

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
MIĘDZYSEKTOROWE STUDIA DOKTORANCKIE



Ewa Stogowska

Ocena zaburzeń głosu w wybranych endokrynopatiach

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. Irina Kowalska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Mentor: dr hab. Bartosz Ziółko

firma Techmo sp. z o.o., ul. Torfowa 1, Kraków

BIAŁYSTOK, 2022



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Projekt pn. „Krajowe Międzysektorowe Studia Doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku” współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, POWR.03.02.00-00-I050/16-00.

Badania zostały przeprowadzone w następujących jednostkach:

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

firma Techmo sp. z o.o., ul. Torfowa 1, Kraków

Badanie wykonano w ramach projektu Voice Analysis for Medical Professionals (VAMP).

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój.

Projekt realizowany w ramach konkursu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju nr 1/4.1.4/2018 Projekty aplikacyjne, umowa nr POIR.04.01.04-00-0052/18-00.

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojej Promotor, Pani Profesor Irinie Kowalskiej, za nieocenioną pomoc, zaangażowanie oraz ogromną życzliwość podczas każdego etapu realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej. Chciałabym wyrazić głęboką wdzięczność za okazane mi zaufanie i wyrozumiałość oraz kształtowanie mojej postawy zarówno w pracy naukowej, jak i klinicznej.

Dziękuję Panu Profesorowi Karolowi Kamińskiemu oraz całemu Zespołowi Zakładu Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za umożliwienie mi przeprowadzenia badań oraz udzielenie wielu cennych rad.

Składam podziękowania Pracownikom firmy Techmo, w szczególności Doktorowi Habilitowanemu Bartoszowi Ziółko, Michałowi Kucharskiemu oraz Pawłowi Paszczy, za pomoc w realizacji badań oraz cierpliwe i pełne życzliwości wprowadzenie mnie w tematykę uczenia maszynowego.

Pragnę podziękować także Panu Doktorowi Jackowi Jamiołkowskiemu za nieocenioną pomoc w analizie danych.

Szczególne podziękowania pragnę złożyć moim Rodzicom, Dziadkom, Narzeczonemu i Siostrze za bezwarunkowe wsparcie, cierpliwość i miłość.

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	18
1.1. Proces fonacji	18
1.1.1. Fizjologia powstawania głosu.....	18
1.1.2. Układ endokryanny a proces fonacji.....	20
1.2. Zespół policystycznych jajników	21
1.2.1. Kryteria diagnostyczne.....	21
1.2.1.1. Zaburzenia miesiączkowania.....	23
1.2.1.2. Hiperandrogenizm.....	23
1.2.1.3. Obraz ultrasonograficzny.....	25
1.2.2. Epidemiologia zespołu policystycznych jajników.....	26
1.2.3. Etiopatogeneza zespołu policystycznych jajników.....	26
1.2.4. Obraz kliniczny i powikłania zespołu policystycznych jajników.....	29
1.3. Przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto)	30
1.3.1. Kryteria diagnostyczne.....	31
1.3.1.1. Hormony tarczycy i przeciwciała przeciw-tarczycowe.....	32
1.3.1.2. Obraz ultrasonograficzny.....	34
1.3.2. Epidemiologia choroby Hashimoto.....	34
1.3.3. Etiopatogeneza choroby Hashimoto.....	35
1.3.4. Obraz kliniczny i powikłania choroby Hashimoto w stadium hipotyreozy.....	37
1.4. Uczenie maszynowe	38
1.4.1. Zastosowanie uczenia maszynowego w medycynie.....	38
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	41

3. MATERIAŁ I METODY	43
3.1. Zespół policystycznych jajników	43
3.1.1. Grupa badana.....	43
3.1.2. Badanie podmiotowe.....	44
3.1.3. Badanie przedmiotowe.....	44
3.1.4. Badania laboratoryjne.....	45
3.1.5. Badanie ultrasonograficzne.....	46
3.2. Choroba Hashimoto	46
3.2.1. Grupa badana.....	46
3.2.2. Badanie podmiotowe.....	47
3.2.3. Badanie przedmiotowe.....	47
3.2.4. Badania laboratoryjne.....	48
3.2.5. Badanie ultrasonograficzne.....	48
3.3. Nagranie głosu	48
3.4. Analiza akustyczna	49
3.4.1. Przygotowanie nagrań do ekstrakcji cech.....	52
3.4.1.1. Wektory.....	52
3.4.1.2. Fonem /a/.....	52
3.4.2. Ekstrakcja cech.....	53
3.4.2.1. Wektory.....	53
3.4.2.2. Fonem /a/.....	54
3.4.3. Tworzenie klasyfikatora.....	61
3.5. Zgoda Komisji Bioetycznej	65
3.6. Analizy statystyczne	65

4. WYNIKI.....	67
4.1. Zespół policystycznych jajników.....	67
4.1.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	67
4.1.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji PCOS.....	68
4.1.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS.....	76
4.2. PCOS z potwierdzonym laboratoryjnie hiperandrogenizmem.....	76
4.2.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	76
4.2.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji PCOS-HA.....	78
4.2.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS-HA.....	86
4.3. Choroba Hashimoto.....	86
4.3.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	86
4.3.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji ChH.....	87
4.3.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla ChH.....	95
4.4. Choroba Hashimoto w stadium hipotyreozy.....	95
4.4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	95
4.4.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji ChH w stadium hipotyreozy.....	96
4.4.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy.....	104
5. DYSKUSJA.....	105
5.1. Analiza porównawcza cech akustycznych.....	105
5.2. Ocena użyteczności wybranych cech akustycznych w predykcji PCOS oraz ChH.....	108
5.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS i ChH.....	111

5.4. Ograniczenia badania.....	113
6. WNIOSKI.....	115
7. PIŚMIENNICTWO.....	117
8. SPIS TABEL.....	132
9. SPIS RYCIN.....	135
10. ZAŁĄCZNIKI.....	138
11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	149
12. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	152

WYKAZ SKRÓTÓW

ACC – dokładność, ang. accuracy

ACTH – hormon adrenokortykotropowy, ang. adrenocorticotrophic hormone

AE-PCOS – Towarzystwo Nadmiaru Androgenów i PCOS, ang. Androgen Excess and PCOS Society

AGEs – końcowe produkty zaawansowanej glikacji, ang. advanced glycation end products

AMH – hormon anty-Müllerowski, ang. anti-Müllerian hormone

anty-TG – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie

anty-TPO – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie

ASRM – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, ang. American Society for Reproductive Medicine

AUC – pole pod krzywą, ang. area under the curve

BMI – wskaźnik masy ciała, ang. body mass index

ChH – choroba Hashimoto

CI – przedział ufności, ang. confidence interval

CV – walidacja krzyżowa, ang. cross-validation

DIT – diiodotyrozyna, ang. diiodotyrosine

DHEA-S – siarczan dehydroepiandrosteronu

ECLIA – metoda elektrochemiluminescencji, ang. Electrochemiluminescence Immunoassay

EDCs – syntetyczne związki endokrynnie czynne, ang. endocrine-disrupting chemicals

ESHRE – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii, ang. European Society of Human Reproduction and Embryology

F0 – częstotliwość podstawowa tonu krtaniowego, ang. fundamental frequency

FAI – indeks wolnych androgenów, ang. free androgen index

FFM – beztłuszczowa masa ciała, ang. fat free mass

FM – masa tkanki tłuszczowej, ang. fat mass

FPR – współczynnik fałszywie dodatni, ang. false positive rate

FSH – hormon folikulotropowy, ang. follicle-stimulating hormone

fT3 – wolna frakcja trójiodotyroniny

fT4 – wolna frakcja tyroksyny

GnRH – gonadoliberyna, ang. gonadotropin-releasing hormone

GWAS – badania asocjacyjne całego genomu, ang. genome-wide association studies

HA – hiperandrogenizm

HNR – stosunek części harmonicznej do szumu, ang. harmonic-to-noise ratio

HOMA-IR – ang. homeostasis model assessment-insulin resistance

IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, ang. impaired glucose tolerance

