

Warszawa, 25.09.2010 r.

Doc. dr hab. inż. Piotr Ładyżyński
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej
im. Macieja Nałęcz
Polskiej Akademii Nauk



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: *Wykorzystanie metod sztucznej inteligencji do regulacji poziomu insuliny w organizmie człowieka*

Autor rozprawy: Mgr inż. Rafał Doniec

Promotor rozprawy: Prof. dr hab. inż. Ewaryst Tkacz

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy problematyki technicznego wspomagania diagnozowania i leczenia cukrzycy. Jest to dziedzina, która rozwija się od chwili odkrycia insuliny w latach 20-tych XX. wieku i której rozwój uległ przyspieszeniu w ciągu ostatnich 20. lat w związku z gwałtownym wzrostem zachorowalności na cukrzycę. Obecnie liczba osób chorych na cukrzycę przekracza 250 mln w skali całego świata, a szacunki wskazują, że do roku 2030 – przekroczy 370 mln. Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, która prowadzi do wielu ostrych i późnych powikłań, skutkujących obniżeniem jakości życia, kalectwem i przedwczesną śmiercią. Jedynym znanym sposobem uniknięcia lub opóźnienia ich rozwoju jest utrzymywanie stężenia glukozy we krwi pacjenta na poziomie jak najbliższym temu, który występuje u ludzi zdrowych. Nie jest to zadanie łatwe, zważywszy że na poziom glukozy we krwi wpływa wiele czynników substratowych, hormonalnych i nerwowych. Najistotniejszym elementem złożonego systemu zapewniającego homeostazę glukozy jest układ regulacji glukoza – insulina, który u osób chorych na cukrzycę ulega zaburzeniu (cukrzyca typu 2) lub całkowitemu zniszczeniu (cukrzyca typu 1). W skrajnym przypadku (cukrzyca typu 1), komórki trzustki odpowiedzialne za wydzielanie insuliny ulegają całkowitemu zniszczeniu i pacjent, aby przeżyć, musi otrzymywać insulinę z zewnątrz. Ilość insuliny, która powinna być podana w danej sytuacji zależy od aktualnego stężenia glukozy we krwi i dynamiki jego zmian, ale również od składu i wielkości posiłków, które pacjent spożył lub zamierza spożyć, natężenia i czasu trwania wysiłku fizycznego (wykonanego i planowanego), poziomu stresu, a także stężenia wielu hormonów takich jak: glukagon, adrenalina, hormon wzrostu, itd. Zagadnienie efektywnego dozowania insuliny, zapewniającego utrzymywanie normoglikemii, jest przedmiotem zainteresowania wielu zespołów

1

RAU	Biuro Dziekana	
	Wpłynęło dnia	05.10.2010
	Nr	15 / zał.

badawczych. Tematowi temu poświęcona jest również recenzowana praca mgr. Rafała Dońca, w której Doktorant poddał weryfikacji przydatność metod sztucznej inteligencji, takich jak: sieci neuronowe, algorytmy falkowe i przede wszystkim struktury falkowo-neuronowe do wspomagania decyzji lekarza, dotyczących prowadzenia insulinoterapii. Warto nadmienić, że wspomniane wyżej metody sztucznej inteligencji są stosowane z powodzeniem od wielu lat w zespole Promotora pracy prof. dr. hab. Ewarysta Tkacza do rozwiązywania różnorodnych problemów z zakresu inżynierii biomedycznej.

Należy podkreślić, że praca mgr. Rafała Dońca ma również po części charakter konstrukcyjny. Doktorant zaprojektował bowiem i zaimplementował serwis internetowy służący do gromadzenia danych dotyczących stanu pacjentów z cukrzycą oraz wspomagającego decyzje dotyczące konieczności zastosowania insulinoterapii i dozowania insuliny.

