

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2508/3-5, од 06.04.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Весне Богдановић, под називом:

„Примена вештачке неуралне мреже (ВНМ) у дијагнози пролапса митралне валвуле код деце и адолесцената“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Ненад Филиповић**, члан, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Примењена механика и примењена информатика и рачунарско инжењерство,
3. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
4. **Проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
5. **Доц. др Милан Ђукић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија.

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Весна Богдановић, рођена је 27.02.1954. у Београду. XII Београдску гимназију завршила је 1973. године као носилац Вукове дипломе. На Медицинском факултету у Београду дипломирала је 1979. Специјалистичке студије из Педијатрије завршила је 1993. године, а академске специјалистичке студије из Медицине спорта на Медицинском факултету у Београду 2007. године. Докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је 2008. године, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Зпослена је у Дому здравља Звездара у Београду од 1983. године. Од 2000-2009 је била начелник службе за здравствену заштиту деце и школске деце, а од 2006. до 2009. ПР Дома Здравља Звездара.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Примена вештачке неуралне мреже (ВНМ) у дијагнози пролапса митралне валвуле код деце и адолесцената“

Предмет: Развој интегрисаног дијагностичког система за детекцију пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената.

Хипотеза: Дијагностичка тачност алгоритма за аутоматску детекцију патолошких шумава пролапса митралне валвуле је $\geq 90\%$.

2.3. Подобност кандидата

Кандидаткињи је прихваћен један рад у целини за штампу у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Богдановић В**, Грујић Б, Буњак Л, Војиновић В, Кандић Р, Ердоглија Љ, Богдановић Т, Процена степена сатисфакције запослених у примарној здравственој заштити. Здравствена заштита 2009; 38(1):17-24. М 53-1 бод.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Пролапс митралне валвуле (ПМВ) је патолошка дислокација сегмента или целог задњег и/или предњег митралног залиска током систоле кроз раван митралног анулуса у простор леве предкоморе, што доводи до поремећаја у коаптацији и могуће митралне регургитације. Карактеристичан аускултаторни налаз је мезосистолни клик и касни систолни шум који настаје услед касне систолне или холосистолне регургитације. Удруженост ПМВ са палпитацијама, атипичним болом иза грудне кости, синкопом, замором и анксиозношћу означава се као синдром ПМВ. Ишемијска миокардиопатија и хипертрофична миокардиопатија су потенцијални секундарни узроци пролапса митралне валвуле.

Рана дијагноза ПМВ је од посебног значаја за превенцију компликација. Могуће компликације укључују конгестивне болести срца, прогресивну митралну регургитацију, руптуре тендинозних хорди, инфективни ендокардитис, прогресивну митралну инсуфицијенцију, тромбоемболијски феномен укључујући цереброваскуларни инсулт, аритмије и ретко изненадну смрт. Аритмије као што су вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација су чешће при ПМВ.

Интерпретација аускултаторних налаза и даље остаје подложна грешкама. Савремене имагинг технологије захтевају скупу опрему, опсежну обуку оператера, искусне кардиологе за интерпретацију резултата, високе трошкове одржавања и генерално више ресурса за поуздано функционисање. Ови захтеви се обично сусрећу само у савременим клиничким центрима и нису погодни за установе примарне здравствене заштите. ЕХО се сматра „златним стандардом“, иако има своја ограничења.

Ефикасност постављања дијагнозе може бити знатно унапређена коришћењем компјутерски подржане аускултације која може да обезбеди поуздану дијагнозу већ у раној фази болести и редукује број пацијената који се упућују на кардиолошке експертизе. Идеја о стварању истраживачког простора, у коме би неуралне мреже имале централну улогу у детекцији и класификацији болести срца, покренута је почетком деведесетих година. Већина студија је била концентрисана на евалуацију и процесирање ЕКГ сигнала. Спектрални приказ сигнала био је уведен пре више од 50 година. С обзиром да није била могућа брза обрада сигнала, био је напуштен у корист стандардног фонокардиограма. Фоно-спектрографске анализе су предмет обновљеног истраживачког интереса у последњих 10 година.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ студије

Узимајући у обзир учесталост појављивања, пропусте у дијагнозама и клинички значај раног откривања и препознавања ПМВ, циљ ове тезе је развој интегрисаног дијагностичког система за детекцију ПМВ код педијатријских пацијената.