IL – interleukina

LC/MS – chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas, ang. liquid chromatography/mass spectrometry

LDD – pierwszorzędowe niskopoziomowe cechy akustyczne, ang. low level descriptor

LH – hormon luteinizujący, ang. luteinising hormone

LMC – kora ruchowa odpowiedzialna za koordynację zależnych od woli i wyuczonych zjawisk dźwiękowych, ang. laryngeal motor complex

MIT – monojodotyrozyna, ang. monoiodotyrosine

ML – uczenie maszynowe, ang. machine learning

NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, ang. non-alcoholic fatty liver disease

NCAH – nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy, ang. non-classic congenital adrenal hyperplasia

NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia, ang. National Institutes of Health

NK – komórki układu immunologicznego, „naturalni zabójcy”, ang. natural killers

OA – oligo/amenorrhoea

O-FN – liczba pęcherzyków jajnikowych, ang. ovarian follicle number

OGTT – doustny test obciążenia glukozą, ang. oral glucose tolerance test

OR – iloraz szans, ang. odds ratio

O-V – objętość jajnika, ang. ovarian volume

PBF – procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, ang. percentage of body fat

PCOM – morfologia policystycznego jajnika, ang. polycystic ovarian morphology

PCOS – zespół policystycznych jajników, ang. polycystic ovary syndrome

PCOS-HA – zespół policystycznych jajników ze współistniejącym hiperandrogenizmem

PPV – wartość predykcyjna dodatnia, ang. positive predictive value

PRL – prolaktyna

RIA – metoda radioimmunometryczna, ang. radioimmunoassay

SHBG – białko wiążące hormony płciowe, ang. sex hormone-binding globulin

SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu, ang. single nucleotide polymorphism

SMA – średnia krocząca, ang. simple moving average

TAG – triacyloglicerole, triglicerydy

Tc – limfocyty T cytotoksyczne

TDNN – sieć neuronowa z opóźnieniem czasowym, ang. time-delay neural network

TG – tyreoglobulina

Th – limfocyty T pomocnicze

TNR – swoistość, ang. true negative rate

TPO – tyreoperoksydaza

TPR – czułość, ang. true positive rate

Treg – limfocyty T regulatorowe

TRH – tyreoliberyna, ang. thyrotropin-releasing hormone

TSH – tyreotropina, ang. thyroid-stimulating hormone

WHR – wskaźnik talia-biodro, ang. waist-to-hip ratio

1. WSTĘP

1.1. Proces fonacji

1.1.1. Fizjologia powstawania głosu

Mowa stanowi podstawowy sposób wyrażania ludzkich myśli, a umiejętność jej generowania odróżnia człowieka od wszystkich innych znanych gatunków. Zależne od woli wygenerowanie głosu jest podstawowym procesem umożliwiającym mowę. Proces powstawania głosu rozpoczyna się od powstania koncepcji wypowiedzi dzięki aktywacji rozproszonych ośrodków czołowych [1]. Dzięki myśli o rozpoczęciu fonacji pobudzeniu ulega ośrodek Broki, zlokalizowany w zakręcie czołowym dolnym, a także kora ruchowa odpowiedzialna za koordynację zależnych od woli i wyuczonych zjawisk dźwiękowych (laryngeal motor cortex, LMC) [1,2]. Lokalizacja LMC w strukturach mózgowia znajduje się w dolnej części zakrętu przedśrodkowego (odpowiadającej polu Brodmanna nr 4), łączącej się drogą korowo-jądrową i drogą korowo-rdzeniową z mięśniami koordynującymi funkcję narządu głosu [1,3].

Narząd głosu można podzielić na trzy główne składowe:

- 1) Dolne drogi oddechowe – płuca, oskrzela, tchawica
- 2) Krtani
- 3) Nadgłośniowy trakt głosowy

Wskutek impulsacji neuronów ruchowych dochodzi do aktywacji ruchów przepony, co umożliwia wdech, a następnie wydech strumienia powietrza, który, przechodząc przez dolne drogi oddechowe, trafia do krtani [4].

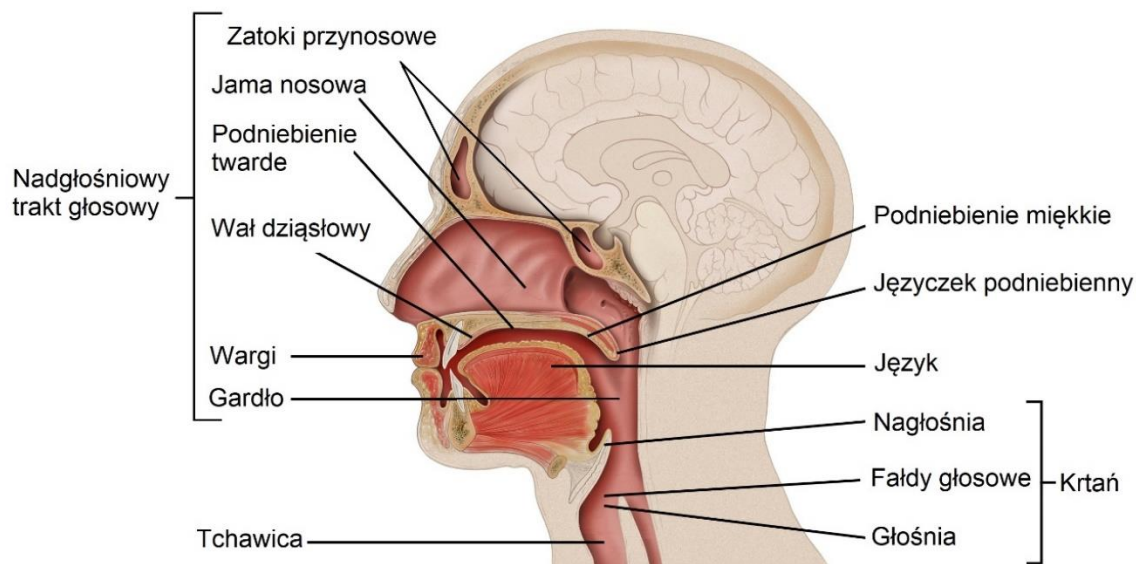
Rusztowanie struktury krtani stanowi dziewięć chrząstek: trzy parzyste – nalewkowate, różkowate, klinowate oraz trzy nieparzyste - tarczowata, pierścieniowata, nagłośniowa. Do szkieletu chrzęstnego krtani przyczepiają się jej mięśnie zewnętrzne – grupa mięśni nadgnykowych i podgnykowych, odpowiedzialnych za zmianę położenia krtani, np. podczas przełykania. Funkcją licznej grupy mięśni wewnętrznych krtani jest regulacja napięcia fałdów głosowych oraz szerokości znajdującej się pomiędzy nimi

przestrzeni - szpary głośni [5]. Fałdy głosowe rozpościerają się pomiędzy wewnętrzną powierzchnią chrząstki tarczowatej a chrząstkami nalewkowatymi. Ich długość różni się w zależności od płci, oscylując w granicach 11-15mm u kobiet i 17-21mm u mężczyzn [6]. Pod względem histologicznym fałdy głosowe mają budowę warstwową. Ich powierzchnię od strony głośni pokrywa nabłonek wielowarstwowy płaski. Głębiej znajduje się blaszka właściwa (*lamina propria*), w obrębie której znajdują się liczne gruczoły wydzielnicze, zapewniające właściwe nawilżenie fałdów głosowych, a także liczne włókna sprężyste i kolagenowe. Warstwy środkowa i głęboka blaszki właściwej tworzą wspólnie więzadło głosowe. Położoną najgłębiej warstwą fałdów głosowych jest mięsień tarczowo-nalewkowy, zwany także mięśniem głosowym, składający się z tkanki mięśniowej poprzecznie prążkowanej [5, 6].

