

**Katedra i Klinika Endokrynologii
Diabetologii i Chorób
Metabolicznych**
Uniwersytet Medyczny
20-090 Lublin
ul. Jaczewskiego 8
tel. (081) 72-44-668
fax.(081) 72-44-669
Kierownik Kliniki :
**Prof. dr hab. med.
Beata Matyjaszek- Matuszek**



**Chair and Department of
Endocrinology, Diabetology
and Metabolic Diseases**
Medical University
20-090 Lublin
ul. Jaczewskiego 8, Poland
tel. (081) 7244668
fax. (081) 7244669
Acting Head:
**M.D., Ph. D.
Beata Matyjaszek-Matuszek**

Lublin, dn.09.11.2022

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

LEK. EWY STOGOWSKIEJ

„Ocena zaburzeń głosu w wybranych endokrynopatiach”

Modele predykcyjne do przetwarzania informacji medycznych oparte o zasady sztucznej inteligencji rozpoczęto stosować już na początku XXI wieku. Aktualnie wiele zaawansowanych narzędzi z zastosowaniem uczenia maszynowego pomaga w diagnozowaniu czy leczeniu coraz większej liczby chorób, także endokrynologicznych. Jednak dotychczas nie podjęto próby zaprojektowania algorytmu wykorzystującego brzmienie głosu do rozpoznawania endokrynopatii, co mogłoby skrócić czas postawienia właściwej diagnozy i uniknąć powikłań.

W świetle tych wstępnych rozważań, wydaje się w pełni uzasadnione i ciekawe podjęcie tematu wielokierunkowej analizy wpływu PCOS i ChH na zmiany w głosie, w pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Ewę Stogowską, prowadzonej pod kierunkiem Pani Prof. dr hab.n.med. Iriny Kowalskiej. Ponadto należy podkreślić wdrożeniowy status pracy, z mentorskim udziałem Pana dr. hab. Bartosza Ziółko, co stwarza nadzieję i możliwości dalszego jej wykorzystania w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska posiada typowy układ, z podziałem na podrozdziały, jak wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody z opracowaniem statystycznym, wyniki, dyskusja oraz 4 wnioski końcowe adekwatne do postawionych celów. Praca razem z obszernym piśmiennictwem (206 pozycji), streszczeniem w języku polskim i angielskim, prezentacją graficzną, liczy 159 stron. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści i indeksem skrótów zastosowanych w pracy. Proponuję ujednoczyć formę skrótów, czyli skrót- nazwa polska -nazwa angielska, jak FSH – hormon folikulotropowy, ang. follicle-stimulating hormone, ale potem fT4 – wolna frakcja tyroksyny, już bez nazwy w j. angielskim, od której pochodzi skrót.

Praca jest napisana językiem jasnym i zrozumiałym, starannie przygotowana pod względem graficznym.

Z punktu widzenia recenzenta chciałabym podkreślić wielką przyjemność w zapoznaniu się z tą pracą doktorską i zwrócić uwagę na niewątpliwe walory merytoryczne i nowatorskie, ale także logiczne założenia i precyzyjne zaplanowanie celów. W mojej opinii zgromadzony materiał mógłby stanowić bazę dla dwóch dysertacji doktorskich.

Głównymi celami rozprawy były:

- analiza cech akustycznych głosu pacjentek z PCOS, PCOS-HA, ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy w porównaniu do zdrowych kobiet
- ocena użyteczności wybranych cech akustycznych w predykcji PCOS, PCOS-HA, ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy
- opracowanie czterech klasyfikatorów szacujących prawdopodobieństwo, z jakim analiza głosu danej kobiety wskazuje na jej przynależność do grupy chorych na odpowiednio, PCOS, PCOS-HA, ChH lub ChH w stadium hipotyreozy

We wstępie Doktorantka szczegółowo omawia na podstawie aktualnego obszernego piśmiennictwa (85 pozycji), trudności w diagnostyce złożonego, wielofenotypowego obrazu klinicznego PCOS, co przekłada się na brak w pełni skutecznych modeli leczenia. Jednoznacznie wskazuje na potrzebę poszukiwania nowych potencjalnych narzędzi diagnostycznych, które przyczynią się do jej szybszego rozpoznawania, wdrożenia celowanego leczenia i zapobiegają

powikłaniom. Większość danych literaturowych wskazuje na powiązania zmian w głosie nie tyle z obecnością PCOS, co z hiperandrogenizmem, a jako możliwy patomechanizm zmian w głosie, autorzy przedmiotu przedstawiają hipertrofię mięśni krtani, będącą wynikiem podwyższonego stężenia androgenów. Moje wielkie uznanie budzi podrozdział na temat etiopatogenezy PCOS, napisany z wielkim znawstwem tematu, który mistrzowsko łączy różne czynniki patogenetyczne w całość.