Значај студије

- Унапређење тачности постављања дијагнозе пролапса митралне валвуле у установама примарне здравствене заштите, ургентне и спортске медицине
- Добијање поузданих резултата аускултаторних испитивања подржаних савременом компјутерском технологијом омогућиће лекарима да успешно доносе дијагностичке, прогностичке и терапијске одлуке
- Резултати ове тезе су добра основа за даља истраживања која је потребно проширити на интеграцију преостале три аускултаторне тачке (аортна, пулмонална и трикуспидна).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Мали број студија је био посвећен развоју неуралних мрежа и дијагностичких алгоритама за разликовање физиолошких и патолошких шумава срца. Резултати ових студија су различити подаци о перформансама примењених алгоритама са различитом сензитивношћу (51-93%) и специфичношћу (82-94%). Суштинска разлика је у ефикасности архитектура које подржавају ДСП апликације. Заједничко за већину ових радова, је покушај да се одговори на проблем искључивања грешке и повећа тачност дијагностичке одлуке. Најновија истраживања из ове области показују да највећи потенцијал побољшања постоји у програмској подршци за шта је потребно осигурати висок ниво компетенција у подручју софтверских апликација.

Развој сопственог алгорита интегрисаног дијагностичког система за детекцију патолошких шумава карактеристичних за пролапс митралне валвуле ПМВ

подразумева прикупљање и процесирање фонокардиографских сигнала, сегментацију сигнала, развој и валидацију неуралне мреже.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Математичко моделирање на основу података добијених мерењима.

Испитаници

База података садржи оригиналне фонокардиографске записе 293 педијатријска кардиолошка пацијента узраста 7-19 година, праћених у периоду од 3 године (2008-2010). У испитивање ће бити укључено 32 случаја без било каквог шума, 45 случаја физиолошких вибраторних и ејекционих шума, 52 случаја патолошких систолних шума (АСД, ВСД, ДАП, аортна стеноза, пулмонална стеноза) и 164 случаја пролапса митралне валвуле од чега ће се 115 случаја користити као скуп података за развој неуралне мреже, а 49 случаја као скуп података за тестирање и валидацију перформанси неуралне мреже. Дијагнозе су потврђене ехокардиографским налазом Универзитетске дечије клинике Београд и КБЦ Земун. Коришћење података релевантних за ово истраживање, одобрено је решењем Етичког одбора Дома здравља Звездара, Београд.

Материјал и методе

Ехокардиографија је метода избора, „златни стандард“ у дијагностици пролапса митралне валвуле. Дво-димензионална трансоракална (2Д) и колор доплер ехокардиографија су најчешће коришћене неинвазивне методе за дијагнозу пролапса митралне валвуле. Тро-димензионална (3Д) трансоракална и трансезофагеална ехокардиографија су супериорније у опису патологије у поређењу са 2Д техникама, посебно у преоперативном планирању и доношењу одлука о хируршкој корекцији (реконструкцији) митралне валвуле. У свакодневној пракси ове високо специјализоване дијагностичке методе су ретко доступне. Захтевају скупу опрему и сложену обуку оператера, искусне кардиологе за интерпретацију резултата, високе трошкове одржавања и уопште више ресурса за поуздано функционисање. Данас такве захтеве испуњавају само савремени клинички центри.

Трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ) је полуинвазивна метода и генерално се не користи за дијагностику пролапса митралне валвуле код деце.

Примењује у строго индикованим случајевима:

- преоперативна процена, планирање и доношење одлуке о хируршкој реконструкцији конгениталних анормалија срца, митралне валвуле и аорте,
- интраоперативни мониторинг срчаних анормалија,
- интраоперативни мониторинг функције комора код деце са конгениталном анормалијом срца у току хируршке интервенције која није кардиоваскуларна,

- мониторинг интервенција на срцу катетеризацијом,
- дијагностика бактеријског ендокардитиса када то нијелмогуће другим ехокардиографс-ким техникама (према препорукама "ACC/AHA/ASE 2003 **Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography** " www.americanheart.org)

Код свих испитаника примењена су оба дијагностичка поступка, систем електронски стетоскоп-неурална рачунарска мрежа (испитивано дијагностичко средство) и ехокардиографија срца (златни стандард у дијагностици). На овај начин је омогућено формирање дијагностичке таблице 2x2 из које ће се израчунати параметри дијагностичког теста.

Систем који се састоји од електронског стетоскопа и лаптоп рачунара се користи за снимање, архивирање и анализу фонокардиографских сигнала снимљених на позицији апеха. Фонокардиографски сигнали се снимају у пуном фреквентном облику. У дигиталном облику се архивирају у интерној меморији дигиталног стетоскопа, а потом IC портом се као звучни снимак преносе и архивирају у рачунару.

