

Dr hab. n. med. Andrzej Kędzia Prof. UM

Poznań 24.11.2017.

Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatricznego,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

ul. Szpitalna 27-33

Recenzja

pracy doktorskiej mgr inż. Urszuli Smyczyńskiej pt.: „Ocena przydatności sieci neuronowych jako narzędzi wspomagających diagnostykę i terapię hormonem wzrostu dzieci niskorosłych”.

Praca została wykonana w Katedrze Automatyki i Inżynierii Biomedycznej na Wydziale Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie, pod kierunkiem Prof. dr hab. inż. Ryszarda Tadeusiewicza.

Praca obejmuje 188 stron tekstu, 20 tabel, 91 rycin oraz 129 pozycji literatury, zamieszczonej w kolejności alfabetycznej. Układ pracy jest typowy, zgodny z ogólnie przyjętymi zasadami; na początku zamieszczone jest streszczenie polskie i angielskie.

Podjęta przez Autorkę próba rozwiązania problemu oceny wpływu poszczególnych czynników na przebieg diagnozowania i leczenia wzrostowego niskorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, przy użyciu sieci neuronowych, jest bardzo ciekawa i stanowi ważne zagadnienie, nie tylko w sensie poznawczym ale także z punktu widzenia praktycznego.

Wzrastanie organizmu człowieka jest procesem wieloetapowym, złożonym, podlegającym wpływowi wielu czynników. Niektóre z nich wpływają na przebieg wzrastania w okresie wewnątrzmacicznym a inne po urodzeniu. W okresie płodowym główną rolę w fizjologicznym wzrastaniu odgrywiają insulinopodobne czynniki wzrostu-I i -II wytwarzane po części przez matkę a w późniejszym czasie także przez płód i łożysko. W tym okresie rozważa się również wpływ insuliny. Po urodzeniu, stopniowo rolę stymulatorów wzrostowych przejmują hormon wzrostu oraz IGF-I. Trzeba także pamiętać, że nie jest to proste oddziaływanie hormonalne, gdzie można oceniać działanie poszczególnych hormonów, ale jest to skomplikowane współdziałanie wielu czynników hormonalnych, ściśle powiązanych ze sobą i wzajemnie oddziaływujących na siebie, powodujących wzajemną regulację tych wpływów. Sytuacja ta komplikuje się dodatkowo jeśli z tego fizjologicznego modelu ubywa jeden czy kilka czynników wskutek wystąpienia patologii. W sytuacji takiej działanie pozostałych zmienia się radykalnie. Z tego powodu, w sytuacji patologicznej, na przykład

deficytu hormonu wzrostu, możliwość oceny wpływu wszystkich wzajemnych oddziaływań jest niesłychanie trudna do oceny.

Leczenie chorych z somatotropinową niedoczynnością przysadki rekombinowanym hormonem wzrostu wydaje się być stosunkowo proste. Wystarczy pokryć deficyt GH poprzez substytucję brakującego czynnika. Jednak jeśli przyjrzymy się bliżej temu zagadnieniu, to na jakość procesu terapeutycznego może wpływać wiele zmiennych. Na przykład dawka leku, częstość podawania, odpowiedni moment rozpoczęcia terapii, zakres niedoboru wzrostu, opóźnienie wieku kostnego, wzrost rodziców, ewentualny niedobór innych hormonów przysadkowych itd. Jak widać możliwości jest wiele i tym samym duży jest zakres regulowania poszczególnych wpływów na proces wzrastania. Trudne jest dokonanie oceny modyfikacji efektu wzrostowego przez poszczególne, wzajemnie ze sobą powiązane czynniki.

Uzyskanie jak najlepszego efektu terapeutycznego w tej chorobie jest ważne z wielu względów. Najważniejsze jest oczywiście uzyskanie jak największej satysfakcji chorego i uzyskanie jego dobrostanu. Musimy sobie zdawać sprawę, że deficyt hormonu wzrostu najczęściej nie pojawił się przed chwilą, ale że utrzymywał się przez jakiś czas, co spowodowało określone zaległości. Im ten czas był dłuższy, tym te deficyty wzrostowe będą trudniejsze do nadrobienia. Jedynym sposobem na zmniejszenie zakresu tych niedoborów, będzie odpowiedni czas poświęcony na leczenie i optymalne wykorzystanie możliwości terapii. Drugim, bardzo ważnym względem, do którego zwłaszcza w ostatnich latach przywiązujemy coraz większą wagę jest koszt leczenia. Co prawda na przestrzeni ostatnich 30-lat cena rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu zmniejszyła się w sposób zasadniczy, to jednak konieczność prowadzenia stałego monitorowania leczenia wraz z ceną zakupu leku, długotrwałość terapii liczoną w latach a niekiedy w dziesięcioleciach, powoduje że koszty nie pozostają bez znaczenia. Nadal jest to kilkadziesiąt tysięcy w przeliczeniu na każdego pacjenta. Dlatego też znajomość poszczególnych oddziaływań różnych czynników wpływających na efektywność terapii rhGH ma olbrzymie znaczenie, także ekonomiczne.

