydet lapsen tiloille, kun vanhempia ei testata.

äiti		isä		lapsi	
$P(\text{mut.+})$ 0.02	x	$P(\text{mut.+})$ 0.02	x	0.25	$P(\text{sairas})$ = 0.0001
0.02	x	0.02	x	0.5	$P(\text{mut.+})$ = 0.0002
0.02	x	0.02	x	0.25	$P(\text{mut.-})$ = 0.0001
0.02	x	$P(\text{mut.-})$ 0.98	x	0.5	$P(\text{mut.+})$ = 0.0098
0.02	x	0.98	x	0.5	$P(\text{mut.-})$ = 0.0098
$P(\text{mut.-})$ 0.98	x	$P(\text{mut.+})$ 0.02	x	0.5	$P(\text{mut.+})$ = 0.0098
0.98	x	0.02	x	0.5	$P(\text{mut.-})$ = 0.0098
0.98	x	$P(\text{mut.-})$ 0.98	x	1	$P(\text{mut.-})$ = 0.9604

heistä.

Virheellisen testituloksen todennäköisyyttä voidaan pienentää suorittamalla DNA-monistus moneen kertaan, hankkimalla useita verinäytteitä, vaihtamalla tekninen laitteisto ja sen käyttäjät jne. Käytännössä lukuisten varmistusten strategia ja laajoihin väestönsiin kohdistuva geeniseulonta eivät kuitenkaan sovi yhteen. Raportoidussa pilottiseulonassa jokainen positiiviseksi todettu verinäyte testattiin uudelleen yksiselitteisen tuloksen varmistamiseksi, eikä esimerkiksi oleteta tästä poikkeavaa käytäntöä (Hietala ym. 1996).

ARVIO AGU-TESTIN LUOTETTAVUUDESTA

Esimerkissäni AGU-testi pystyy osoittamaan 99 % kaikista viallisista geeneistä. Sivuutan eräät pienet ja vaikeasti estimoitavat virhemahdollisuudet testin toiminnassa ja oletan AGU-testin myös poikkeuksetta "hälyttävän" aina geenimutaation kohdatessaan. Kokonaistilanteen näkökulmasta voidaan siten todeta, että AGU-mutaatioon osuessaan testi paljastaa sen todennäköisyydellä 0.99. Toisin ilmaisten 0.99 on $P(\text{testi+Imutaatio+})$ eli todennäköisyys saada positiivinen testitulos silloin, kun geenimutaatio on tosiasia. $P(\text{testi+Imutaatio+})$ on AGU-testin sensitiivisyys (sensitivity), joka mittaa testin kykyä löytää mutaationkantajat kaikkien mutaationkantajien joukosta (Weinstein ym. 1980, Kumpusalo ym. 1991). Esimerkissäni sensitiivisyys ei ole aukoton, vaan testi oletetaan sokeaksi joillekin mutaatiotapauksille. Sokeus merkitsee väärää negatiivista testitulosta, minkä todennäköisyys $P(\text{testi-Imutaatio+}) = 1 - P(\text{testi+Imutaatio+})$. AGU-testissä $P(\text{testi-Imutaatio+})$ on siten $1 - 0.99 = 0.01$.

Entä miten hyvä AGU-testi on antamaan negatiivisen tuloksen silloin, kun geenivirhettä ei tosiaanakaan ole? Testi perustuu verinäytteestä saadun DNA:n monistamiseen koeputkessa, jolloin DNA:n "saastumisen" estämiseksi on noudatettava erityistä huolellisuutta ja varotoimia (Palotie ja Ranki-Pesonen 1994). Hallitsemattomasti käsitelty DNA saattaa tällaisessa testissä kertautua väärinä positiivisina tuloksina, ts. testi väittää geeniä vialliseksi, vaikka geeni on normaali (Macer 1990, DeVita Jr. ym. 1997). 1975 äitiä käsitänyt suomalainen AGU-pilottiseulonta raportoi lievistä ongelmista DNA:n monistamisessa, mutta uusintatestausten uskottiin eh-

käisseen virhetulokset (Hietala ym. 1996).

AGU-testin harkitsija ei nyt usko, että testi antaa terveen geenin kohdatessaan negatiivisen tuloksen todennäköisyydellä 1. Väärä positiivinen tulos ei näytä varotoimenpiteistä huolimatta mahdolltomalta. Toisaalta virhetodennäköisyys on erittäin vaikea estimoida. Ilman erityisiä perusteluja asetan esimerkkiini $P(\text{testi+Imutaatio-}) = 0.0005$. AGU-testin perusluonteen – selkeät kvantitatiiviset tulokset, hyvä standardointi – sekä eräiden muiden diagnostisten testien suorituskyvyn valossa estimaatti 0.0005 luultavammin ali- kuin yliarvioi AGU-testin todellista luotettavuutta (Châteauvert ym. 1993, DeVita Jr. ym. 1997).

Valtaosassa tapauksista AGU-testi antaa normaalin geenin kohdalla negatiivisen tuloksen, minkä todennäköisyys $P(\text{testi-Imutaatio-}) = 1 - P(\text{testi+Imutaatio-})$. Oikean negatiivisen todennäköisyys $P(\text{testi-Imutaatio-})$ on AGU-testin spesifisyys (specificity), ja se on nyt $1 - 0.0005 = 0.9995$. Spesifisyys kuvaa testin kykyä tunnistaa normaaligeeniset kaikkien niiden ihmisten joukosta, joilla ei todellakaan ole geenimutaatiota. (Weinstein ym. 1980, Kumpusalo ym. 1991).