Модул за процесирање сигнала садржи 3 главна блока:

1. Прикупљање података и препроцесирање

Подаци су прикупљени коришћењем електронског стетоскопа (3M Littmann Electronic Stethoscope 4100WC). Свим испитаницима се снима срчана радња на позицији апеха-највећег интензитета шума (пети међуребарни простор на медиоклавикуларној линији леве стране грудног коша). Сваком од испитаника снима се најмање три звучна записа у трајању од 8 секунди. Подаци су дигитализовани на брзини од 8 KHz, 16 бита по узорку (128KB корисних података у једном снимку). Број откуцаја срца за 8 секунди снимања се креће у распону од 9 до 16. Аускултацију електронским стетоскопом и снимање срчане радње у стандардним условима код свих испитаника обавља један лекар педијатар. Непосредно после снимања срчане радње формира се датотека која садржи личне податке испитаника, податке из личне и породичне анамнезе, налаз клиничког прегледа, ЕКГ, ЕХО налаз и оригинални фонокардиографски снимци у *.e4k формату. Оригинални снимак је могуће визуелно прегледати и издвојити главне компоненте срчаног циклуса у фонокардиограму. Пребацивањем оригиналног снимка из *.e4k формата у стандардизовани *.wav формат могуће је даље обрађивати дигитални звук, ниже описаним методама.

2. Сегментација звучног сигнала

Циљ овог алгоритма је издвајање индивидуалних периода срчаног тона из снимака добијених у првом кораку, као и основних срчаних тонова у сваком од циклуса респективно: први срчани тон (S1) - период систоле - други срчани тон (S2) - период диастоле. Основна идеја је лоцирати S1 и S2 тонове у једном циклусу, а онда на основу тог податка дефинисати периоде систоле и диастоле. Улаз у алгоритам је дигитализовани снимак добијен помоћу електронског стетоскопа.

Дигитализовани снимак се “downsample”-ује, затим се ради нормализација у односу на максималну амплитуду и након тога филтрирање сигнала. Рачунањем нормализоване Shannon енергије добија се енvelope нормализованог звука (енергија се рачуна на сегментима дужине 12.5 ms – 100 одбирака, а сегменти се преклапају за 5 ms). Овај прорачун је основ за детекцију вршних вредности енергије – пикова S1 и S2 тонова. Одређивање границе изнад које се тонови детектују као S1 односно S2, итеративним поступком има за циљ отклањање ефеката шума и сигнала слабог интензитета.

3. Детекција пролапса митралне валвуле

Сегменти детектовани у претходној фази, сада су улазни параметри неуралне мреже. Обзиром да се ПМВ детектује у периоду систоле, ово је сегмент који ће се даље обрађивати. У интервалу након S1 и пре почетка S2, рачуна се спектрограм на интервалу од 25 ms (200 узорака), итеративно, са кораком од 5 ms. За сваки сегмент се израчунава укупна енергија, максимални интензитет енергије (пик), средња фреквенција, средња спектрална снага, фреквенција са највећим интензитетом у спектру, време након завршетка S1, највиша фреквенција, фреквентни опсег значајних компоненти. Рачунање се изводи на различитом опсегу фреквенција: 0–150 Hz, 150-210 Hz и 210-300 Hz, са резолуцијом 1, 3, 5 Hz.

Све ове карактеристике за различите комбинације опсега/резолуције фреквенција су улаз за вештачку неуралну мрежу. Мрежа се тренира за детекцију постојања ПМВ са реалним срчаним тоновима пацијента са/без ПМВ. Архитектура мреже је трослојна. Мрежа има 8 улазних чворова, 10 скривених чворова и 1 излазни. Алгоритам за учење је “feed-forward са пропагацијом уназад” (тренинг под надзором), који на основу вредности средње квадратне грешке подешава “тежине” појединих улаза у нодове мреже. Повратна информација се преноси преко нелинеарне трансфер Сигмоидне функције. Карактеристике које су означене у спектралној анализи служе као улаз у неуралну мрежу током фазе обучавања. Мрежа детектује присуство пролапса митралне валвуле. Излаз мреже је калибрисан на две вредности користећи граничну вредност “има-нема” пролапс митралне валвуле.

