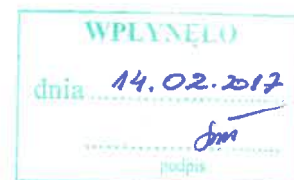




UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM



Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Pediatrii

Klinika Chorób Dzieci

ul. Wielicka 265

PL 30-663 Kraków

tel. +48 12 658 02 56

fax +48 12 658 44 46

klinchdz@cm-uj.krakow.pl

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Marcina Ochaba

Katedra Automatyki i Inżynierii Biomedycznej

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

Przedstawiona do oceny rozprawa **mgr inż. Marcina Ochaba pt. „System wspomagania decyzji dla wczesnego wykrywania dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków”** ma formę oprawnego maszynopisu i typowy dla prac doktorskich układ.

W liczącym 8 stron *Wstępie* dokonano monograficznego przeglądu problematyki związanej z epidemiologią i czynnikami ryzyka dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD). Autor przedstawia najważniejsze zagadnienia dotyczące aktualnej roli tej jednostki chorobowej we współczesnej neonatologii.

W oddzielnej części rozdziału Doktorant przedstawia szczegółowo znane modele predykcyjne BPD.

Kończącą część rozdziału poświęca wyzwaniom jakie stawiane są autorom tworzącym modele predykcyjne, podkreślając zmianę strategii postępowania jako dokonała się w ostatnich kilku latach.

Jako cel pracy Autor stawia sobie opracowanie oprogramowania pozwalającego na znalezienie optymalnej metody predykcji przyszłej diagnozy już po pierwszym tygodniu życia dziecka, niezależnie od ilości dostępnych danych. Dla realizacji tego celu Doktorant zakłada następujące działania:

1. Stworzenie bazy wiedzy w oparciu o historyczne dane 109 pacjentów leczonych w latach 2004-2010 w Klinice Chorób Dzieci Katedry Pediatrii IP WL UJ w Krakowie.
2. Wykonanie predykcji standardowej metodą regresji logistycznej z wykorzystaniem wybranych 14 parametrów opisujących stan dziecka w pierwszym tygodniu życia.
3. Wykonanie predykcji z wykorzystaniem nie stosowanego do tej pory do tego celu algorytmu SVM (*support vector machine*).
4. Ocena trafności, czułości i swoistości proponowanych modeli.
5. Ocena istotności poszczególnych parametrów dla czułości i swoistości przywidywania późniejszej diagnozy.
6. Porównanie własności wyników predykcji otrzymanych różnymi metodami.

Rozdział 1. *Dane* zawiera trzy podrozdziały opisujące szczegółowo źródła danych, charakterystykę danych oraz podstawową analizę statystyczną danych.

Autor oceną objął dokumentację medyczną 109 dzieci. W pracy posłużył się danymi 67 dzieci zabranymi w latach 2004-2006, które to dane wykorzystane były do pracy doktorskiej przez Dr Pawła Stocha oraz dodatkowym zbiorem danych 42 dzieci leczonych w Klinice Chorób Dzieci WLUIJ w latach 2006-2010. Należy podkreślić, że oceniono szczególną grupę dzieci, noworodki ważące przy urodzeniu mniej niż 1500g. Do budowania modeli predykcyjnych Autor wybrał 14 parametrów, kierując się ich dostępnością w szpitalnych rekordach. Z drugiej strony były to zmienne istotne z klinicznego punktu widzenia, którymi posługujemy się w codziennej praktyce przy łóżku chorego. Zmienne te podzielone zostały na odpowiednie kategorie: zmienne o wartościach rzeczywistych, zmienne dychotomiczne i dane dynamiczne. Na szczególną uwagę zasługuje włączenie do analizy zmiennych dynamicznych pochodzących z urządzeń monitorujących podstawowe czynności życiowe chorego. Autor opracował oryginalne oprogramowanie, które umożliwiło odczyt danych tj. czynność serca oraz wysycenie tlenem hemoglobiny (SpO_2) w czasie rzeczywistym (próbki co 2 sekundy) i zapis do bazy danych. Dane te gromadzone były przez pierwszy tydzień życia dziecka i stały się podstawą obliczenia parametrów, które w istotnie kliniczny sposób opisują stan oksygenacji chorych. Warto zauważyć, że klinicyści posługują się na co dzień doraźnymi odczytami tych pomiarów, ale próba wyliczenia pewnych miar trendów zmian ich w czasie i użycia w algorytmach predykcyjnych jest nowatorskim pomysłem.

W kolejnym rozdziale Autor opisał metody predykcji zastosowane w opracowanym systemie wspomagania decyzji. Jak słusznie zostało przedstawione większość publikowanych prac naukowych dotyczących predykcji BPD opiera się na metodzie regresji logistycznej. Doktorant przedstawia teoretyczne podstawy zastosowania regresji logistycznej w naukach medycznych, wprowadza sposoby budowania modeli i oceny ich wiarygodności. Kolejny podrozdział opisuje nowe podejście do predykcji dysplazji oskrzelowo-płucnej. Autor przedstawia zasady metody maszyny wektorów wspierających. Szczegółowo analizuje kolejne modyfikacje metody, zalety i wady odpowiednich wariantów. Ostatnią częścią tego rozdziału jest porównanie obu metod predykcyjnych, z uwzględnieniem specyfiki badanego problemu – czyli diagnozy dysplazji oskrzelowo-płucnej.