Pod względem akustycznym funkcję fałdów głosowych w procesie fonacji porównać można do przetwornika energii, zamieniającego energię aerodynamiczną, wygenerowaną w dolnych drogach oddechowych, w energię akustyczną, podlegającą dalszym modyfikacjom w obrębie nadgłośniowego traktu głosowego. Podczas gdy w trakcie swobodnego oddychania szpara głośni pozostaje otwarta, a fałdy głosowe rozchylone, rozpoczęcie procesu fonacji powoduje zwarcie fałdów głosowych i zamknięcie szpary głośni. Pod wpływem wydychanego strumienia powietrza i narastającego ciśnienia podgłośniowego, fałdy głosowe ulegają otwarciu i zostają wprowadzone w cykliczne drgania, polegające na naprzemiennym, usystematyzowanym otwieraniu i zamykaniu szpary głośni, co skutkuje wygenerowaniem fali akustycznej [5].

Fala akustyczna ulega modulacji, wzmocnieniu i intonacji w ostatniej części narządu głosu, jaką jest nadgłośniowa część traktu głosowego. W jego skład wchodzi układ rezonatorów, który stanowią gardło, jama ustna, jama nosowa oraz zatoki przynosowe [7]. Zaburzenia w obrębie każdej z wymienionych struktur mogą skutkować zmianą brzmienia głosu.

Schematyczną budowę narządu głosu przedstawia Rycina 1.



Ryc. 1. Budowa narządu głosu

Na podstawie: Ramoo D (2021) *Parts of the Human Vocal Tract*. In: *Psychology of Language*. BCcampus [8]

1.1.2. Układ endokrynnny a proces fonacji

Oddziaływanie układu nerwowego i oddechowego na proces fonacji nie pozostawia wątpliwości, jednak coraz więcej badaczy próbuje ocenić potencjalny wpływ układu endokrynnego na proces powstawania głosu [9]. W ostatnich latach ukazały się doniesienia naukowe dokumentujące występowanie w fałdach głosowych receptorów dla androgenów, estrogenów i progesteronu [10, 11] oraz hormonów obwodowych tarczycy [12]. Odkrycia te mogą przemawiać za hipotezą, iż niektóre endokrynopatie mogą powodować zmiany w głosie. Do najpowszechniejszych zaburzeń endokrynologicznych prowadzących do nieprawidłowości w stężeniu wymienionych hormonów zaliczamy, odpowiednio, zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) oraz przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy, czyli chorobę Hashimoto (ChH).

1.2. Zespół policystycznych jajników

1.2.1. Kryteria diagnostyczne

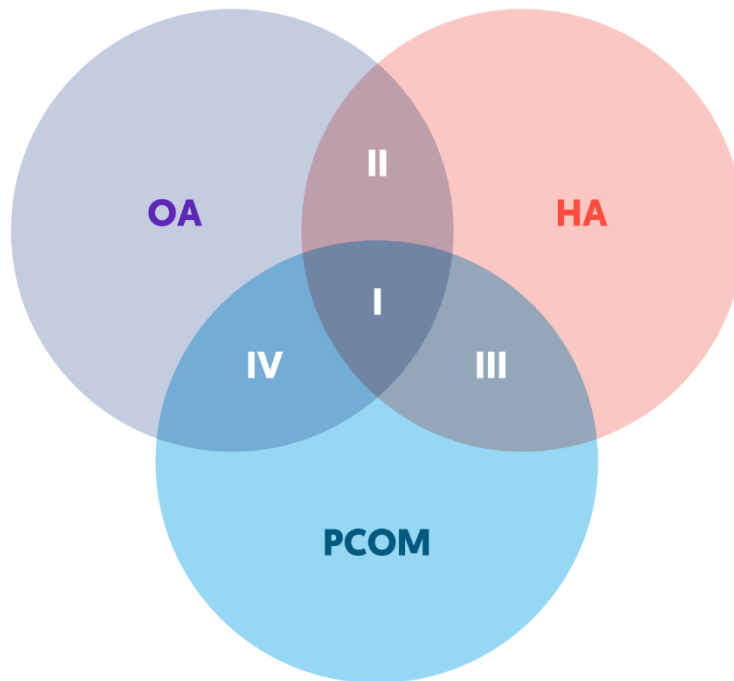
PCOS stanowi najczęstszą endokrynopatię wśród kobiet w wieku rozrodczym. Została ona opisana po raz pierwszy w 1935 roku przez Steina i Leventhala, którzy zaprezentowali siedem przypadków młodych kobiet, u których powiązali występowanie konstelacji objawów takich jak zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, morfologia policystycznych jajników i otyłość [13]. Pierwsze oficjalne kryteria diagnostyczne PCOS zostały jednak sformułowane dopiero w 1990 roku przez Narodowe Instytuty Zdrowia (National Institutes of Health, NIH) i obejmowały współwystępowanie zaburzeń miesiączkowania pod postacią oligo/amenorrhoea (OA) oraz hiperandrogenizmu (HA), potwierdzonego klinicznie lub biochemicznie, przy wykluczeniu innych schorzeń o podobnym obrazie klinicznym [14].

W 2003r. Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) oraz Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) zaproponowały nowe kryteria rozpoznawania PCOS, zwane powszechnie kryteriami Rotterdamskimi, wprowadzając obraz jajnika policystycznego w badaniu ultrasonograficznym (polycystic ovarian morphology, PCOM) jako trzecie, niezależne kryterium diagnostyczne. Według kryteriów Rotterdamskich do rozpoznania PCOS upoważnia stwierdzenie dowolnych dwóch z trzech opisanych wyżej kryteriów, również przy wykluczeniu innych schorzeń o podobnym obrazie klinicznym [15].

Na podstawie kryteriów Rotterdamskich wprowadzono ponadto podział PCOS na cztery fenotypy, zależnie od prezentowanej konstelacji spełnianych kryteriów:

- 1) fenotyp I – HA + OA + PCOM
- 2) fenotyp II – HA + OA
- 3) fenotyp III – HA + PCOM
- 4) fenotyp IV – OA + PCOM

Schematyczny podział poszczególnych fenotypów PCOS, z uwzględnieniem składających się na nie kryteriów, prezentuje Rycina 2.



Ryc. 2. Fenotypy PCOS według kryteriów Rotterdamskich.

OA: oligo/amenorrhoea, HA: hiperandrogenizm, PCOM: morfologia policystycznego jajnika

W 2006r. Towarzystwo Nadmiaru Androgenów i PCOS (Androgen Excess and PCOS Society, AE-PCOS) zaproponowało nową definicję PCOS, według której dwoma kryteriami obligatoryjnymi do rozpoznania tej endokrynopatii jest hiperandrogenizm współwystępujący z dysfunkcją jajników, przejawiającą się pod postacią OA lub PCOM [16].

Jak wspomniano powyżej, warunkiem wspólnym dla wszystkich opisanych kryteriów diagnostycznych jest uprzednie wykluczenie innych możliwych przyczyn zgłaszanych dolegliwości, takich jak nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy (non-classic congenital adrenal hyperplasia, NCAH), hormonalnie czynne guzy wydzielające androgeny, zespół Cushinga, hiperprolaktynemia oraz niedoczynność tarczycy.

Aktualnie obowiązującymi kryteriami rozpoznawania PCOS pozostają kryteria Rotterdamskie. Porównanie zaproponowanych kryteriów diagnostycznych PCOS przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych PCOS

Kryteria NIH (1990r.) [14]	Kryteria ESHRE/ASRM (2003r.) [15]	Kryteria AE-PCOS (2006r.) [16]
Oba kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • OA • HA 	Minimum 2 kryteria spośród: <ul style="list-style-type: none"> • OA • HA • PCOM 	Oba kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • HA • OA lub PCOM
Wykluczenie innych schorzeń o podobnym obrazie klinicznym		

OA: oligo/amenorrhoea, HA: hiperandrogenizm, PCOM: morfologia policystycznego jajnika

1.2.1.1. Zaburzenia miesiączkowania

Zaburzeniami miesiączkowania pod postacią OA definiuje się cykle miesiączkowe trwające powyżej 35 dni lub obecność mniej niż 8 cykli miesiączkowych w roku [17]. Co istotne, definicja ta ma zastosowanie w stosunku do dorosłych kobiet, miesiączkujących od co najmniej trzech lat. Jednocześnie należy pamiętać, iż regularne występowanie krwawień miesięcznych nie wyklucza zaburzeń owulacji. Brak owulacji potwierdza się poprzez oznaczenie stężenia progesteronu w fazie lutealnej [17].