До краја истраживања могуће су благе корекције архитектуре мреже, а у зависности од резултата симулација. Метода је валидирана у University of Colorado Health Sciences Center, the Children’s Hospital, Denver (C.G.D., R.S., L.V.-C.), and the Department of Mechanical Engineering, University of Colorado, Boulder (S.B., J.H., R.S., R.L.M.), Colo. (Correspondence to Curt G. DeGroff, MD, University of Colorado Health Science Center, the Children’s Hospital, 1056 E 19th Ave, B-100 Denver, CO 80218. E-mail degroff.curt@tchden.org)

Опрема

Хардвер је у високој мери стандардизован. Срчани звук снимљен путем електронског стетоскопа (3M Littmann 4100WC) конвертован у дигитални сигнал се преноси IC трансмисијом до рачунара (Latitude E6400, 2.40GHz, 4.0GB, IC за пренос

података са стетхоскопа), који коришћењем оригиналног софтвера за анализу звука (3M Littmann softver за анализу звука V2.0) даје фонокардиографски и спектрални приказ аускултаторног налаза. Matlab је комерцијални производ фирме Mathworks (www.mathworks.com). За истраживања у овој области биомедицинских наука највише одговараја следећи производ: **Neural Network Toolbox** алат за неуралне мреже (<http://www.mathworks.com/products/neuralnet/>)

Снага студије и величина узорка

С обзиром да је студија неинтервентног типа и да је предвиђено да у студију буду укључени сви пацијенти који су прегледани од стране педијатра, а који задовољавају критеријуме за укључење у студију и то у периоду од 3 године, формални прорачун величине узорка није неопходан. Овакав приступ је уобичајен у студијама сличног-натуралистичког дизајна, који се односи на услове свакодневне клиничке праксе (16).

Статистичка обрада података

Неуронска мрежа детектује присуство ПМВ у фонокардиографском снимку. Излаз мреже је калибрисан на две вредности користећи граничну вредност ИМА/НЕМА (0/1 = негатив/позитив) МВП. Сензитивност и специфичност су рачунате избором вредности прага одлучивања. Праг одлучивања неуронске мреже се креће у интервалу од 0.7 до 0.8. За анализу резултата користе се стандардне једначине за тачност, специфичност и сензитивност, као стандардни показатељи перформанси бинарних класификационих тестова.

Додатни статистички показатељ је 95% интервал поверења - Bayes-ов интервал поверења. Показано је да већи број узорака (снимака) има за ефекат сужавање интервала поверења.

За развој неуронске мреже и утврђивање њене архитектуре, користи се однос 70% (скуп за тренинг мреже) : 15% (скуп за валидацију мреже) : 15% (скуп за тестирање мреже), између укупног скупа улазних података (фонокардиограмских снимака).

За сваки од скупова (тренинг, валидација, тестирање), а у зависности од величине прага одлучивања, анализира се оперативна карактеристика пријемника ROC (Receiver Operating Characteristics) као однос између сензитивности (стварно-позитивних резултата) и специфичности (лажно-позитивних резултата) за дати скуп. Matlab Neural Network Toolbox приказује вредности ROC дијаграма за сваки скуп посебно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће се у оквиру дефинисаног обима ове тезе бити развијен нови дијагностички алгоритам за аутоматску детекцију пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената, са очекиваном тачности предвиђања $\geq 90\%$.

Примена интелигентног система за аутоматску детекцију ПМВ ће умањити грешке у дијагностици, повећати ефикасност у клиничкој пракси и редуковати трошкове рутинске ехокардиографије за пацијенте са систолним шумовима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Развој сопственог алгоритма интегрисаног дијагностичког система за детекцију патолошких шумава карактеристичних за пролапс митралне валвуле подразумева прикупљање и процесирање фонокардиографских сигнала, сегментацију сигнала, развој и валидацију неуралне мреже. Математичким моделирањем на основу података добијених мерењима биће развијен нови дијагностички алгоритам за аутоматску детекцију пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената, са очекиваном тачности предвиђања $\geq 90\%$.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Примењена физиологија

2.12. Научна област чланова комисије

3. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
4. **Проф. др Ненад Филиповић**, члан, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Примењена механика и примењена информатика и рачунарско инжењерство,
5. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
6. **Проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
7. **Доц. др Милан Ђукић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, кандидаткиња др Весна Богдановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ развој новог дијагностичког алгорита за аутоматску детекцију пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Весне Богдановић бити од великог научног и практичног значаја, да се умање грешке у дијагностици, повећа ефикасност у клиничкој пракси и редукују трошкови рутинске ехокардиографије за пацијенте са систолним шумовима.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидаткиње др Весне Богдановић, са сугестијом да се због прецизнијег интерпретирања резултата истраживања назив промени у „**Прилог неинвазивним дијагностичким методама са адаптивним приступом детекцији пролапса митралне валвуле код педијатријских пацијената**“ и одобри њену израду.

Проф. др Мирко Росић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,

Проф. др Ненад Филиповић, члан, ванредни професор Машинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Примељена механика и примељена информатика и рачунарско инжењерство,

Проф. др Владимир Јаковљевић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,

Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,

Доц. др Милан Ђукић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија.

У Крагујевцу, _____