TODENNÄKÖISYYDET ÄIDIN POSITIIVISELLE TAI NEGATIIVISELLE TULOSELLE

AGU-testin luotettavuuden estimoinnin jälkeen on arvioitava, millaisella todennäköisyydellä äiti tulisi saamaan testistä positiivisen tai negatiivisen tuloksen. Positiivista mahdollisuutta määrittäessä pitää ottaa lukuun myös väärät positiiviset, jolloin $P(\text{testi+}) = (P(\text{mutaatio+}) \times P(\text{testi+Imutaatio+})) + (P(\text{mutaatio-}) \times P(\text{testi+Imutaatio-}))$ (Hill ym. 1978, Smith 1988). Positiivisen tuloksen todennäköisyys AGU-testissä on siten $(0.02 \times 0.99) + (0.98 \times 0.0005) = 0.02029$. Koska testissä ei ole muita mahdollisuuksia kuin saada positiivinen tai negatiivinen tulos, niin $P(\text{testi-}) = 1 - P(\text{testi+})$. Negatiivisen tuloksen todennäköisyydeksi AGU-testissä saadaan $1 - 0.02029 = 0.97971$.

TESTITULOSEN ENNUSTEARVO

Jos äiti saa AGU-testistä positiivisen tuloksen, hän voi melkoisella varmuudella uskoa olevansa peittyneen geenimutaation kantaja ja negatiivisen tuloksen saadessaan vastaavasti normaaligeeninen. Testin hylkäävälle äidille estimoituihin luvuille 0.02 ja 0.98 todennäköisyydet lapsen

Taulukko 2. Todennäköisyydet lapsen tiloille, kun äiti saa negatiivisen tuloksen eikä isää testata.

äiti		isä		lapsi	
$P(\text{mut.}+I \text{ testi}-)$		$P(\text{mut.}+)$			$P(\text{sairas})$
0.0002	x	0.02	x	0.25	= 0.000001
					$P(\text{mut.}+)$
0.0002	x	0.02	x	0.5	= 0.000002
					$P(\text{mut.}-)$
0.0002	x	0.02	x	0.25	= 0.000001
		$P(\text{mut.}-)$			$P(\text{mut.}+)$
0.0002	x	0.98	x	0.5	= 0.0001
					$P(\text{mut.}-)$
0.0002	x	0.98	x	0.5	= 0.0001
$P(\text{mut.}-I \text{ testi}-)$					$P(\text{mut.}-)$
0.9998	x	0.98	x	1	= 0.9798
		$P(\text{mut.}+)$			$P(\text{mut.}+)$
0.9998	x	0.02	x	0.5	= 0.00999
					$P(\text{mut.}-)$
0.9998	x	0.02	x	0.5	= 0.00999
1					

mahdollisille tiloille (Taulukko 1), ja testin valintaan liittyy samoin kiinnostus lapsen tulevasta terveydentilasta.

Miten testin valitsemisen ja positiivisen tai negatiivisen tuloksen tapauksessa saadaan ne uudet luvut, joilla lapsen tiloille kyetään laskemaan todennäköisyyksiä? Lyhyesti sanoen todennäköisyydet 0.02 ja 0.98 muokkautuvat testitulosten ja siten myös testin luotettavuuden ehdollistamina. Selvitystä vaatii ensinnäkin $P(\text{mutaatio}+I\text{testi}+)$, ts. mutaation todennäköisyys positiivisen tuloksen sattuessa. $P(\text{mutaatio}+I\text{testi}+)$ on AGU-testin positiivinen ennustearvo PV+ (positive predictive value), ja se voidaan laskea mm. Bayesin kaavalla (Hill ym. 1978, Weinstein ym. 1980, Smith 1988, Kumpusalo ym. 1991):

$$PV+ = \frac{P(\text{mutaatio}+) \times P(\text{testi}+I\text{mutaatio}+)}{P(\text{testi}+)}$$

AGU-testille saadaan siten $P(\text{mutaatio}+I\text{testi}+)$ eli PV+:

$$\frac{0.02 \times 0.99}{0.02029} = 0.97585$$

Vaikka testitulokset näyttäisikin positiivista, mutaatio saattaa todellisuudessa puuttua. Tämän todennäköisyys $P(\text{mutaatio}-I\text{testi}+)$ tulee yksinkertaisesti kaavasta $1 - P(\text{mutaatio}+I\text{testi}+)$. AGU-testissä $P(\text{mutaatio}-I\text{testi}+)$ on nyt $1 - 0.97585 = 0.02415$.

Kuinka sitten negatiivinen tulos AGU-testissä ehdollistaa pohjatodennäköisyyksiä 0.02 ja 0.98? Lasketaan Bayesin kaavaa soveltaen:

$$P(\text{mutaatio}+) \times P(\text{testi}-I\text{mutaatio}+) \\ P(\text{mutaatio}+I\text{testi}-) = \frac{\quad}{P(\text{testi}-)}$$

AGU-testissä $P(\text{mutaatio}+I\text{testi}-)$ on tällöin:

$$\frac{0.02 \times 0.01}{0.97971} = 0.0002$$

Kaavasta $1 - P(\text{mutaatio}+I\text{testi}-)$ saadaan $P(\text{mutaatio}-I\text{testi}-)$, jonka arvo on nyt AGU-testille $1 - 0.0002 = 0.9998$. $P(\text{mutaatio}-I\text{testi}-)$ on AGU-testin negatiivinen ennustearvo PV- (negative predictive value) (Weinstein ym. 1980, Kumpusalo ym. 1991).