1.2.1.2. Hiperandrogenizm

Hiperandrogenizm, stwierdzony badaniem klinicznym lub podczas analiz laboratoryjnych, stanowi podstawowe kryterium diagnostyki PCOS w każdym z omówionych konsensusów. Hiperandrogenizm kliniczny obejmuje najczęściej hirsutyzm, trądzik lub łysienie androgenowe [18, 19].

Za najważniejszy objaw kliniczny nadmiaru androgenów uważa się hirsutyzm, definiowany jako obecność nadmiernego owłosienia w androgenozależnych obszarach ciała u kobiet [20]. Istnieje kilka metod oceny hirsutyzmu. Do metod obiektywnych zaliczyć można analizę stopnia owłosienia na podstawie dokumentacji fotograficznej lub analizy mikroskopowej, jak również na podstawie pomiaru masy owłosienia typu męskiego po jego usunięciu. Ograniczeniem wymienionych wyżej metod są jednakże wysoki koszt, ograniczona dostępność oraz dyskomfort badanej pacjentki [21]. Subiektywne sposoby oceny hirsutyzmu odnoszą się do oszacowania natężenia

WSTĘP

owłosienia typu męskiego w różnych obszarach ciała kobiety. Poszczególne skale różnią się między sobą liczbą i zakresem obszarów ciała poddanych ocenie, ponadto niektóre z nich oceniają dodatkowo teksturę i zagęszczenie owłosienia [21]. Złotym standardem wśród metod oceniających hirsutyzm jest aktualnie zmodyfikowana skala Ferrimana-Gallwey'a, zaproponowana w 1981r. przez Hacha *i wsp.* [22], na podstawie której ocenie podlega dziewięć androgenozależnych okolic ciała (górną wargę, broda, klatka piersiowa, brzuch, okolica łonowa, ramiona, uda, górna część pleców, okolica krzyżowa). Natężenie owłosienia w każdym z wymienionych obszarów oceniane jest w skali 0-4, gdzie 0 oznacza całkowity brak nadmiernego owłosienia, a 4 – owłosienie typu męskiego. Punkt odcięcia dla rozpoznania hirsutyzmu jest zmienny w zależności od ocenianej grupy etnicznej. Przyjmuje się, iż dla kobiet pochodzenia kaukaskiego wynosi on ≥ 8 punktów [21].

Kolejnym klinicznym objawem hiperandrogenizmu jest trądzik. Badania wykazały, iż podwyższone stężenie androgenów obserwowano u większości kobiet, u których stwierdzono występowanie trądziku przy jednoczesnym braku hirsutyzmu [23]. Jednakże pomimo zaproponowania kilku skal służących ocenie nasilenia trądziku [24,25] żadna z nich nie została przyjęta jako uniwersalne narzędzie diagnostyczne.

Objawem najbardziej kontrowersyjnym pod względem łączenia go z klinicznym hiperandrogenizmem jest łysienie androgenowe, oznaczające utratę włosów skalpu, szczególnie w okolicy czołowo-ciemieniowej, do której dochodzi z powodu postępującej miniaturyzacji mieszków włosowych [26]. Pomimo badań wykazujących androgenozależność wzorca utraty włosów skóry głowy zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [27,28], u większości kobiet z izolowanym łysieniem androgenowym nie stwierdza się hiperandrogenizmu w badaniach laboratoryjnych [29, 30].

Hiperandrogenizm biochemiczny to przekroczenie górnej wartości referencyjnej stężenia androgenów w surowicy krwi. Podstawowymi parametrami służącymi jego ocenie są stężenie testosteronu całkowitego, wolnego testosteronu oraz wskaźnik wolnych androgenów (free androgen index, FAI). Za najdokładniejszą metodę oceny stężenia wspomnianych parametrów uważa się chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas (liquid chromatography/mass spectrometry, LC/MS) [17]. Jednakże z uwagi na wysoki koszt i relatywnie skomplikowaną technicznie procedurę tej metody, w wielu laboratoriach stężenia androgenów oznaczane są metodą radioimmunometryczną

(radioimmunoassay, RIA) lub metodą elektrochemiluminescencji (Electrochemiluminescence Immunoassay, ECLIA). Należy jednak pamiętać, iż stężenia androgenów ocenione metodami immunochemicznymi cechują się mniejszą precyzją w porównaniu do LC/MS [17, 31, 32]. Istnieją ponadto metody oceny stężenia androgenów w moczu oraz ślinie, jednak aktualnie metody te ograniczone są jedynie do badań naukowych i nie są zalecane w praktyce klinicznej [33].

W przypadku podejrzenia hiperandrogenizmu u badanej pacjentki, przy jednoczesnym stwierdzeniu stężeń testosteronu w granicach normy, zaleca się oznaczenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) lub androstendionu [17, 19]. Uwagi wymaga jednak fakt, iż u kobiet z PCOS podwyższone stężenie DHEA-S jako jedynego androgenu obserwowane jest w jedynie 10% przypadków, natomiast w przypadku androstendionu jego izolowane podwyższenie stwierdzono u 9% pacjentek z PCOS [19, 34].

Wedle obowiązujących rekomendacji, celem otrzymania maksymalnie wiarygodnych wyników, ocenę hormonalną należy przeprowadzić u kobiet we wczesnej fazie folikularnej oraz nieprzyjmujących antykoncepcji hormonalnej przez minimum 3 miesiące [17, 35].

1.2.1.3. Obraz ultrasonograficzny

Zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, PCOM definiowane jest jako stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym minimum 12 pęcherzyków o średnicy 2-9mm w minimum jednym jajniku oraz/lub objętości minimum jednego jajnika przekraczającej 10cm³ [15, 36]. Analogicznie do oznaczeń hormonalnych, USG jajników powinno być wykonane we wczesnej fazie folikularnej u kobiet miesiączkujących, natomiast u kobiet niemiesiączkujących od minimum 3 miesięcy – w dowolnym momencie [36]. Ponadto badanie powinno być wykonane u kobiet nieprzyjmujących antykoncepcji hormonalnej, gdyż, jak wykazały badania, przyjmowanie hormonalnej antykoncepcji zmienia ultrasonograficzny obraz jajnika [37]. Rekomendowanym sposobem wykonania badania jest USG transwaginalne, umożliwiające dokładniejsze uwidocznienie jajników niż w przypadku USG przez powłoki brzuszne [38].

1.2.2. Epidemiologia zespołu policystycznych jajników

Globalna częstość występowania PCOS waha się między 4% a 21%, w zależności od zastosowanych kryteriów [39–41]. Częstość występowania PCOS, rozpoznanego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez NIH, szacuje się na 4 - 6,6% [42, 43] wśród kobiet w wieku rozrodczym. Z kolei wdrożenie do diagnostyki PCOS kryteriów Rotterdamskich nie tylko zwiększyło istotnie częstość rozpoznawania tej endokrynopatii (5,6 - 21%) [44–46], ale wpłynęło także na zwiększenie heterogenności obserwowanych wśród pacjentek fenotypów [47]. Rozpowszechnienie PCOS rozpoznawanego na podstawie kryteriów AE-PCOS szacuje się z kolei na od 7% do 15% [48, 49].

1.2.3. Etiopatogeneza zespołu policystycznych jajników

Pomimo licznych badań dotyczących uwarunkowania występowania PCOS, etiopatogeneza tej endokrynopatii nie została dotychczas jednoznacznie określona. Uważa się, iż na rozwój PCOS wpływają wzajemnie oddziałujące czynniki genetyczne, epigenetyczne oraz środowiskowe [40].

Badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association studies, GWAS) opisały około 20 *loci* powiązanych z występowaniem PCOS, w obrębie których badania genów-kandydatów poszukiwały najistotniejszych genów i ich polimorfizmów (single nucleotide polymorphisms, SNP), wiążących się z wyższym ryzykiem rozwinięcia PCOS [50]. Większość spośród zidentyfikowanych w badaniach genów wiąże się z dysfunkcją metaboliczną wpływającą na rozwój PCOS, a do najlepiej udokumentowanych zalicza się geny *INS-VNTR*, *DENND1A* oraz *INSR* [50]. Ponadto w różnych grupach etnicznych wykazano, iż polimorfizmy w obrębie genów *THADA* oraz *FSHR* wpływające na syntezę gonadotropin oraz androgenów wykazywały wpływ na występowanie PCOS [50].