Dostarczenie przez panią mgr inż. Urszulę Smyczyńską narzędzia, które może ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu i optymalizować uzyskiwane efekty terapeutyczne, zasługuje na wielkie uznanie nie tylko ze strony lekarskiej ale przede wszystkim ze strony chorych. Nie bez znaczenia może być tu także odnoszona korzyść społeczno-ekonomiczna.

Układ całości pracy doktorskiej mgr inż. Urszuli Smyczyńskiej jest zgodny z powszechnie przyjętymi dla takich prac kryteriami.

Wstęp został napisany starannie i wyczerpująco. Poruszono w nim najważniejsze aspekty związane z procesem rozwoju i wzrastania organizmu człowieka w warunkach fizjologicznych. Pokrótkie przybliżono także powody patologii prowadzącej do deficytów wzrostowych. Uwzględniono również podstawowe zasady prowadzenia diagnostyki hormonalnej niedoborów wzrostowych. Stanowi on dobre przygotowanie i wprowadzenie

do tematu badań i jest tym cenniejszy, że Doktorantka nie jest lekarzem i przygotowanie go w sposób tak poukładany, konsekwentny wymagało od niej szczególnego wysiłku i poprawności. W dalszej części wstępu opisano i scharakteryzowano w oparciu o piśmiennictwo modele matematyczne stosowane do przeprowadzenia analizy skuteczności leczenia rhGH, zwracając uwagę na ich zalety i ograniczenia. Taka ocena wad i zalet stanowi doskonale wprowadzenie do przedstawienia zupełnie nowego podejścia do problemu predykcji skuteczności leczenia hormonem wzrostu, jakie oferują sieci neuronowe. Następnie pokrótce przedstawiono możliwości zastosowania ich w medycynie, aby dalej przejść do zapoznania czytelnika z budową takich sieci neuronowych i metodami ich uczenia. W zrozumieniu zagadnienia bardzo pomocne są podane w tej części wstępu przykładowe zastosowania takich sieci w ocenie konkretnych sytuacji medycznych, jak choćby w prognozowaniu zmian glikemii u chorych na cukrzyce czy ocenie rokowania u chorych z nowotworami. Takie przedstawienie tematu jest z kolei szczególnie cenne dla czytającego, który nie ma wykształcenia inżynierskiego.

W rozdziale dotyczącym metod i badanego materiału ukazano wszystkie analizowane dane przed i w trakcie leczenia. Dobór danych został bardzo starannie przeprowadzony z uwzględnieniem wielu czynników, które mogą potencjalnie wywierać jakikolwiek wpływ na przebieg procesów wzrostowych. Zasluguje to na szczególną pochwałę. Także przygotowanie wstępne analizowanych czynników, w tym ich przekształcenia matematycznego oraz usunięcia danych niepełnych z punktu widzenia medycznego, wymagało z pewnością bardzo dużej wiedzy fachowej. Precyzyjnie przedstawiono użyte narzędzia informatyczne i sposób konstruowania i oceny przyjętych modeli. Na zakończenie omówiono poszczególne sieci.

W rozdziale poświęconym wynikom prowadzonych badań, Doktorantka przedstawiła wiele danych otrzymanych w oparciu o użyte modele neuronowe, co umożliwiło ich porównanie i ocenę skuteczności w analizowaniu poszczególnych zależności mogących mieć wpływ na prowadzone leczenie z użyciem rekombinowanego hormonu wzrostu. Prowadzone analizy dotyczyły zarówno okresu przed rozpoczęciem leczenia jak i pierwszego roku terapii oraz wpływu na efektywność uzyskiwania wzrostu ostatecznego. Szczegółowa weryfikacja wpływu danych wprowadzanych do poszczególnych sieci, pozwoliła na ujawnienie ich wagi dla procesu leczenia. W konsekwencji pozwoliło to na eliminację części parametrów o braku ewidentnego wpływu na efektywność procesów wzrostowych, przez co ocena oddziaływania pozostałych czynników stała się bardziej zauważalna. Jednym z bardziej zaskakujących wyników jest wykluczenie z modeli neuronowych wyników testów wydzielania hormonu wzrostu, wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia.

Wyniki przedstawiono w sposób bardzo staranny i czytelny, wzbogacony o wykresy i tabele. W znaczący sposób ułatwiło to zrozumienie analizowanych trudnych zależności. Na ich podstawie doktorantka wykazała użyteczność swoich modeli neuronowych, przede wszystkim w prognozowaniu przebiegu wzrastania w pierwszym roku leczenia oraz prognozowania wzrostu ostatecznego. W najlepszych modelach neuronowych wykazała, że