LAPSEN TILOJEN TODENNÄKÖISYYDET TESTITULOJEN VALOSSA

Kun AGU-testin ehdollistavat vaikutukset on määritetty, lapsen mahdollisille tiloille voidaan taulukon 1 tapaan laskea todennäköisyydet. Oletetun tutkimusproseduurin mukaisesti lapsen isää ei testata, jos äiti saa negatiivisen tuloksen. Lapsen isästä pitää siten käyttää todennäköisyyksiä 0.02 ja 0.98, kun lapsen tiloille laskeaan todennäköisyyksiä äidin negatiivisen tuloksen näkökulmasta. Isää koskevat oletukset ovat siis samoja taulukoissa 1 ja 2.

Äidin negatiivisen testituloksen perspektiivis-
tä lapselle voidaan yhteenlaskettuna odottaa eri-
laisia tiloja todennäköisyyksillä: $P(\text{AGU-sairas}) = 0.000001$; $P(\text{mutaatio}+) = 0.01009$; $P(\text{mutaatio}-) = 0.9899$.

Äidin positiivinen testitulos johtaa isän testaamiseen. Testikohde ei muuttane AGU-testin luotettavuutta, joten isä saa positiivisen tai negatiivisen tuloksen samalla todennäköisyydellä kuin äitikin eli isälle: $P(\text{testi}+) = 0.02029$ ja $P(\text{testi}-) = 0.97971$. Testin ehdollistamat kanta-jatodennäköisyydetkin ovat siten isälle samat kuin äidille: $P(\text{mutaatio}+\text{Itesti}+) = 0.97585$; $P(\text{mutaatio}-\text{Itesti}+) = 0.02415$; $P(\text{mutaatio}+\text{Itesti}-) = 0.0002$; $P(\text{mutaatio}-\text{Itesti}-) = 0.9998$. Lasta koskevat todennäköisyydet kuitenkin muuttuvat isän testituloksen mukaan. Taulukon 3 tilanteessa testi on osoittanut molemmat vanhemmat positiivisiksi. Taulukko 4 taas esittää lapseen liittyvät todennäköisyydet silloin, kun isä partneristaan poiketen saa negatiivisen tuloksen.

Kun kummallekin vanhemmalle oletetaan positiivinen testitulos, niin yhteenlaskettuna lapselle voidaan odottaa erilaisia tiloja todennäköisyyksillä: $P(\text{AGU-sairas}) = 0.23807$; $P(\text{mutaatio}+) = 0.4997$; $P(\text{mutaatio}-) = 0.26221$.

Äidin positiivisen ja isän negatiivisen testituloksen perspektiivistä lapselle voidaan yhteenlaskettuna odottaa erilaisia tiloja todennäköisyyksillä: $P(\text{AGU-sairas}) = 0.000049$; $P(\text{mutaatio}+) = 0.48793$; $P(\text{mutaatio}-) = 0.51202$.

LOPPUTULOSTEN ARVOTTAMINEN, KESKEINEN ONGELMA JA PÄÄTÖKSENTEKOPUU

Päätösteoreettinen ratkaisu esim. AGU-testin suhteen edellyttää kaikkien mahdollisten lopputulosten määrällistä arvottamista. Tämä on todennäköisyyksien ja testin luotettavuuden estimoinnista poiketen nimenomaan äidin – parisunnan tms. – tehtävä. Mitä tärkeämmistä ja moniulotteisemmista asioista on kysymys, sitä vaikeammaksi määrällinen arvottaminen käy. Tehtävää saattavat eräät menetelmät helpottaa, mutta sivuutan niiden soveltamisen (Hill ym. 1978, Weinstein ym. 1980). Sen sijaan kiinnitän lopputuloksiin esimerkkiarvoja, mikä korostaa tarkasteluni luonnetta.

Paras tulos on luontevasti terveen lapsen syntymä, ja annan sille olematonta haittaa kuvaavan arvon 0. ”Terveellä lapsella” tarkoitan sekä normaaligeenistä että peittyvän geenivir-

heen saavaa lasta. Peittynyt AGU-mutaatio on oireeton, ja lapsen mahdollisten tilojen supistaminen kahteen – sairastai terve – selkeyttää lopputulosten analyysia. Todellisuudessa AGU-taudin välttäminen ei takaa terveen lapsen syntymää, koska monet AGU:sta riippumattomat sikiövauriot ovat myös mahdollisia.

AGU-sairaahan syntymään liitän tuntuvaa haittaa merkitsevän arvon 100. Vaikka esimerkiksi mikään ei ole toivotumpaa kuin terveen lapsen syntymä (mikään tulos ei saa pienempää haitta-arvoa kuin 0), niin AGU-sairaahan syntymää ei tarvitse etukäteen arvioida huonoimmaksi mahdolliseksi vaihtoehdoksi. Jollekin äidille sairaskin lapsi saattaa olla riittävän hyvä tulos. Järkevä ratkaisun kannalta on olennaista, miten arvotetaan sen toimenpiteen eli abortin mahdolliset lopputulokset, jolla sairaan lapsen merkitsemä tuntuva haitta voidaan estää. Esimerkissäni abortin harkitseminen edellyttää molempien vanhempien positiivista testitulosta. Tuntuvan haitan estämisen kääntöpuolena on tällöinkin riski terveen sikiön tuhoamisesta.