W rozdziale pt. *Wstępne wyniki* Doktorant szczegółowo przedstawia proces, który poprzedził właściwe badania, w tym uzasadnia potrzebę analiz wstępnych. W podrozdziale 3.1 opisano wyniki regresji logistycznej, stwierdzając, że średnia trafność predykcji w zależności od liczby parametrów wynosiła od 57,63% do 82,79%. Najlepsze modele charakteryzowały się trafnością wynoszącą od 81% (dla modeli 2 i 3 parametrowych) do 82,79% dla modelu 6 parametrowego. Dodatkowo Autor wnioskuję, że dalsze zwiększanie liczby parametrów nie tylko nie zwiększa skuteczności modelu a wręcz ją ogranicza.

W kolejnym podrozdziale opisano wyniki analiz z zastosowaniem modeli wykorzystujących SVM. Po zastosowaniu optymalizacji wybranych 120 modeli i modyfikując metodę Jackknife uzyskano trafność predykcji na poziomie wartości 80,15%. Wyniki predykcji obu modeli porównano w rozdziale 3.3. Autor stwierdził, że modele oparte na metodzie regresji logistycznej cechują się większą skutecznością. Z tego względu Doktorant zdecydował się na zastosowanie biblioteki LIBSVM. Wyniki tych analiz w porównaniu do regresji logistycznej przedstawiono w rozdziale 3.5. Zastosowanie metody LIBSVM istotnie poprawiło skuteczność predykcji, która dla najlepszego klasyfikatora SVM wyniosła 82,60%. Kolejnym etapem w konstruowaniu systemu jak opisuje Autor była próba włączenia do modeli oceny zdjęć radiologicznych klatki piersiowej. Ze względu na brak danych (zdjęcie rtg wykonano w 1. tygodniu życia jedynie u 64 chorych dzieci), trudności klasyfikacyjne, konieczność subiektywnej oceny po wstępnym przetestowaniu modeli z wykorzystaniem obrazów radiologicznych Doktorant zrezygnował z tego parametru. Podsumowaniem rozdziału *Wstępne wyniki* jest podrozdział 3.7. *Wstępne wnioski*. Autor wskazuje na udokumentowaną pozycję regresji logistycznej i ewentualną możliwość wykorzystania metody SVM w sytuacjach konstrukcji modeli o dużej liczbie zmiennych objaśniających. Istotna jest również uwaga dotycząca często obserwowanego w praktyce klinicznej braku części danych i konieczności predykcji w oparciu o mniejszą od zakładanej liczbę zmiennych.

Rozdział 4. *System wspomaganie decyzji* opisuje sposób budowy bazy wiedzy jak i budowę samego systemu. Doktorant dokonał ponownych obliczeń wszystkich możliwych kombinacji zmiennych objaśniających w modelu LIBSVM. Oceniał średnią dokładność predykcji oraz odchylenie standardowe tej dokładności. W połączeniu z wcześniej wykonanymi obliczeniami metodą

regresji logistycznej uzyskał ponad 33 tysiące wyników predykcji BPD, które umieszczone zostały w bazie wiedzy. Budowę systemu wspomagania decyzji rozpoczęto od napisania odpowiedniego oprogramowania, którego celem była analiza danych zgromadzonych w bazie wiedzy. Autor podzielił proces decyzyjny na 3 etapy: poszukiwania najlepszych do zastosowania modeli, określenia najistotniejszego brakującego parametru objaśniającego oraz poszukiwanie pośród zdefiniowanych cech, takiej, której pomiary nie zwiększają dokładności predykcji. Rozdział kończy się opisującym działanie systemu przykładem klinicznym.

Kolejny rozdział przedstawia eksperymenty ilustrujące działanie stworzonego systemu. Celem udowodnienia, że stworzony system pozwala na uzyskanie lepszych wyników predykcji BPD, porównano jego funkcjonowanie z automatyczną funkcją pakietu Matlab *sequential s l*. Wyniki eksperymentów z użyciem stworzonego systemu pozwoliły wysnuć Doktorantowi szereg istotnych wniosków dotyczących wartości poszczególnych zmiennych oraz wyboru modelu w predykcji BPD.

Rozprawę kończą *Wnioski*, które faktycznie stanowią podsumowanie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników. W konsekwencji Doktorant stwierdza, że możliwe jest stworzenie systemu wspomagania decyzji wspomagającego predykcję dysplazji oskrzelowo-płucnej po pierwszym tygodniu życia noworodka. Pracę zamyka piśmiennictwo liczące 87 pozycji, w większości anglojęzycznych, ale obejmujących również cały szereg publikacji polskich autorów. W rozprawie znajduje się także streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spisy rysunków, tablic i algorytmów.