Podstawowym celem, jaki postawił przed sobą Autor było wyodrębnienie własnej struktury falkowo-neuronowej odwzorowującej przebieg glikemii, uzyskany w wyniku wielokrotnych pomiarów stężenia glukozy we krwi pacjenta. W ocenianej pracy dodatkowo wyróżniono 9 celów szczegółowych obejmujących m.in. zapoznanie się z dostępnymi rozwiązaniami dotyczącymi tematu pracy, zebrania bazy danych wyników oznaczeń stężenia glukozy we krwi, opracowanie z wykorzystaniem algorytmów falkowych możliwości aproksymacji przebiegów glikemii u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą, określenie struktury systemu sieci neuronowej odzwierciedlającej przebieg pracy ludzkiej trzustki (dla wyznaczonej wcześniej funkcji aproksymującej wyniki pomiarów), opracowanie założeń projektowych i zbudowanie systemu informatycznego dla systemu „sztucznej trzustki”, eksperymentalne porównanie działania zaimplementowanej sieci neuronowej z algorytmami opartymi na innych rodzajach aproksymacji oraz określenie przydatności wypracowanej metody i potencjalnych kosztów jej realizacji. W pracy postawiono również jedną tezę, która brzmiała: *„Istnieje możliwość odtworzenia przebiegu krzywej cukrowej, otrzymanej w wyniku pomiarów stężenia cukru we krwi z użyciem testów suchych, w oparciu o algorytmy neuronowo-falkowe”*.

Praca, w której Autor stara się osiągnąć wyznaczone cele oraz wykazać słuszności postawionej tezy liczy łącznie 261 stron, przy czym wydrukowany egzemplarz pracy zawiera 144 strony, natomiast pozostała jej część zamieszczona jest w wersji elektronicznej na płycie CD. Praca składa się z 7. rozdziałów zawartych na 120. stronach, uzupełnionych spisami 120. pozycji piśmiennictwa, 38. rysunków, 8. tabel, 19. wykresów, wzorów i skrótów oraz 19. adresów stron WWW, a także 9. załączników, zawierających m.in. dane, które nie zmieściły się w głównej części pracy oraz spis piśmiennictwa uzupełniającego, obejmujący 440 pozycji, zgromadzonych we wspomnianej wyżej wersji elektronicznej.

Pierwszym rozdział pracy rozpoczyna się fragmentem wykazującym zacieśnianie się związków łączących nauki biologiczne i medyczne z techniką. Następnie przedstawione są cel główny i cele szczegółowe oraz teza pracy, a w dalszej części – syntetyczny opis zawartości pracy, który pozwala czytelnikowi zorientować się w jej zakresie tematycznym przed rozpoczęciem szczegółowej lektury. W dalszej części *Wstępu* przedstawiono: podstawowe informacje na temat cukrzycy, charakterystykę techniki reflektometrycznej w zastosowaniu do pomiarów stężenia glukozy metodą suchych testów paskowych oraz przykłady innych metod stosowanych do pomiaru stężenia glukozy.

W drugim rozdziale, stanowiącym wprowadzenie do zasadniczej części rozprawy, zaprezentowano charakterystykę glukometrów wykorzystujących suche testy paskowe Accutrend Glucose, opis innych urządzeń, biosensorów i czujników do pomiaru stężenia glukozy we krwi oraz charakterystykę noszonych pomp insulinowych, w tym opis modeli dostępnych na polskim rynku. Dalsza część rozdziału zawiera podstawowe dane na temat sieci neuronowych, transformaty falkowej oraz sieci falkowo-neuronowych, tzn. metod i narzędzi matematyczno-analitycznych, które wykorzystywane były przez Autora w trakcie prowadzonych badań.

W początkowej części trzeciego, najdłuższego, liczącego 53 strony, rozdziału rozprawy zatytułowanego *Cel pracy*, rozpoczynającego opis wyników prac własnych Autora, powtórzono cele pracy i przedstawiono aplikację internetową, opracowaną przez Autora w celu zdalnego pozyskiwania wyników oznaczeń glukozy we krwi. Następnie przedstawiono wyniki aproksymacji wyników 56. „prób cukrzycowych” za pomocą funkcji wykładniczej, szeregu Fouriera, funkcji Gaussa i wielomianu 3-stopnia, uzyskując najlepsze wyniki dla dwóch ostatnich funkcji. Eksperymenty te pozwoliły wyznaczyć zbiory uczące dla sieci neuronowej rozpoznającej konieczność podania pacjentowi insuliny / analogu insuliny. Dalsza część rozdziału 3. poświęcona jest analizie wyników długotrwałego monitorowania stężenia glukozy we krwi pacjenta z cukrzycą w celu określenia powtarzających się wzorców zmian glikemii. Badany przebieg 2.600 wyników aproksymowano stosując 8 modeli opartych na rozwinięciu w szereg Fouriera. Dla porównania wykonano również próby aproksymacji z zastosowaniem 5 innych modeli / funkcji (np. Gaussa). We wszystkich przypadkach współczynniki determinacji dla regresji liniowej wartości mierzonych i modelowanych były niższe od 0,03 wskazując na brak przydatności zastosowanych funkcji do odtwarzania rzeczywistego przebiegu glikemii (najwyższe wartości uzyskano dla jednego z modeli opartych na rozwinięciu w szereg Fouriera i aproksymacji funkcją Gaussa). W związku z tym, podjęto próbę wykorzystania 5. podstawowych falek, dostępnych w środowisku oprogramowania MatLab, dla osiągnięcia zamierzonego celu. W związku z wynikami tych prób, które wykazały potencjał zastosowania analizy falkowej do opisu fluktuacji badanego sygnału, Autor opracował własną rodzinę falek o nazwie „diab”, którą przedstawił w kolejnej części rozdziału 3. Następnie opracował i przedstawił strukturę sieci