Kuvion 1 versio päätöksentekopuusta kuvaa äidin valinnoista avautuvia mahdollisuuksia erilaisine todennäköisyyksineen ja arvoineen (Hill ym. 1978, Weinstein ym. 1980, Smith 1988). Abortin lopputulosten arvot esiintyvät päätöksentekopuussa muuttujina A_t ja A_s , ja lisäksi kuvioista ilmenee lapsen mahdollisten tilojen supistaminen kahteen. Alimman oikeanpuoleisen haarukan todennäköisyyspari (0.0001 ja 0.9999) on siis tiivistetty taulukon 1 kolmesta todennäköisyydestä ($0.9999 = 0.0198 + 0.9801$); ylin pari (0.23807 ja 0.76191) taulukosta 3 jne.

AGU-TESTI VOI OLLA RATIONAALISESTI YHDENTEKEVÄ

AGU-testin hylkäämisestä odotettu haitta (expected disutility) lasketaan bayesilaisella menetelmällä päätöksentekopuun alimpia oksia pitkin: $(100 \times 0.0001) + (0 \times 0.9999) = 0.01$. Mikäli testin haluamisen suhteen laskelma tuottaa pienemmän luvun kuin 0.01, AGU-testi on päätösteoreettisesti rationaalinen valinta. Mutta jos laskelma antaa suuremman luvun kuin 0.01, testi on järkevää hylätä.

AGU-testin valitsemisesta odotetun haitan laskeminen edellyttää arvojen kiinnittämistä muuttujiin A_t ja A_s . Jos äiti esim. näkee AGU-sairaahan sikiön abortoinnissa puolta pienemmän

Taulukko 3. Todennäköisyydet lapsen tiloille, kun molemmilla vanhemmilla positiivinen testitullos.

äiti		isä		lapsi	
$P(\text{mut.}+I \text{ testi}+)$		$P(\text{mut.}+I \text{ testi}+)$			$P(\text{sairas})$
0.97585	x	0.97585	x	0.25	= 0.23807
0.97585	x	0.97585	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
0.97585	x	0.97585	x	0.25	= 0.47614
0.97585	x	$P(\text{mut.}-I \text{ testi}+)$			$P(\text{mut.}-)$
0.97585	x	0.02415	x	0.5	= 0.23807
0.97585	x	0.02415	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
$P(\text{mut.}-I \text{ testi}+)$		$P(\text{mut.}-I \text{ testi}+)$			= 0.01178
0.02415	x	0.02415	x	1	$P(\text{mut.}-)$
0.02415	x	$P(\text{mut.}+I \text{ testi}+)$			= 0.00058
0.02415	x	0.97585	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
0.02415	x	0.97585	x	0.5	= 0.01178
					$P(\text{mut.}-)$
					= 0.01178
1					

Taulukko 4. Todennäköisyydet lapsen tiloille, kun äiti saa positiivisen ja isä negatiivisen testituloksen.

äiti		isä		lapsi	
$P(\text{mut.}+I \text{ testi}+)$		$P(\text{mut.}+I \text{ testi}-)$			$P(\text{sairas})$
0.97585	x	0.0002	x	0.25	= 0.000049
0.97585	x	0.0002	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
0.97585	x	0.0002	x	0.25	= 0.000097
0.97585	x	$P(\text{mut.}-I \text{ testi}-)$			$P(\text{mut.}-)$
0.97585	x	0.9998	x	0.5	= 0.000049
0.97585	x	0.9998	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
$P(\text{mut.}-I \text{ testi}+)$		$P(\text{mut.}-I \text{ testi}-)$			= 0.48783
0.02415	x	0.9998	x	1	$P(\text{mut.}-)$
0.02415	x	$P(\text{mut.}+I \text{ testi}-)$			= 0.48783
0.02415	x	0.0002	x	0.5	$P(\text{mut.}+)$
0.02415	x	0.0002	x	0.5	= 0.02414
					$P(\text{mut.}+)$
					= 0.000002
					$P(\text{mut.}-)$
					= 0.000002
1					