predykcja przebiegu wzrastania w pierwszym roku terapii charakteryzowała się błędem testowym rzędu 0,25-0,27 i współczynnikiem determinacji wynoszącym około 50 procent, co oznacza że tylko połowa obserwowanej zmienności wzrastania dzieci w tym okresie pozostaje niewyjaśniona. Ponadto, dla prognozowania wzrostu końcowego błąd zbioru testowego sięga 0,47-0,53 SD, co daje różnicę zaledwie 3,2 – 3,4 cm. Wykazano więc, że sieci neuronowe są równie skuteczne jak inne stosowane dotychczas metody modelowania. Co ważne, dokonano także analizy przyczyn powstawania potencjalnych błędów powodujących niedokładności modeli. Zaliczono tu niedokładności pomiarowe zmiennych wejściowych. Dotyczy to nie tylko niedokładności powstających przy mierzeniu pacjentów, ale także subiektywizmu w ocenie wieku kostnego, nieregularności prowadzenia leczenia przez chorych, czy występujących w trakcie terapii chorób niezwiązanych z leczeniem. Okazuje się, że dla wszystkich trzech badanych typów sieci neuronowych stworzono modele o podobnej dokładności przy analizie pierwszego roku leczenia. Natomiast dla oceny wzrostu ostatecznego, najdokładniejsze były sieci RBF. Jednocześnie wykazano, że warunkiem uzyskania poprawnych wyników było przeprowadzenie redukcji liczby wejść, przy zachowaniu zasady, że mniej dokładne są zarówno sieci bardzo małe jak i bardzo duże. W oparciu o badane modele dla pierwszego roku leczenia rhGH wykazano, że do najistotniejszych predyktorów skuteczności terapii należą: płeć, wiek, stadium dojrzewania, stężenie IGF-I, masa ciała oraz początkowa dawka rhGH. Dodatni lub ujemny wpływ poszczególnych czynników pokrywa się z dostępnymi w piśmiennictwie danymi z pochodzącymi z wieloletnich badań klinicznych prowadzonych na dużych grupach chorych. Z drugiej jednak strony, Doktorantka wykazała, że najdokładniejsze są modele analizujące tylko dane nie związane bezpośrednio ze wzrastaniem, jak na przykład się RBF 2:2-14—1:1 ale jednocześnie wykluczyła ona ich przydatność medyczną.

W prognozowaniu wzrostu ostatecznego u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, leczonych rhGH, najbardziej znaczącą różnicą jaka została wykazana przy zastosowaniu sieci był niewielki wpływ wzrostu rodzicielskiego. Z predykcyjnego punktu widzenia ważne jest także pokazanie, że znaczącą rolę odgrywają także stężenia IGF-I i IGFBP-3, które w modelach w innych autorów nie były w ogóle uwzględniane. Najbardziej jednak zaskakującym odkryciem Doktorantki jest wykazanie małego znaczenia dla prognozowania, wyników testów stymulacyjnych oceniających wyrzut hormonu wzrostu. Wynika to prawdopodobnie z małej powtarzalności tych badań.

Najważniejszym osiągnięciem w pracy wykonanej przez Panią mgr inż. Urszulę Smyczyńską jest wykazanie przydatności sieci neuronowych do wspomagania zarówno diagnostyki jak i leczenia hormonem wzrostu dzieci z jego deficytem. Dotyczy to zarówno prognozowania skuteczności leczenia w pierwszym roku terapii jak i w latach następnych. Ponadto, praca dostarcza cennych informacji o wpływie poszczególnych czynników na procesy wzrostowe, co pozwala na optymalizację leczenia. Bardzo ważnym wnioskiem jest także zwrócenie uwagi na powody powstawania błędów predykcyjnych. Zauważenie ich

pozwole z pewnością na poprawę przewidywania odpowiedzi wzrostowej na prowadzoną terapię hormonem wzrostu.

Za te obserwacje, optymalizujące skuteczność leczenia zarówno pod względem medycznym jak i ekonomicznym, Pani mgr inż. Urszula Smyczyńska zasługuje na szczególne uznanie.

Podsumowując całość przedstawionej do recenzji pracy, uważam ją za bardzo dobrą, stanowiącą o poszerzeniu naszej wiedzy na temat somatotropinowej niedoczynności przysadki, zarówno co do diagnozowania, jak też co do prowadzenia leczenia. Uważam, że efekty tej pracy powinny przede wszystkim wpłynąć na poprawę opieki nad naszymi pacjentami, być może zmniejszyć koszty prowadzonej terapii. Efektem pracy powinno być szybkie wdrożenie praktyczne jej wyników..

Pani mgr inż. Urszula Smyczyńska zaprezentowała rozległą wiedzę naukową, co w połączeniu z praktycznym podejściem, pozwoliło na przeprowadzenie bardzo interesujących i potrzebnych z punktu widzenia klinicznego, badań. Praca napisana jest w sposób obszerny ale jednocześnie logiczny. Świadczy to o dużym doświadczeniu i ugruntowanej wiedzy.

Praca doktorska Pani mgr inż. Urszuli Smyczyńskiej pt.: „Ocena przydatności sieci neuronowych jako narzędzi wspomagających diagnostykę i terapię hormonem wzrostu dzieci niskorosłych” spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane przy ubieganiu się o stopień doktora.

Wnoszę do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dyscyplinie biocybernetyki i inżynierii biomedycznej.

Poznań, dn. 24 listopada 2017 r.

dr hab. med. Andrzej Kędzia, prof. UMP