neuronowej „wyzwalanej” opracowaną rodziną falek, przedstawił założenia funkcjonowania systemu „sztucznej trzustki”, służącego do rozpoznawania funkcji powstałej w wyniku aproksymacji długotrwałego przebiegu glikemii (z wykorzystaniem struktury falkowo-neuronowej), rozpoznawania konieczności podania insuliny (z wykorzystaniem sieci neuronowej) i wreszcie określającego dawkę insuliny na podstawie tabeli dawkowania. System ten został wykonany przez Autora w formie łatwego w użyciu serwisu internetowego, a szczegóły implementacji zostały opisane w kolejnej części rozdziału 3. Następnie Autor przedstawił wyniki zastosowania opracowanej struktury falkowo-neuronowej wskazujące na jej przewagę w rozpoznawaniu przebiegów glikemii charakterystycznych dla pacjenta z cukrzycą w stosunku do dwóch wymienionych wcześniej metod dających najlepsze wyniki. W tej części pracy zawarto również wyniki wykazujące przewagę opracowanej sieci neuronowej w rozpoznawaniu konieczności podania insuliny w stosunku do dwóch opisanych wcześniej funkcji aproksymujących wyniki „prób cukrzycowych”. Rozdział 3. kończy podsumowanie uzyskanych wyników.

Rozdział 4., zawiera przegląd rozwiązań dotyczących algorytmów dozowania insuliny i predyktorów glikemii, których celem działania jest wspomaganie prowadzenia leczenia cukrzycy, w którym Autor przedstawia podobne do własnego rozwiązania, zaprezentowane w ostatnich latach na świecie i przeprowadza ich analizę porównawczą.

W kolejnym rozdziale przedstawiony jest opis działania i sposób obsługi opracowanego przez Autora oprogramowania, realizującego funkcje rejestracji danych pacjenta i wspomagania decyzji dotyczącej prowadzonego leczenia, zaimplementowanego w formie serwisu internetowego.

Rozdział 6. poświęcony jest omówieniu potencjalnych kierunków dalszego rozwoju systemu przedstawionego w pracy. W ramach przyszłej rozbudowy systemu, Autor wskazuje na konieczność zwiększenia bezpieczeństwa danych, szybkości działania systemu, jego niezawodności i stabilności, co jednak może wiązać się z koniecznością zastosowania doskonalszych, a więc i droższych, narzędzi programistycznych i platformy sprzętowo-systemowej. Autor wskazuje także na możliwość zastosowania w przyszłości innych narzędzi z obszaru sztucznej inteligencji, np. systemów rozmytych, czy algorytmów genetycznych. Kierunki doskonalenia działania opracowanych algorytmów obejmują natomiast przeprowadzenie analizy i uwzględnienie w systemie innych niż glikemia parametrów i oparcie tej analizy na danych pochodzących od większej grupy pacjentów.

Zasadniczą część pracy kończy rozdział 7., w którym Autor podsumowuje cele osiągnięte w czasie realizacji pracy, stwierdza potwierdzenie głównej tezy pracy, dotyczącej możliwości odtworzenia przebiegu glikemii z wykorzystaniem algorytmów neuronowo-falkowych oraz przedstawia 5 wniosków dotyczących skuteczności zastosowania algorytmów falkowych do detekcji przebiegów glikemii i możliwości ich wykorzystania do wspomagania leczenia insuliną.