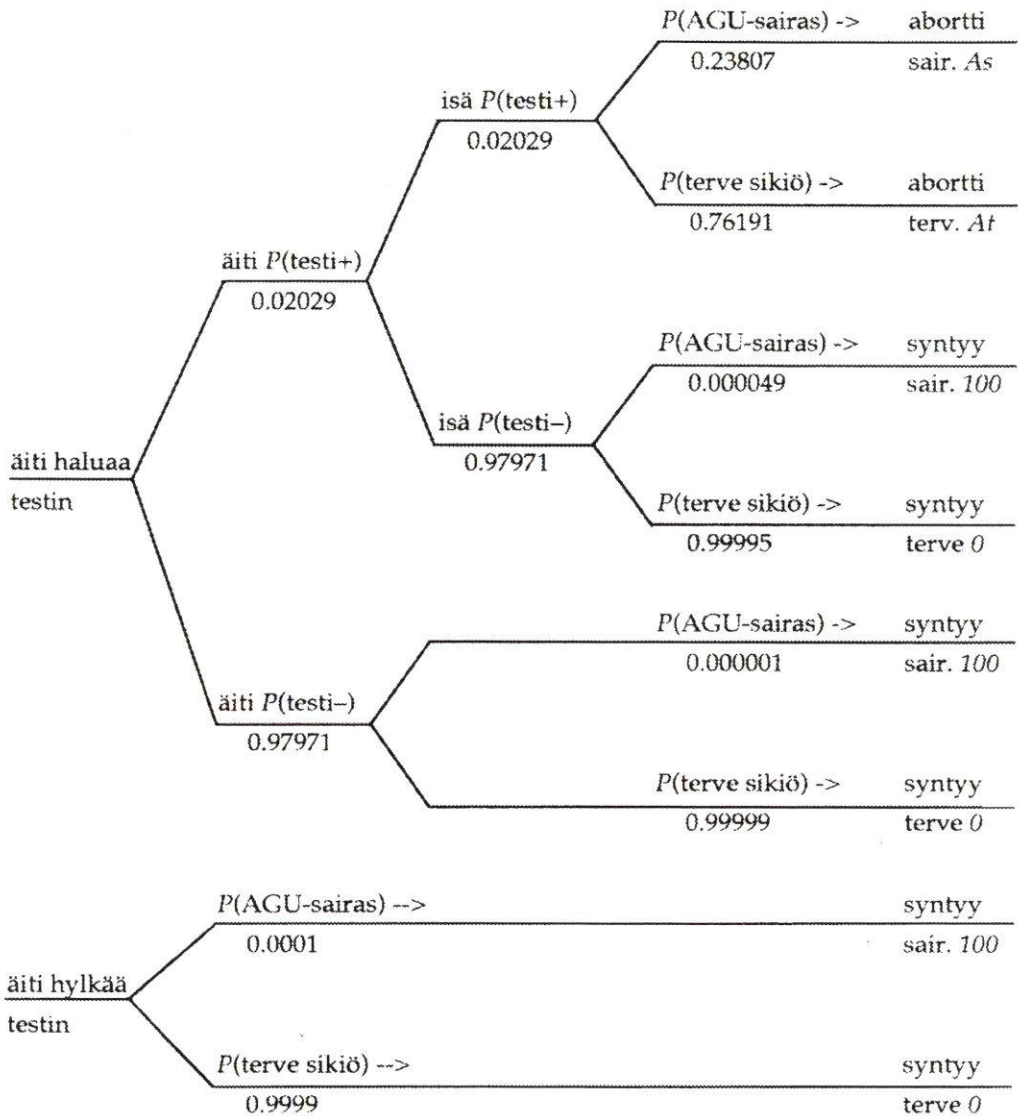
vahingon kuin sairaan syntymässä ($As = 50$, kun po. syntymän haitta = 100) mutta kiinnittää terveen sikiön tuhoamiseen At haitan 70, niin onko hänen rationaalista kieltäytyä AGU-testistä?

Yksittäistä valintaongelmaa kiintoisampi asia on nyt yleiskuva At :lle ja As :lle annettavien arvojen vaikutuksesta AGU-testin järkevyyteen. Kuvan hahmottamiseksi on hyödyllistä ensin määrittellä ne At :n ja As :n arvot, jotka tuottavat testin haluamisesta odotetuksi haitaksi arvon 0.01. Mainittuihin At :n ja As :n arvoihin päätyvä äiti voi siis esimerkissäni odottaa sekä testin hylkäämisestä että sen haluamisesta yhtä suurta haittaa. Bayesilaisen päätösmetodin mukaan AGU-testi on hänelle tällöin rationaalisesti yhdenkätevä.

YLEISKUVA ABORTTIMUUTTUJUIEN VAIKUTUKSESTA VALINNAN JÄRKIPERÄISYYTEEN

Kun esimerkissäni AGU-testin haluamisesta odotetuksi haitaksi oletetaan 0.01, niin muuttujalle At saadaan arvo $31.25785 - 0.31246As$ ja muuttujalle As arvo $100.0364 - 3.20036At$ (ks. liite 1). Näistä ratkaisuista ilmenee heti kaksi seikkaa: 1. Jos AGU-sairaana sikiön abortoinnin haitaksi katsotaan 0 ($As = 0$), niin tällöin At :n arvolla 31.25785 AGU-testin haluamisesta odotetuksi haitaksi saadaan 0.01, jolloin valinta testin ja sen hylkäämisen välillä on rationaalisesti yhdenkätevä. 2. Jos AGU-taudin välttämisen sikiön abortoinnin haitaksi katsotaan 0 ($At = 0$), niin tällöin As :n arvolla 100.0364 AGU-testin haluamisesta odotetuksi haitaksi saadaan 0.01, jolloin valinta testin ja sen hylkäämisen välillä