W badaniu przeprowadzonym na populacji holenderskich bliźniąt mono- i dizygotycznych oszacowano, iż występowanie PCOS zależne było od zmienności genetycznej w około 70%, jednak tylko w 10% wiązało się z *loci* zidentyfikowanymi poprzez GWAS [51, 52]. Ta dysproporcja wskazywać może na znaczny udział w patogenezie PCOS czynników epigenetycznych, czyli modyfikujących ekspresję genów bez dokonywania zmian w ich sekwencji. W przypadku rozwoju PCOS, genami, których ekspresja została zaburzona w wyniku działania czynników epigenetycznych, są

najczęściej geny regulujące syntezę i sekrecję hormonów steroidowych pochodzenia jajnikowego, pulsację gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), metabolizm węglowodanów i lipidów, aktywność insuliny, metabolizm tkanki tłuszczowej oraz procesy zapalne i autoimmunologiczne [53]. Za istotny czynnik epigenetyczny zwiększający ryzyko rozwoju PCOS uważa się ekspozycję płodu na podwyższone stężenie androgenów matki, do czego dochodzi z uwagi na zmniejszenie aktywności aromatazy łożyskowej, regulowanej przez podwyższenie stężenia hormonu anty-Müllerskiego (AMH) [54]. Innym czynnikiem jest niska masa urodzeniowa, zwiększająca istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia insulinooporności, hiperinsulinizmu i otyłości centralnej w późniejszym okresie życia [40, 55].

Do czynników środowiskowych wpływających na rozwój PCOS zaliczyć można ekspozycję na związki endokrynnie czynne (endocrine-disrupting chemicals, EDCs) - egzogenne substancje modyfikujące funkcje układu endokrynnego i powodujące szereg działań niepożądanych w organizmie, jego potomstwie lub populacji [56, 57]. Dokładne mechanizmy oddziaływania EDCs na układ endokrynnny człowieka nie zostały do tej pory jednoznacznie opisane, wiadomo jednak, iż substancje te oddziałują m.in. na receptory dla androgenów i estrogenów, działając jak ich agoniści lub antagoniści, a także wpływają na zmiany stężenia białek transportowych, takich jak białko wiążące hormony płciowe (sex hormone-binding globulin, SHBG), co czyni je istotnymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi PCOS, szczególnie w przypadku ekspozycji na EDCs podczas okresu płodowego lub wczesnego dzieciństwa [57, 58]. Innymi substancjami egzogennymi uznawanymi za czynnik promujący rozwój PCOS są końcowe produkty zaawansowanej glikacji (advanced glycation end products, AGEs), działające jako substancje prozapalne i aktywujące stres oksydacyjny, co wpływa na rozwój zaburzeń hormonalnych i metabolicznych [59, 60]. Dość dobrze poznanymi środowiskowymi czynnikami ryzyka, biorącymi aktywny udział w patofizjologii PCOS, są otyłość oraz insulinooporność z hiperinsulinizmem [61].

Pomimo faktu, iż otyłość i insulinooporność bardzo często towarzyszą PCOS oraz znany jest ich wpływ na nasilenie steroidogenezy, ich obecność nie jest uniwersalna dla wszystkich pacjentek. Z tego też powodu liczne badania nad patofizjologią PCOS wskazują na defekt steroidogenezy jako kluczowy czynnik jego rozwoju [62]. Badania nad komórkami tekalnymi kobiet z PCOS potwierdziły nadmierną ekspresję genów kodujących enzymy biorące udział w steroidogenezie oraz nadmierną syntezę

WSTĘP

androgenów w tych komórkach w warunkach *in vitro*, co wskazuje na brak zależności tego procesu od innych hormonów [63]. U pacjentek z PCOS obserwuje się ponadto istotny wzrost częstości pulsacji wydzielania GnRH, co powoduje wzrost stężenia hormonu luteinizującego (luteinising hormone, LH) i następczą stymulację androgenozy w komórkach tekalnych [64]. Nadmiar androgenów jajnikowych powoduje zahamowanie wzrastania pęcherzyka dominującego i zatrzymanie owulacji oraz stymuluje wzrost licznych pęcherzyków o niewielkiej średnicy [65]. Zgodnie z tą hipotezą, hiperandrogenizm stanowi ogniwo dające początek błędnemu kołu zmian metabolicznych, stając się zarówno przyczyną, jak i skutkiem wielu procesów metabolicznych towarzyszących PCOS, spośród których najbardziej istotnymi są otyłość i insulinooporność.

Nadmierne stężenie androgenów jest czynnikiem sprzyjającym gromadzeniu trzewnej tkanki tłuszczowej oraz rozwojowi otyłości, szczególnie typu centralnego [62,66]. Z drugiej strony, otyłość przyczyniać się może także do nadmiernej produkcji androgenów, co więcej, proces ten zachodzić może niezależnie od występowania insulinooporności. Badania wskazują, iż proces androgenozy zarówno jajnikowej, jak i nadnerczowej, może być stymulowany u osób otyłych poprzez sekrecję adipokin, przede wszystkim leptyny [67]. Co więcej, adipocyty stanowią miejsce konwersji androstendionu do testosteronu, co, biorąc pod uwagę ich hipertrofię towarzyszącą otyłości, wpływa także na wzrost stężenia androgenów [68]. Otyłość jako stan przewlekłego zapalenia o niskiej aktywności wiąże się ze zwiększoną syntezą cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej. Wykazano, iż ich synteza powoduje zmianę szlaku sygnałowego insuliny w adipocytach, co przekłada się na powstanie i pogłębianie insulinooporności [69, 70].

Insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia towarzyszy pacjentkom z PCOS w nawet 75-95% przypadków [71]. Zwiększone stężenie insuliny odgrywa ważną rolę w patofizjologii PCOS poprzez synergizm z LH podczas procesu stymulacji androgenozy w komórkach tekalnych jajnika oraz potęgowanie wpływu hormonu adrenokortykotropowego (adrenocorticotropic hormone, ACTH) na stymulację syntezy androgenów nadnerczowych [72]. Hiperinsulinemia pogłębia stopień nadmiaru androgenów także poprzez zahamowanie syntezy SHBG, co przekłada się na zwiększenie puli wolnych androgenów [65]. Co więcej, hamując proces lipolizy i pobudzając proces lipogenezy, hiperinsulinemia stymuluje przyrost masy ciała [73].

1.2.4. Obraz kliniczny i powikłania zespołu policystycznych jajników

Zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, do najczęstszych objawów towarzyszących PCOS zalicza się zaburzenia miesiączkowania oraz kliniczny obraz hiperandrogenizmu, najczęściej manifestujący się pod postacią nadmiernego owłosienia.

Zaburzenia płodności towarzyszące PCOS obejmują nie tylko wydłużenie cyklu miesiączkowego lub zanik menstruacji. Badania wykazały, iż PCOS jest najczęstszą przyczyną cykli bezowulacyjnych, a pacjentki z PCOS wyróżniają się piętnastokrotnie większym ryzykiem niepłodności w porównaniu do zdrowych kobiet. Zaburzenia płodności towarzyszą PCOS niezależnie od BMI, jednak nadmiar masy ciała może pogłębiać zaburzenia płodności [65]. Co więcej, kobiety z PCOS, niezależnie od ich BMI, znajdują się w grupie prawie trzykrotnie zwiększonego ryzyka nieprawidłowego przebiegu ciąży – poronień, ciążowego nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciążowej oraz porodu przedwczesnego [74, 75]. Noworodki matek obciążonych PCOS należą ponadto do wyższej grupy ryzyka w przypadku hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, obarczone są także wyższą śmiertelnością okołoporodową [75].