Oceniając poprawność i oryginalność tezy postawionej w pracy mgr. Rafała Dońca, Recenzent stwierdza, że nie są mu znane inne prace badawcze dotyczące wykorzystania algorytmów neuronowo-falkowych w podobnym, do zaproponowanego przez Autora, celu. W związku z tym, pomijając, opisane w dalszej części recenzji zastrzeżenia recenzenta, dotyczące poprawności używanego przez Doktoranta nazewnictwa, postawioną tezę należy uznać za poprawną i w pełni oryginalną.

Analiza zawartości rozdziałów 1., 2. i 4. oraz przytoczonej przez Autora listy publikacji, która wraz z listą uzupełniającą liczy ponad 550 pozycji, świadczy o wysokim poziomie wiedzy Autora w obszarze dotyczącym tematu ocenianej pracy. Należy jednak odnotować, że opis innych niż reflektometryczne mierników stężenia glukozy, przedstawiony w rozdziale 2. został potraktowany bardzo skrótowo. Recenzent uznaje jednak, że celem jego umieszczenia w pracy było raczej podkreślenie możliwości zastosowania tego typu mierników jako alternatywnego, wobec reflektometrów wykorzystujących suche testy paskowe, źródła danych dla opracowywanego systemu, niż przeprowadzenie ich systematycznego i wyczerpującego przeglądu. W części *Wstępu*, będącej wprowadzeniem do zagadnień medycznych poruszanych w pracy, Autor nie ustrzegł się kilku błędów, np. definicja cukrzycy na str. 12 jest nieściśła (nie obejmuje ona np. wszystkich przypadków cukrzycy typu 2) a sposoby leczenia cukrzycy opisane są zbyt skrótowo.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że mgr Rafał Doniec jest współautorem kilku doniesień na konferencjach krajowych i międzynarodowych, na które powołuje się w rozdziale 4., dotyczącym przeglądu podobnych do własnego rozwiązań zaprezentowanych w ostatnich latach na świecie. Pewien niedosyt budzi jedynie fakt, że w przeglądzie tym nie wspomniano takich rozwiązań jak system UTOPIA opracowany przez T. Deutscha i wsp., w którym zastosowano analizę szeregów czasowych w odniesieniu do przebiegu glikemii, podobną do tej wykorzystanej przez Autora.

Analizując zasadniczą część rozprawy, w której Autor opisał wyniki własnych prac, można stwierdzić, że zademonstrowana skuteczność systemów neuronowo-falkowych do odtwarzania przebiegu glikemii dowodzi słuszności postawionej na wstępie tezy w odniesieniu do zbioru danych wejściowych, którym dysponował Autor. Pozytywny wynik zastosowania systemu neuronowo-falkowego może stanowić punkt wyjścia do szerszego wykorzystania tego typu metod w algorytmach wspomagania podejmowania decyzji w leczeniu cukrzycy. Wprawdzie „konkurencja” nie była zbyt silna, gdyż pozostałe testowane metody aproksymacji nie były w stanie odtworzyć przebiegu glikemii z zadowalającą dokładnością, jednak nie umniejsza to pozytywnego wyniku uzyskanego przez algorytm neuronowo-falkowy. Na odnotowanie zasługuje fakt, że efekty pracy zostały opracowane w postaci serwisu internetowego, który może być udostępniony pacjentom, co z pewnością ułatwi jego testowanie, modyfikacje i dalszy rozwój. Możliwość bezpośredniego wykorzystania uzyskanych

wyników w praktyce niewątpliwie stanowi atut tej pracy. Połączenie w pracy aspektów badawczych, z zastosowaniem nowatorskiej metodyki, i implementacyjnych wymagało od Autora opanowania zarówno dość skomplikowanego aparatu matematyczno-analitycznego, jak i nowoczesnych technologii i narzędzi sieciowych i programistycznych, pozwalających na implementację i udostępnienie systemu w formie serwisu internetowego.

Lektura części pracy poświęconej omówieniu wyników badań własnych Autora nasuwa kilka uwag i wątpliwości.