Kuvio 1. Päätöksentekopuu AGU-testin haluamiselle ja hylkäämiselle



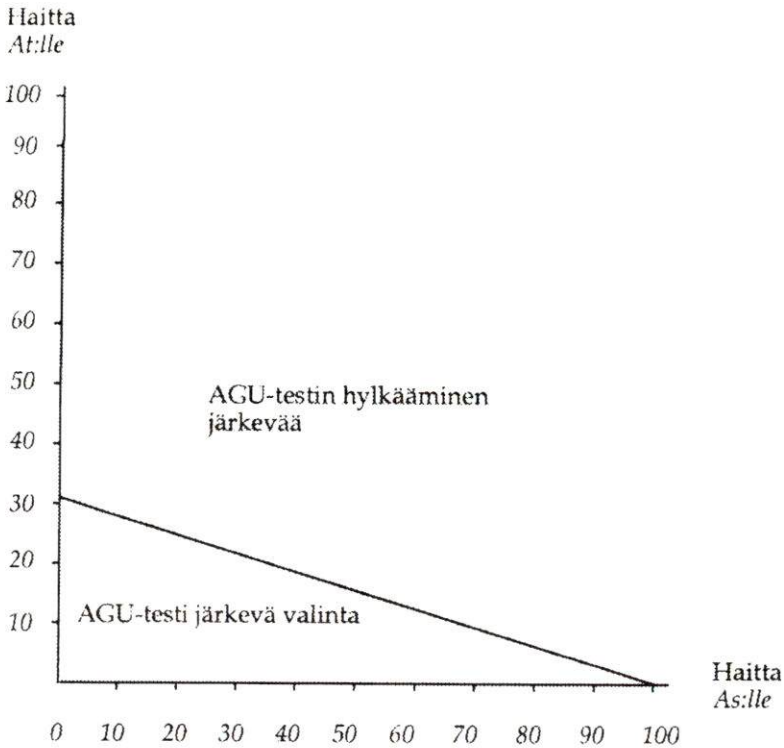
on rationaalisesti yhdenkertainen.

Sairaana tai terveen sikiön tuhoamisen arvottaminen yhtä "haitalliseksi" terveen lapsen syntymän kanssa ei tietenkään aidossa valintatilanteissa ole todennäköistä. Tai kuinka moni arvottaa sekä $As > At$ että terveen lapsen syntymän parhaaksi tulokseksi? Poikkeuksellinen lieinee myös äiti, joka punnitsee arvostuksensa desimaalien tarkkuudella.

Outoudestaan huolimatta parit ($At = 31.25785$, $As = 0$) ja ($At = 0$, $As = 100.0364$) ovat analyysissä hyödylliset, sillä ne voidaan tul-

kita koordinaatistoon sijoittuvan janan päätepisteiksi (Hill ym. 1978). Tämä jana esittää kaikkien niiden At - ja As - arvojen leikkauspisteet, jotka valittaessa testin haluamisen odotetuksi haitaksi tulostuu 0.01 . Samalla jana jakaa koordinaatiston kahteen alueeseen, joille sijoittuvat AGU-testin järkipäälle tai irratiionaaliseksi tekevien At - ja As -arvojen leikkauspisteet. Kuvio 2 havainnollistaa tilannetta.

Mikäli odottava äiti havaitsee At :lle ja As :lle antamiensa koordinaattien leikkaavan janan alapuolella, hänen on päätösteoreettisesti järkevää



antaa verinäyte AGU-testiin (jos esim. $At = 20$ ja $As = 10$, niin testistä odotettu haitta = 0.00745 , jolloin testin hylkäämisestä odotettuun haittaan verrattuna $0.00745 < 0.01$). Janan yläpuoliset leikkauspisteet taas kehottavat luopumaan testistä (mikäli esim. $At = 55$ ja $As = 30$, niin testistä odotettu haitta = 0.02038 , jolloin testin hylkäämisestä odotettuun haittaan verrattuna $0.02038 > 0.01$).

Kuvio 2 havainnollistaa esimerkistäni senkin, että jos äiti näkee terveeseen sikiön abortoinnissa suuremman haitan kuin 31.25785 , hänen ei tarvitse arvottaa As :ä. AGU-testin hylkääminen on näet tällöin jokaisella As :n arvolla rationaalinen valinta. Vastaavasti As :n arvottaminen suuremmaksi kuin 100.0364 tekee At :n punnitsemisen tarpeettomaksi.

ELÄMÄLLE VIERAS MENETELMÄ?

Bayesilaisen päätösmetodin käyttö aidossa valintatilanteessa vaatii esitykseeni verrattuna kaksi parannusta: 1. Vanhempien testituloksista riippuen proseduuri normaalisti etenee AGU-sairausten etsimiseen sikiöstä. AGU-geenitestin valinnasta avautuviin mahdollisuuksiin pitää siis liit-

tää myös sikiötutkimus. Sikiödiagnosillekin on metodin tarpeisiin määriteltävä mm. sensitiivisyys ja spesifisyys sekä kytkettävä diagnoosin mahdolliset lopputulokset todennäköisyyksineen osaksi päätöksentekopuuta. Metodien käytön teknisiä vaikeuksia ei kannata liioitella, sillä päätöksentekopuun rakenne voitaneen siirtää tietokoneohjelmaksi. Ohjelmaan sitten syötetään kulloinkin oikeat todennäköisyydet ja arvostukset. 2. AGU-mutaation kantajatodennäköisyyden, AGU-geenitestin ja sikiödiagnosin sensitiivisyyden jne. arviointi kuuluu aina tieteelliselle asiantuntijalle.

Vaikka todennäköisyydet ja mahdolliset lopputulokset saataisiin päätöksentekopuuhun oikein, bayesilainen metodi voi aidossa tilanteessa olla hyödytön. AGU-testin punnitsijahan ei välttämättä osaa tai halua kvantifioida tärkeinä pitämiään seikkoja suhteellisiksi haitta- tai hyöty-arvoiksi. Miten hän muotoilee erilaiset pelot ja toiveet sekä esim. testin hylkäämisestä mahdollisesti koituvan katumuksen määrällisiksi tunnusluvuiksi? Toisaalta abortin ehdoista tuomitseva äiti kieltäytyy vertailemasta erilaisten aborttitulosten arvoa.