Pacjentki z PCOS wyróżniają się częstszym występowaniem powikłań metabolicznych [76]. Oprócz opisanych wcześniej, kluczowych dla patofizjologii PCOS otyłości i insulinooporności, kobiety z PCOS odznaczają się częstszym występowaniem zaburzeń tolerancji glukozy, szczególnie pod postacią nieprawidłowej tolerancji glukozy (impaired glucose tolerance, IGT) oraz cukrzycy typu 2, których występowanie w tej populacji szacuje się na, odpowiednio, 23-35% oraz 4-10% [76, 77]. Innym zaburzeniem metabolicznym obserwowanym z większą częstością u chorych z PCOS, niezależnie od różnic w masie ciała, jest dyslipidemia aterogenna. Wykazano, iż u kobiet z PCOS stężenie triglicerydów (TAG) oraz cholesterolu LDL jest istotnie wyższe, z kolei stężenie cholesterolu HDL istotnie niższe w porównaniu do zdrowych kobiet [78]. Innym schorzeniem obserwowanym statystycznie częściej w grupie chorych kobiet jest nadciśnienie tętnicze [79]. Pacjentki z PCOS znajdują się ponadto w grupie ryzyka rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), której częstość występowania w tej grupie chorych szacuje się na 35-70% [80]. Co więcej, w porównaniu do zdrowych kobiet, w grupie chorych z PCOS obserwowano cięższy przebieg NAFLD i częstszą jej ewolucję w kierunku

stłuszczeniowego zapalenia wątroby, włóknienia wątroby lub jej marskości [81]. Pomimo istotnie częstszego występowania przytoczonych powikłań metabolicznych wśród pacjentek z PCOS, badania oceniające częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych wśród kobiet z PCOS nie pozwoliły na jednoznaczne wnioski [76].

U kobiet z PCOS częściej występują powikłania psychologiczne. Obniżenie jakości życia towarzyszące PCOS przekłada się na częstsze występowanie depresji, niepokoju oraz braku samoakceptacji [82–84]. Badanie przeprowadzone na populacji australijskich kobiet wykazało ponadto, iż pacjentki z PCOS odznaczają się częstszym występowaniem zaburzeń odżywiania [84].

Pojedyncze opracowania naukowe opisują obecność możliwych zmian w głosie, szczególnie pogłębienia jego brzmienia, wśród kobiet z PCOS. Większość z nich wskazuje jednak na powiązania zmian w głosie nie tyle z obecnością PCOS, co z hiperandrogenizmem, wskazując, iż zmiany w brzmieniu głosu są bardziej charakterystyczne dla endokrynopatii odznaczających się istotnie zwiększonym stężeniem androgenów [29, 39, 72]. Jako możliwy patomechanizm towarzyszących hiperandrogenizmowi zmian w głosie, Nygren *i wsp.* wskazują hipertrofię mięśni krtani, będącą wynikiem podwyższonego stężenia androgenów [85].

1.3. Przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto)

ChH definiowana jest jako przewlekły stan zapalny gruczołu tarczowego o etiologii autoimmunologicznej [86] z towarzyszącą destrukcją pęcherzyków tarczycy oraz międzypęcherzykową infiltracją limfocytów [87]. Aktualnie stanowi ona najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy w krajach rozwiniętych [88, 89].

Pochodzenie ChH podzielić można na pierwotne i wtórne. Pierwotna ChH pojawia się bez uchwytneho czynnika etiologicznego i może przebiegać w kilku postaciach: 1) klasyczne autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, 2) postać młodzieńcza, 3) postać włókniejąca, 4) postać IgG-zależna, 5) niebolesne (ciche) zapalenie tarczycy, występujące w wariacie sporadycznym lub poporodowym 6) Hashitoxicosis [90–93]. Postać wtórna ChH wyróżnia się z kolei znanym czynnikiem etiologicznym, najczęściej pochodzenia jatrogennego. W miarę rozwoju nowoczesnych terapii, m. in. wirusowego

zapalenia wątroby typu C oraz nowotworów złośliwych, obserwowano aktywację ChH po terapii interferonem α , lekami immunomodulującymi czy szczepieniami przeciwnowotworowymi [94–96].

Podział ChH został przedstawiony w Tabeli 2.

Tabela 2. Podział choroby Hashimoto

Choroba Hashimoto	
Pierwotna	Wtórna
<ul style="list-style-type: none"> • klasyczne autoimmunologiczne zapalenie tarczycy • postać młodzieńcza • postać włókniejąca • postać IgG-zależna • niebolesne (ciche) zapalenie tarczycy - wariant sporadyczny - wariant poporodowy • Hashitoxicosis 	<ul style="list-style-type: none"> • najczęściej pochodzenie jatrogenne - interferon α - leki immunomodulujące - szczepienia przeciwnowotworowe

1.3.1. Kryteria diagnostyczne

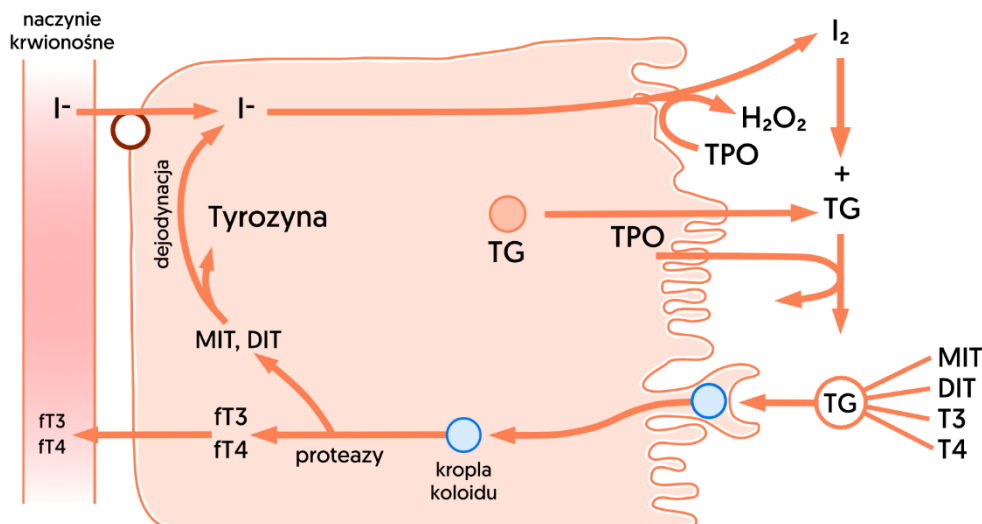
Kryteria diagnostyczne ChH obejmują stwierdzenie obecności podwyższonego miana przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i/lub przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), współistniejącej z obniżoną echogenicznością tarczycy w badaniu ultrasonograficznym [86, 97]. W przypadku stwierdzenia występowania obu wymienionych kryteriów diagnostycznych, stadium ChH rozróżnia stężenie tyreotropiny (thyroid-stimulating hormone, TSH) w badaniach laboratoryjnych – stwierdzenie jej prawidłowej wartości upoważnia do rozpoznania ChH w fazie eutyreozy, z kolei podwyższenie stężenia TSH, czasem jednocześnie z obniżeniem stężenia wolnych hormonów tarczycy, pozwala na zakwalifikowanie ChH do stadium hipotyreozy [98].

1.3.1.1. Hormony tarczycy i przeciwciała przeciwarczycowe

Fizjologicznie produkcja hormonów tarczycy regulowana jest w osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Wydzielana przez podwzgórze tyreoliberyna (thyrotropin-releasing hormone, TRH) stymuluje przysadkę do produkcji TSH, która z kolei aktywuje w gruczole tarczowym produkcję tyroksyny (fT4) i trójjodotyroniny (fT3) w proporcjach odpowiednio 85% i 15% [99].