Część wstępu poświęcona chorobie Hashimoto przedstawia aktualny standard wiedzy na temat epidemiologii, etiopatogenezy, diagnostyki, obrazu klinicznego i powikłań (51 pozycji piśmiennictwa). Doktorantka dodatkowo wskazuje możliwe mechanizmy zmiany głosu (obrzęk fałdów głosowych jako wynik akumulacji mukopolisacharydów w ich blaszce właściwej, obrzęk i męczliwość mięśnia pierścienno-tarczowego, bezpośredni ucisk na krtani przez wole lub obrzęknięte tkanki oraz obrzęk jądra dwuznacznego – struktury unerwiającej narząd głosu drogą nerwów IX, X i XI).

Bardzo ciekawie, ale co ważne komunikatywnie Doktorantka przedstawiła podrozdział poświęcony sztucznej inteligencji, a właściwie jej gałęzi, czyli uczeniu maszynowemu i jego zastosowaniu w medycynie. Wczesne wykrywanie, diagnozowanie i leczenie większości chorób pozwala lepiej je kontrolować, dlatego wszelkie szybsze i łatwiej dostępne badania przesiewowe mają kluczowe znaczenie. Te zaawansowane technologicznie rozwiązania usprawniają zarządzanie wieloma chorobami, także endokrynologicznymi. Dla mnie najbardziej namacalnym dowodem ich obecności w mojej codziennej praktyce są systemy ciągłego monitorowania glikemii z predykcją trendu w kierunku hipo- lub hiperglikemii zastosowane w OPI. Ta część dysertacji oparta jest o najnowsze pozycje piśmiennictwa (zdecydowana większość z ostatnich 10 lat), a umiejętność poruszanych zagadnień świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów, zarówno endokrynologicznych, jak i informatycznych.

Rozdział Materiał i Metody Doktorantka przedstawiła z dużą dokładnością i poprawnością metodologiczną, wyszczególniając przeprowadzone badania kliniczne, laboratoryjne i ultrasonograficzne. Ponadto bardzo precyzyjnie prezentuje metody skomplikowanej analizy akustycznej w celu wytrenowania i oceny jakości klasyfikatora - narzędzia, które na podstawie analizy wybranych cech, w tym przypadku zmian w głosie, przewidzi prawdopodobieństwo wystąpienia choroby. To z pewnością stanowiło wyzwanie dla niewątpliwie świetnie wykształconego lekarza.

Przeprowadzona analiza statystyczna wraz z zastosowanymi obliczeniami statystycznymi przedstawiona jest poprawnie, nowocześnie i nie budzi zastrzeżeń.

Kolejny rozdział rozprawy, to wyniki badań, podzielony dodatkowo na podrozdziały, a w każdym z nich Doktorantka dokładnie przedstawia i omawia wyniki uzyskanych badań klinicznych, biochemicznych, hormonalnych i akustycznych w wyodrębnionych grupach badanych. Autorka zestawiała je w precyzyjnie zredagowanych tabelach i porównała z prawidłowo dobranymi grupami kontrolnymi, jak również na wykresach porównujących wieloczynnikowe modele regresji logistycznej w celu oceny ich użyteczności w predykcji wystąpienia poszczególnych typów PCOS i ChH. Bardzo starannie i precyzyjnie przedstawiła wielokierunkową analizę wpływu PCOS i ChH oraz ich wyróżnionych postaci - PCOS-HA oraz ChH w stadium hipotyreozy na zmiany w głosie. W pierwszej kolejności lek. Ewa Stogowska przeprowadziła analizę porównawczą wyekstrahowanych cech akustycznych pomiędzy odpowiadającymi sobie grupami pacjentek i zdrowych kobiet. W kolejnym etapie zidentyfikowała cechy akustyczne najistotniej wpływające na predykcję badanych jednostek chorobowych.