Rozprawa zawiera odpowiednio duży materiał i jest wynikiem odpowiednio przeprowadzonych eksperymentów. Napisana jest w sposób przejrzysty, uporządkowany. Zwraca uwagę, bardzo dokładne, przemyślane, krok po kroku postępowanie Doktoranta. Ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest bardzo wysoka.

Uwagi krytyczne:

1. W odniesieniu do rozdziału *Wstęp* - uwagi mają charakter redakcyjny i dotyczą sformułowań, które wymagają zmiany:

- „niska masa urodzeniowa” – winno być „mała masa urodzeniowa”
- „wcześniak” – winno być „noworodek urodzony przedwcześnie”

- „36 tygodniu od momentu poczęcia” – winno być „36 tygodniu licząc od daty ostatniej miesiączki”

- „porażenie mózgowe” – winno być „mózgowe porażenie dziecięce”

2. Uwagi dotyczące rozdziału *Dane*.

- Doktorant przeprowadza analizę wybranych 14 parametrów klinicznych. W mojej opinii brakuje kilku istotnych danych, które w poprzednio publikowanych badaniach uznawane były za istotne predyktory BPD. Należą do nich m.in. płeć dziecka, stosunek masy ciała do długości trwania ciąży, sposób rozwiązania porodu. Dane te są podstawowymi danymi klinicznymi, odnotowywane są w każdej dokumentacji medycznej i wprowadzenie ich do modeli byłoby na pewno uzasadnione i cenne. Nie umieszczenie tych znanych czynników ryzyka w modelach wymaga co najmniej komentarza Autora w tej części pracy.
- Kolejna uwaga dotyczy wyboru parametrów przekształcających dane dynamiczne. W pracy brakuje mi opisanego dlaczego wybrano takie parametry jak np. stosunek wartości średnich tętna z pierwszego tygodnia do pierwszego dnia (*bpmmean_tr*) czy też stosunek odchylenia standardowego wysycenia hemoglobiny tlenem z pierwszego tygodnia do pierwszego dnia (*spO2dev_tr*).
- Sposób przedstawiania danych wymaga również poprawy. Jak Doktorant wykazał na stronie 37 rozkład wielu z ocenianych zmiennych był różny od rozkładu normalnego. W takich sytuacjach miarą tendencji centralnej i rozproszenia powinna być mediana i zakres międzykwartylowy, a nie średnia (patrz Tabela 1.2.).
- Kolejna uwaga dotyczy wyboru czynników do modeli regresji logistycznej. W tabeli 1.2. Autor porównał charakterystykę kliniczną dzieci z oraz bez BPD. Niektóre z 14 wybranych czynników nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Uzasadnienia wymaga dlaczego zostały one włączone do modeli (mimo braku różnicy w analizie jednoczynnikowej). Ponowna uwaga dotyczy włączenia do modeli zmiennych o wysokim współczynniku korelacji. Czy nie właściwszym byłoby ograniczenie budowania modeli jedynie do czynników wybranych na podstawie analizy jednoczynnikowej? W mojej opinii może to stanowić pewne wytłumaczenie, że bardzo dobrą

dokładność osiągały modele bazujące na 4-6 parametrach i dalsze włączanie parametrów nie poprawiało dokładności predykcji

3. Uwagi dotyczące rozdziału *Wstępne badania*.

- Uwaga edytorska: w nomenklaturze najczęściej używa się terminu „swoistość” testu a nie „specyficzność”
- W aktualnie publikowanym piśmiennictwie w łączności z terminami swoistość i czułość przedstawia się również wartości PPV (*positive predictive value*) oraz NPV (*negative predictive value*). Myślę, że planując publikacje z tematu rozprawy doktorskiej umieszczenie tych danych mogłoby podnieść wartość pracy

4. Uwagi dotyczące rozdziału *Wnioski*

- W prezentowanej rozprawie brakuje mi pewnego podsumowania: co nowego wnosi prezentowana praca, jakie są jej mocne strony, jakie są jej słabe strony, ograniczenia. Warto by również zawrzeć pewne wskazówki na przyszłość, w jakim kierunku powinny zmierzać kolejne prace.

Powyższe uwagi nie negują uzyskanych przez Doktoranta wyników i nie wpływają na całościową ocenę przedstawionej rozprawy. Z przyjemnością muszę stwierdzić, że stanowi ona niezwykle wartościową próbę stworzenia systemu wspomagania decyzji wspomagającego predykcję dysplazji oskrzelowo-płucnej po pierwszym tygodniu życia noworodka.

Uważam, że rozprawa mgr inż. Marcina Ochaba spełnia kryteria stawiane przez ustawę o stopniach naukowych. W związku z powyższym stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie o dopuszczenie mgr inż. Marcina Ochaba do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. med. Przemko Kwinta, prof. UJ

Kraków, dnia 8 lutego 2017 roku