AGU-testin harkitsijaa voi kiinnostaa, päätykö hän parhaaseen valintaan varmemmin intuitiion eli mutu-menetelmän vai kvantifioivan päätösmetodin ohjaamana. Ongelman ratkaisu edellyttää valinnan hyvydelle sekä mutu-menetelmästä että bayesilaisesta metodista riippumattomia kriteeriä. Eräissä psykologisissa kokeissa kriteerinä käytettiin henkilön tyytyväisyyttä valintaansa 2 kk – 12 kk päätöksen jälkeen. Intuitiivisesti toimineet osoittautuivat tällöin tyytyväisemmiksi päätöksinsä kuin kvantifioivan metodin soveltajat. Koska tutkimusten koehenkilöt kuitenkin valitsivat seinäjulisteita ja aikakauslehtiä, johtopäätökset AGU-testin suhteen ovat hankalia. (Ubel ja Loewenstein 1997).

Suomessa mm. lainsäätäjien ja moraalifilosofien tukea nauttii itsemääräämisen periaate: lääkärin ja hänen avustajiensa pitää antaa normaalin ymmärryksen omaavalle potilaalle sellaista oikeaa ja merkityksellistä tietoa, jonka nojalla potilas voi tehdä itsenäisiä valintoja hoitojen yms. suhteen. Tämä velvollisuus merkinnee AGU-geenitestiä tarjottaessa sitäkin, että asiakkaalle selvitetään AGU-mutaation kantajuuteen, AGU-testiin sekä sikiötutkimukseen liittyvien mahdollisten lopputulosten todennäköisyydet.

Mutta pitääkö kukin todennäköisyys kertoa vain kuvailevasti ($P =$ varsin pieni) vai myös numeerisesti ($P = 0.0001$)? Jos tiettyihin tutkimuksiin vedoten valitaan numeerinen esitystapa, niin varsin johdonmukaiselta vaikuttaisi kertoa myös metodista, jolla asiakas voi kyetä systemaattisesti liittämään tulosvaihtoehdot ja niiden numeeriset todennäköisyydet omiin arvostuksiinsa (Weinstein ym. 1980, Shaw ja Dear 1990, Parsons ja Clarke 1993, Ubel ja Loewenstein 1997). Toisaalta mutu-menetelmän keskeinen ongelma on juuri systemaattisuudessa. Sen käyttäjät ovat näet taipuvaisia sivuuttamaan tärkeää informaatiota, mikäli heidän pitää vertailla monia tulosvaihtoehtoja (Ubel ja Loewenstein 1997).

AGU-testiä harkitsemaan joutuvat naiset ovat erilaisia yksilöitä, ja joitakin heistä bayesilainen menetelmä saattaisi auttaa päätöksenteossa – kenties intuitioiden, tunteiden yms. rinnalla. Bayesilaista metodia ei pitäisi tarjota ”puhtaana järkipäisyytenä”, vaan kvantifioinnin rajoitukset ja muut ongelmat tulisi selvittää. Tällä tavoin myös vältettäisiin tuottamasta ahdistusta niille henkilöille, joilta puuttuisi kyky tai halu metodin käyttöön.

SUMMARY

Poutanen S. Can a quantifying decision method help pregnant women make better choices concerning the AGU-gene test? An illustration. *Sosiaalilääketieteellinen Aikakauslehti - Journal of Social Medicine* 1997;34:307–318

One crucial dimension in the fast progress of genetics is the launching of gene tests. The purpose of these tests is to track gene mutations behind various mental or physical defects. The number of tested people is steadily growing all around the world. If a person is allowed to make a free choice concerning a gene test offered to her, she faces a dilemma. The test can provide very useful information but on the other hand no test is absolutely reliable. A false test result may cause serious damage. The aim of this article is to apply bayesian decision analysis to this dilemma.

The main point is not to give the right solution but to illustrate the bayesian decision analysis. The test under scrutiny tracks AGU-gene mutations and it has been offered to thousands of pregnant women in Finland. If a pregnant woman is a carrier of the AGU-mutation, the baby may become fatally ill. The illustrative analysis presented in this article shows clearly that it is not unconditionally rational to choose the AGU-gene test, although the reliability of the test is estimated good.