Podstawową jednostkę strukturalną tarczycy stanowią pęcherzyki tarczycowe, które otoczone są zrębem, czyli przestrzenią okołopęcherzykową. Główną składową pęcherzyka tarczycowego są komórki główne tarczycy – tyreocyty, otaczające promieniście znajdujący się w świetle pęcherzyka koloid. W cytoplazmie tyreocytów dochodzi do syntezy białek kluczowych dla syntezy hormonów tarczycy, spośród których najważniejszą rolę odgrywają tyreoglobulina (TG) i tyreoperoksydaza (TPO). TG wydzielana jest z tyreocytu do światła pęcherzyka tarczycowego, z kolei TPO znajduje się w szczycie tyreocytu, na granicy z koloidem. TG stanowi nośnik reszt tyrozynowych, do których TPO dołącza cząsteczki jodu, pobrane do tyreocytów z krwi na drodze transportu aktywnego. W wyniku tego procesu, w obrębie TG powstaje monojodotyrozyna (monoiodothyrosine, MIT) i diiodotyrozyna (diiodotyrosine, DIT). Kolejnym etapem katalizowanym przez TPO jest sprzężenie reszt jodotyrozynowych, w wyniku czego powstają cząsteczki tetrajodotyroniny lub trijodotyroniny. Cząsteczki jodotyroniny pobierane są następnie z koloidu do tyreocytu, gdzie dochodzi do ich oddzielenia od TG i ostatecznego powstania fT4 i fT3 [100].

Uproszczony schemat syntezy wolnych hormonów tarczycy przedstawia Rycina 3.



Ryc. 3. Synteza wolnych hormonów tarczycy

Na podstawie: Guyton AC, Hall JE (2006) *Textbook of Medical Physiology*. In: 12th ed. Elsevier Saunders, pp 1–1070 [101]

I^- : anion jodu, I_2 : cząsteczka jodu, TG: tyreoglobulina, TPO: tyreoperoksydaza, H_2O_2 : nadtlenek wodoru, MIT: monojodotyrozyna, DIT: dijodotyrozyna, fT3: wolna frakcja trójjodotyroniny, fT4: wolna frakcja tyroksyny

Spośród wolnych hormonów tarczycy substancją aktywną jest fT3, która powstaje z fT4 w wyniku odłączenia reszty jodowej przez dejodynazę. Tkanki organizmu ludzkiego odznaczają się zróżnicowanym zapotrzebowaniem na działanie fT3, stąd też obecność tkankowych dejodynaz jest między nimi zróżnicowana [99].

Przeciwciała anti-TPO stanowią najlepszy serologiczny marker ChH, występując u około 95% chorych, z kolei przeciwciała anti-TG wykazują się nieco mniejszą czułością, występując w 60-80% przypadków ChH [86]. Dodatkowo miano obu rodzajów przeciwciał nie jest jednak patognomoniczne dla ChH, gdyż ich obecność obserwuje się także wśród zdrowych osób, szacując obecność anti-TPO na 5-20% oraz anti-TG na 10% w populacji ogólnej [102] oraz w chorobie Gravesa-Basedowa, obserwując obecność anti-TPO w 80%, a anti-TG w 30-60% przypadków [103]. Badania wykazały, iż miano przeciwciał przeciwarczycowych koreluje dodatnio zarówno z liczbą limfocytów naciekających tarczycę, jak i stopniem obniżenia echogeniczności tarczycy w USG [87, 104]. Dane z piśmiennictwa wskazują ponadto, iż obecność przeciwciał anti-TPO u pacjentów zarówno w stadium eutyreozy, jak i subklinicznej niedoczynności tarczycy, zwiększa ryzyko rozwinięcia jawnej niedoczynności tarczycy w przyszłości [105].

1.3.1.2. Obraz ultrasonograficzny

Leżąca u podstaw patofizjologii ChH destrukcja mięszu tarczycy przez limfocyty cytotoksyczne oraz apoptoza tyreocytów indukowana przez cytokiny prowadzą do licznych zmian histologicznych w obrębie gruczołu, co przejawia się charakterystycznym obrazem w badaniu ultrasonograficznym. Nacieki limfocytowych komórek zapalnych w obrębie mięszu tarczycy i zmniejszenie rozmiaru jej pęcherzyków przekładają się na nierównomierne obniżenie echogeniczności gruczołu w USG, co stanowi najbardziej charakterystyczną cechę ultrasonograficznego obrazu tarczycy w ChH [106]. Nacieki limfocytarne powodują ponadto występowanie drobnych, rozlanych, słabo odgraniczonych zmian ogniskowych o znacznie obniżonej echogeniczności. Innymi zmianami histologicznymi, które pojawiać się mogą w ChH, jest nasilenie proliferacji fibroblastów z następczym włóknieniem tarczycy, co w badaniu ultrasonograficznym przejawiać się może pod postacią nierównych, pozaciąganych granic płatów, a także liniowych hiperechogenicznych struktur w obrębie jej podścieliska łącznotkankowego. W początkowych stadiach ChH wielkość tarczycy może być prawidłowa lub wręcz zwiększona, zaobserwować też można okresowe zwiększenie unaczynienia gruczołu. Jednak w przypadku długo trwającej ChH często dochodzi do zanikowego włóknienia tarczycy, co w USG objawia się znacznym zmniejszeniem jej rozmiarów oraz zmniejszeniem, bądź nawet brakiem przepływu krwi w jej mięszu [106, 107].

1.3.2. Epidemiologia choroby Hashimoto

Częstość występowania ChH w populacji dorosłych szacuje się na około 4-10%, natomiast postać z jawną niedoczynnością tarczycy występuje u 1-3% ludności [97]. ChH występuje w znacznej większości u kobiet (około 8 razy częściej niż u mężczyzn), natomiast początek choroby przypada najczęściej między 40. a 70. rokiem życia [86, 105, 108]. Wiele opracowań wskazuje także na częste współwystępowanie ChH z innymi chorobami autoimmunologicznymi, jak na przykład cukrzyca typu 1, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów czy celiakia [86, 109, 110] lub innych chorób gruczołu tarczowego, szczególnie raka brodawkowego tarczycy [86]. Obserwowana jest ponadto silna rodzinna tendencja do występowania ChH [110].

1.3.3. Etiopatogeneza choroby Hashimoto

Etiopatogeneza ChH nie została dotychczas jednoznacznie poznana, jednak aktualne badania wskazują na czynniki genetyczne oraz środowiskowe jako główne podłoże rozwoju tej endokrynopatii.

W szwedzkim badaniu przeprowadzonym na grupie ponad 85 tysięcy par bliźniąt wykazano, iż współczynnik zgodności (odsetek bliźniąt, które zachorowały na daną jednostkę chorobową w momencie, gdy ich bliźniak już na nią choruje) dla ChH w grupie bliźniąt monozygotycznych wynosił 0,29 oraz w grupie bliźniąt dizygotycznych 0,1 [111]. Wśród kluczowych czynników genetycznych mających prawdopodobny udział w patogenezie ChH wymienia się geny immunoregulujące *CTLA4*, *PDI*, *CD40*, układu HLA klasy I i II, jak i geny związane z syntezą przeciwciał anty-TPO (*TPO*, *BACH2*) oraz izoformy TG o zwiększonej immunogenności [112, 113].

Z kolei udział czynników środowiskowych w etiopatogenezie ChH szacuje się na około 21-27% [114], jednak ich szczegółowy wpływ na rozwój ChH pozostaje nadal przedmiotem wielu badań. Opracowania naukowe wskazują, iż prawdopodobną rolę w patogenezie ChH odgrywa nadmiar spożycia jodu [115] oraz niedobór selenu [116]. Innymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi ChH jest przyjmowanie leków immunomodulujących, np. interferonu α , alemtuzumabu, inhibitorów kinaz tyrozynowych czy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych [117–120], przebycie niektórych infekcji, np., wrodzonej różyczki, wirusowego zapalenia wątroby typu C [112] oraz ekspozycja na promieniowanie jonizujące [121]. Z drugiej strony wykazano, iż palenie tytoniu ma prewencyjny wpływ na rozwinięcie ChH [112].