Niezwykle ważną część tego rozdziału stanowi rozbudowana analiza wartości predykcyjnych badanych cech klinicznych, biochemicznych, hormonalnych oraz akustycznych w celu znalezienia optymalnego klasyfikatora przewidującego przynależność nagrywanej pacjentki do wyodrębnionych grup badanych. Na podstawie przeprowadzonych badań, przy użyciu technik ML Doktorantka podjęła próbę stworzenia czterech klasyfikatorów przewidujących prawdopodobieństwo, iż w oparciu o analizę głosu danej kobiety można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że może być sklasyfikowana jako „chora” w zakresie analizowanych endokrynopatii i powinna zostać poddana badaniom diagnostycznym.

Chciałabym podkreślić moje wielkie uznanie dla Doktorantki za ogromną pracę włożoną w opracowanie wyników badań własnych w sposób tak wielostronny. Te opracowania i stworzenie modelu optymalnego klasyfikatora przewidującego wystąpienie analizowanych endokrynopatii na podstawie zmian głosu są oryginalnym, wartościowym i innowacyjnym osiągnięciem Doktorantki, które w przyszłości może zaowocować opracowaniem prostego i dostępnego w warunkach domowych testu screeningowego w kierunku rozpoznania PCOS i ChH. A w dalszej perspektywie

populacyjnej przyczyni się do szybszego postawienia właściwej diagnozy, wdrożenia leczenia i zmniejszenia ryzyka powikłań.

Pacjentki w grupie badanej ChH w stadium hipotyreozy spełniały jedynie kryteria subklinicznej niedoczynności tarczycy, co mogło stanowić dodatkowe ograniczenie, dlatego proponowałabym w przyszłości rozważyć dołączenie grupy z jawną klinicznie niedoczynnością i oczywiście zwiększyć liczebność grupy, co pozwoliłoby wyodrębnić więcej istotnych cech akustycznych najbardziej związanych z rozpoznaniem ChH w stadium hipotyreozy.

Dyskusja w ocenianej rozprawie jest wszechstronna, ale trudna do prowadzenia z uwagi na nieliczne, a często sprzeczne opublikowane dane i dodatkowo ograniczone jedynie do analizy wokalnych cech akustycznych. Co więcej, w żadnym z badań dotyczących analizy akustycznej nie wykorzystano wystandaryzowanego tekstu podczas nagrań uczestników.

Warte podkreślenia i nie zawsze obecne w rozprawach doktorskich to przedstawienie ograniczeń prowadzonych badań. Doktorantka przekonująco analizuje i wyjaśnia wątpliwości nasuwające się podczas czytania pracy.

W podsumowaniu Doktorantka przedstawia 4 wnioski, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki:

1. PCOS oraz PCOS-HA wykazują wpływ na zmiany głosu.
2. ChH w stadium hipotyreozy wykazuje prawdopodobny wpływ na zmiany w głosie.
3. Klasyfikator przewidujący rozpoznanie PCOS-HA w oparciu o analizę głosu spełnia warunki użytecznego testu screeningowego.
4. Klasyfikatory przewidujące PCOS, ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy w oparciu o analizę głosu nie spełniają warunków użytecznych testów screeningowych w przypadku braku dodatkowych informacji o diagnozowanej pacjentce.

Przeprowadzone przez Doktorantkę skomplikowane badania i analizy, mogą stanowić podstawę do stworzenia użytecznego narzędzia przesiewowego w kierunku szybkiej diagnozy PCOS-HA. Jednocześnie Doktorantka słusznie ocenia w czwartym wniosku o konieczności dołączenia informacji i walidacji danych o pacjentce.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Ewy Stogowskiej jest nowatorskim i oryginalnym opracowaniem, niosącym ważny wkład do nauki, wyróżnia się oryginalnością zastosowanych metod i narzędzi badawczych.

Dodatkowo wdrożeniowy status pracy stwarza nadzieję i możliwości dalszego jej wykorzystania w praktyce klinicznej.

Zatem stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Ewy Stogowskiej spełnia warunki stawiane pracy doktorskiej określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Ewy Stogowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. med. Beata Matyjaszek-Matuszek