KIRJALLISUUS

- Aula P, Leisti J. Mutaation tunnistamisesta väestön kartoitukseen. *Duodecim* 1994;110:749-756.
- Châteauevert M ym. Counselling Guidelines for Human Immunodeficiency Virus Serologic Testing. Canadian Medical Association, Ottawa 1993.
- DeVita Jr. V T ym. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- Hietala M, Grön K, Syvänen A-C, Peltonen L, Aula P. Prospects of Carrier Screening of Aspartylglucosaminuria in Finland. *Eur J Hum Genet* 1993;1:296-300.
- Hietala M, Hakonen A, Aro A R, Niemelä P, Peltonen L, Aula P. Attitudes toward genetic testing among the general population and relatives of patients with a severe genetic disease: a survey from Finland. *Am J Hum Genet* 1995;56:1493-500.
- Hietala M, Aula P, Syvänen A-C, Isoniemi A, Peltonen L, Palotie A. DNA-based carrier screening in primary healthcare: screening for aspartylglucosaminuria mutations in maternity health offices. *Clinical Chemistry* 1996;42:1398-1404.
- Hill P H ym. Making decisions: a multidisciplinary introduction. Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Mass. 1978.
- Ikonen E, Palotie L. AGU-tauti: pistemutaatio kehitysvammaisuuden synnä. *Duodecim* 1994;110:667-673.
- Isoniemi A, Hietala M, Aula P, Jalanko A, Peltonen L. Identification of a novel mutation causing aspartylglucosaminuria reveals a mutation hotspot region in the aspartylglucosaminidase gene. *Hum Mutat* 1995;5:318-26.
- Kumpusalo E ym. Yleislääketiede. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 1991.
- Louhiala P. Suostumuksen ongelmia. Suomen Lääkärilehti 1994;49:339.
- Macer D R J. Shaping Genes: Ethics, Law and Science of Using New Genetic Technology in Medicine and Agriculture. Eubios Ethics Institute, 1990.
- Norio R, Nevanlinna H R, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland: rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973;5:109-41.
- Palotie L, Ranki-Pesonen M. Geenidiagnostiikan uudet ulottuvuudet. *Duodecim* 1994;110:647-653.
- Parsons E P, Clarke A J. Genetic risk: women's understanding of carrier risk in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 1993;30:562-566.
- Shaw N J, Dear P R F. How do parents of babies interpret qualitative expressions of probability? *Arch Dis Child* 1990;65:520-523.
- Smith J Q. Decision Analysis: A Bayesian Approach. Chapman & Hall, London 1988.
- Syvänen A-C, Ikonen E, Manninen T, Bengtström M, Söderlund H, Aula P, Peltonen L. Convenient and Quantitative Determination of the Frequency of a Mutant Allele Using Solid-Phase Minisequencing: Application to Aspartylglucosaminuria in Finland. *Genomics* 1992;12:590-595.
- Ubel P A, Loewenstein G. The role of decision analysis in informed consent: choosing between intuition and systematicity. *Soc Sci Med* 1997;44:647-656.
- Weinstein M C ym. Clinical Decision Analysis. W B Saunders Company, Philadelphia 1980.

SEPPO POUTANEN

VTM

Turun yliopisto

Filosofian laitos

Liite 1. Muuttujien At ja As määrittely.

Määritellään muuttuja At sillä oletuksella, että AGU-testin haluamisesta odotettu haitta on 0.01 . Päätöksentekopuu (kuvio 1) ensinnäkin havainnollistaa sen, että muuttujat At ja As vaikuttavat laskelmaan vain äidin ja isän positiivisista testituloksista (testi+) avautuvien mahdollisuuksien kautta. Testin haluamiseen liittyvää alinta oksistoa pitkin voidaan sen sijaan laskea arvo äidin negatiivisesta testituloksesta (testi-) odotetulle haitalle bayesilaisen menetelmän mukaisesti:

$$((100 \times 0.000001) + (0 \times 0.99999)) \times 0.97971 = 0.000098.$$

Toisaalta isän negatiivisesta testituloksesta odotetuksi haitaksi määräytyy vastaavasti:

$$((100 \times 0.000049) + (0 \times 0.99995)) \times 0.97971 = 0.0048.$$

Äidille saadaan AGU-testin valitsemisesta odotettu haitta-arvo laskemalla yhteen hänen mahdollisista testituloksistaan odotetut haitat, ja esimerkiksi äidin negatiivisen testituloksen odotettu haitta-arvo on siis 0.000098 . Koska muuttujan At määrittely tapahtuu nyt suhteessa AGU-testin valitsemisesta odotettuun kokonaishaittaan 0.01 , niin selvitettäväksi tulee, millaisilla $At:n$ arvoilla äidin positiivisesta testituloksesta odotetuksi haitaksi saadaan 0.009902 (sillä $0.01 - 0.000098 = 0.009902$).

Sievennetään yhtälö, joka hyödyntää isän negatiivisesta testituloksesta odotetulle haitalle jo lasketun arvon 0.0048 :

$$0.009902 = (((0.23807As + 0.76191At) \times 0.02029) + 0.0048) \times 0.02029.$$

Yhtälöstä saadaan sieventämällä:

$$0.009902 = (((0.23807As + 0.76191At) \times 0.02029) + 0.0048) \times 0.02029 \quad | : 0.02029$$

$$\Leftrightarrow 0.48802 = ((0.23807As + 0.76191At) \times 0.02029) + 0.0048,$$

joka on yhtäpitävä yhtälölle:

$$0.48802 - 0.0048 = (0.23807As + 0.76191At) \times 0.02029,$$

josta edelleen sieventämällä saadaan:

$$0.48322 = (0.23807As + 0.76191At) \times 0.02029 \quad | : 0.02029$$

$$\Leftrightarrow 23.81567 = 0.23807As + 0.76191At,$$

joka on yhtäpitävä yhtälölle:

$$23.81567 - 0.23807As = 0.76191At,$$

josta saadaan sieventämällä:

$$23.81567 - 0.23807As = 0.76191At \quad | : 0.76191$$

$$\Leftrightarrow 31.25785 - 0.31246As = At.$$

Esimerkissäni muuttujan At arvoksi tulee siis $31.25785 - 0.31246As$ sillä ehdolla, että AGU-testin valitsemisesta odotettu haitta on 0.01 .

Muuttujan As määrittely tapahtuu nyt yksinkertaisesti, sillä yhtälön $23.81567 = 0.23807As + 0.76191At$ kanssa yhtäpitävä on myös: $23.81567 - 0.76191At = 0.23807As$, josta sieventämällä saadaan:

$$23.81567 - 0.76191At = 0.23807As \quad | : 0.23807$$

$$\Leftrightarrow 100.0364 - 3.20036At = As.$$

Esimerkissäni muuttujan As arvoksi tulee siis $100.0364 - 3.20036At$ sillä ehdolla, että AGU-testin valitsemisesta odotettu haitta on 0.01 .