Po pierwsze, badania prowadzono opierając się na wynikach „próby cukrzycowej” pochodzących od 56. osób (po kilka oznaczeń stężenia glukozy) oraz 2.600. wynikach oznaczeń stężenia glukozy, pochodzących od jednego pacjenta z cukrzycą, zarejestrowanych w ciągu 2,5 roku. W pracy nie sprecyzowano, czy i w jaki sposób weryfikowano wiarygodność danych dotyczących wyników oznaczeń glikemii. Zakładając, że wiarygodność glikemii nie podlegała weryfikacji, można mieć wątpliwości, co do jakości danych wejściowych. Ta wątpliwość oraz oparcie proponowanego algorytmu wspomaganie decyzji lekarza wyłącznie na wynikach oznaczeń stężenia glukozy, bez uwzględnienia innych zmiennych, takich jak np. ilość podanej wcześniej insuliny, czy wielkość spożywanych posiłków, stanowią najistotniejsze ograniczenia zaproponowanego przez Autora podejścia. Należy jednak zaznaczyć, że Autor zdaje się mieć tego świadomość i w rozdziale 6., opisując kierunki rozwoju opracowanego systemu, wspomina o konieczności uwzględnienia w analizie innych, prócz stężenia glukozy, parametrów. W tym kontekście, sformułowanie „sztuczna trzustka” w odniesieniu do opracowanego przez Autora systemu jest stosowane, zdaniem recenzenta, nieco na wyrost. Nazwa ta zwykle dotyczy systemów działających w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego, kiedy zarówno element pomiarowy (czujnik stężenia glukozy) jak i algorytm dozowania oraz element wykonawczy (pompa insulinowa) działają w sposób quasi-ciągły. Dla systemów podobnych do opracowywanego przez Autora częściej stosowaną nazwą jest „algorytm dozowania lub wspomaganie dozowania insuliny”.

Po drugie, lektura pracy nie pozwala ustalić, czy wyniki oznaczeń glukozy (ze zbioru 2.600 pomiarów) były wstępnie korygowane (interpolowane), aby zapewnić równomierny rozkład próbek w czasie oraz, w jaki sposób wykorzystywane są dane wprowadzane przez pacjentów chcących skorzystać z opracowanego systemu, tzn. czy wyniki oznaczeń glikemii przed ich wykorzystaniem w opracowanej sieci neuronowej i algorytmie neuronowo-falkowym są w jakikolwiek sposób przetwarzane, aby uwzględnić nierówne odstępy czasu pomiędzy poszczególnymi pomiarami.

Po trzecie, w rozdziale 3.4 Autor stwierdza, że jako strukturę sieci neuronowej dla falki „diab” wybrano jednokierunkową wielowarstwową sieć neuronową oraz jednokierunkową wielowarstwową sieć rekurencyjną, przy czym, że w wyniku doświadczeń wykazano, iż dwie warstwy to ich optymalna

liczba. Tymczasem z danych zawartych w podrozdziale 3.7 wynika, że warstw ukrytych było wielokrotnie więcej.

Po czwarte, zawartość „wirtualnej tabeli dawkowania” nie jest do końca zrozumiała, a w tekście rozprawy nie jest ona bliżej wyjaśniona. Ponieważ tabela ta stanowi istotny element zaproponowanego rozwiązania powinna być omówiona w sposób bardziej wyczerpujący.

Praca w większej części napisana jest w poprawny i zrozumiały sposób. Jednak lekturę utrudniają, używane przez Autora, niewłaściwe sformułowania i zwroty. Podstawowym błędem w tym zakresie jest stosowanie słowa „cukier” zamiast „glukoza”, wyrażenia „stężenie cukru” zamiast „stężenie glukozy”, czy „układ insulina – cukier” zamiast „układ glukoza – insulina”. „Krzywa cukrowa”, to bardziej właściwie – „glikemia” albo „przebieg stężenia glukozy we krwi”, natomiast „próba cukrzykowa”, to – „doustny test tolerancji glukozy”. Lektura pracy pozwala dostrzec również pewne mankamenty w warstwie redakcyjnej, dotyczące m.in. niewystarczających opisów kilku wykresów i rysunków, braku jednego z wzorów, czy też kilku pomyłek językowych i liczbowych. Zauważone błędy redakcyjne recenzent przekazał Autorowi i dla zapewnienia zwięzłości, pominął ich szczegółowy opis w recenzji, gdyż nie zmieniają one ogólnie pozytywnej opinii recenzenta o ocenianej pracy.

Podsumowując, stwierdzam na podstawie przeprowadzonej oceny, że rozprawa doktorska mgr. Rafała Dońca pt. *„Wykorzystanie metod sztucznej inteligencji do regulacji poziomu insuliny w organizmie człowieka”* spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 i ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i wnioskuję o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

P. Kadzyski