Kolejnym poznany czynnikiem wpływającym na zaostrzenie lub powstanie ChH jest ciąża [122, 123]. O ile towarzyszący ciąży stan immunosupresji powoduje często spadek miana przeciwciał anty-TPO i anty-TG [124, 125], nagły spadek stężenia limfocytów T regulatorowych (Treg) po zakończeniu ciąży może skutkować inicjacją lub zaostrzeniem ChH [124]. Teorią tłumaczącą etiologię poporodowej ChH może być zjawisko mikrochimeryzmu płodowego, czyli stanu, w którym do krwi ciężarnej przenikają komórki płodu [126, 127]. Wykazano, iż nawet kilka lat po porodzie komórki płodu płci męskiej wykryć można nie tylko w krwi obwodowej matki, ale także w jej tkankach, w tym w tkance gruczołu tarczowego [128]. Obecne w tarczycy matki komórki płodu mogą stać się czynnikiem spustowym dla zaostrzenia lub inicjacji autoagresji.

WSTĘP

Do niepodlegających modyfikacji czynników środowiskowych promujących rozwinięcie ChH zaliczyć można płeć żeńską i wiek (im wyższy wiek do 70r.ż. tym większe prawdopodobieństwo zachorowania) [112].

W przebiegu ChH wyróżnić można trzy przenikające się ścieżki destrukcji mięszu tarczycy:

- 1) reakcja autoimmunologiczna pochodzenia komórkowego
- 2) reakcja autoimmunologiczna pochodzenia humoralnego
- 3) indukcja apoptozy tyreocytów

Uważa się, iż u podstaw reakcji autoimmunologicznej pochodzenia komórkowego leży współistnienie aktywacji wewnątrztrzczycowych limfocytów T pomocniczych (Th) CD4+ (głównie limfocytów Th1), wraz z upośledzeniem funkcji limfocytów Treg. W wyniku pobudzenia ich aktywności, limfocyty Th1 wytwarzają cytokiny - interleukinę (IL)-2 i interferon γ , stymulujące tyreocyty do apoptozy oraz pobudzające aktywność limfocytów T cytotoksycznych (Tc) CD8+ oraz komórek NK (natural killers) do bezpośredniego uszkodzenia komórek tarczycy [129].

Reakcja autoimmunologiczna pochodzenia humoralnego rozpoczyna się od pobudzenia limfocytów Th2. Ich aktywacja umożliwia z kolei reakcję humoralną na tle cytotoksyczności zależnej od dopełniacza oraz zależnej od przeciwciał. Obie ścieżki mogą przebiegać z udziałem przeciwciał anti-TPO oraz anti-TG i prowadzić do uszkodzenia tyreocytów. Kolejnym mechanizmem prowadzącym do destrukcji mięszu tarczycy jest także prezentacja antygenów tyreocytów limfocytom T przez limfocyty B, produkujące przeciwciała przeciwtarczycowe [129].

U pacjentów z ChH dochodzi do pojawienia się na powierzchni tyreocytów receptora Fas, nieobecnego w warunkach fizjologicznych. Pobudzenie receptora Fas przez ligand, znajdujący się na powierzchni aktywowanych limfocytów T, jest głównym czynnikiem indukującym apoptozę tyreocytów [129].

1.3.4. Obraz kliniczny i powikłania choroby Hashimoto w stadium hipotyreozy

U około 15% pacjentów, u których stwierdza się obniżenie stężenia hormonów tarczycy poniżej dolnej granicy normy, nie stwierdza się objawów klinicznych niedoczynności tarczycy [130]. Z kolei wśród pozostałej części chorych z niedoczynnością tarczycy najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami są zmęczenie, męczliwość, uczucie zimna, zaparcia, przyrost masy ciała oraz suchość skóry [89]. Innymi często obserwowanymi objawami są łamliwość paznokci, wypadanie włosów, niedokrwistość, zaburzenia miesiączkowania, a także powstawanie obrzęków, do których dochodzi w wyniku akumulacji mukopolisacharydów w tkankach miękkich (tzw. obrzęk śluzowaty) [86, 89].

Wpływ niedoczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy obejmuje podwyższenie oporu naczyniowego, bradykardię, spadek rzutu serca, zaostrenie niewydolności serca oraz przewlekły zespół wieńcowy. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy prezentują ponadto zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, częstsze występowanie zespołu metabolicznego oraz podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz homocysteiny [131]. Ponadto porównanie chorych z hipotyreozą z populacją zdrowych osób wykazało statystycznie częstsze występowanie płynu w worku osierdziowym w grupie pacjentów z niedoczynnością tarczycy [132].

Nieleczona niedoczynność tarczycy może prowadzić do skrajnie ciężkiego powikłania jakim jest śpiączka hipometaboliczna, objawiająca się postępującą utratą świadomości, bradykardią, hipotermią oraz następczą niewydolnością wielonarządową [133].

Oprócz opisanych objawów systemowych, niedoczynność tarczycy może dawać także objawy miejscowe powodowane możliwą obecnością wola lub uciskiem narządów okolicy szyi przez obrzęknięte tkanki. Dolegliwości miejscowe niewyrównanej ChH manifestować się mogą jako duszność (z powodu ucisku na tchawicę), dysfagia (z uwagi na modelowanie przełyku) lub zmiany głosu, często pod postacią chrypki [86]. Jako możliwy mechanizm zmian głosu w niedoczynności tarczycy rozważa się obrzęk fałdów głosowych jako wynik akumulacji mukopolisacharydów w ich blaszce właściwej, obrzęk i męczliwość mięśnia pierścienno-tarczowego (mięśnia zewnętrznego krtani), bezpośredni ucisk na krtani przez wole lub obrzęknięte tkanki oraz obrzęk jądra

dwuznacznego – struktury unerwiającej narząd głosu drogą nerwów IX, X i XI [12, 134–136].

1.4. Uczenie maszynowe

Uczenie maszynowe (machine learning, ML) stanowi gałąź sztucznej inteligencji skoncentrowaną na algorytmach, które, dzięki wielokrotnej analizie danych, automatycznie i stopniowo poprawiają swoją dokładność. Budowany na podstawie analizy przykładowych danych model matematyczny jest konfrontowany ze znanymi przykładami i na podstawie tego porównania automatycznie modyfikowany przez swoje własne oprogramowanie [137]. Sposób działania ML można w uproszczeniu porównać do uczenia się przez człowieka i nabywania przez niego zdolności do rozpoznawania rozmaitych wzorców, mechanizmów i klasyfikacji. Celem tworzenia algorytmów ML jest jednak analiza olbrzymich ilości danych, często niemożliwych lub bardzo trudnych do przeanalizowania przez człowieka [138]. Praktyczne zastosowanie algorytmów ML spotykane jest aktualnie w praktycznie każdej dziedzinie życia. Jego przykłady to między innymi:

- rozpoznawanie mowy, na przykład na potrzeby wyszukiwania głosowego czy przetwarzania mowy na tekst
- obsługa klienta, np. w formie internetowych chatbotów
- mechanizmy marketingowe, np. personalizacja reklam internetowych
- przewidywanie trendów na rynkach finansowych

1.4.1. Zastosowanie uczenia maszynowego w medycynie

Dynamiczny rozwój ML jest obserwowany także w medycynie [139]. Najczęstsze cele wytrenowanych w medycynie algorytmów obejmują:

- predykcję ryzyka, np. zachorowania na daną chorobę
- klasyfikację, np. rozpoznania podtypu danej choroby
- wyznaczenie ścieżki diagnostycznej, np. decyzji, czy dany pacjent powinien zostać poddany dalszej diagnostyce

Jednym z najbardziej znanych lekarzom przykładów zastosowania ML w praktyce klinicznej są algorytmy opisujące automatycznie EKG pacjenta, amerykańska skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego Framingham Risk Score [139] czy systemy ciągłego monitorowania glikemii z predykcją trendu w kierunku hipo- lub hiperglikemii [140]. Innym algorytmem opracowanym na drodze ML oraz zaimplementowanym w wielu pracowniach diagnostycznych jest model automatycznie wykrywający zmiany w RTG klatki piersiowej [139]. Kolejnymi z licznych przykładów modeli ML będących w zaawansowanej fazie testów klinicznych, są algorytmy szacujące prawdopodobieństwo istotnego pogorszenia stanu pacjenta [141] lub czas przeżycia chorego po transplantacji serca [142], identyfikujące raka piersi wysokiego ryzyka na podstawie materiału histopatologicznego [143] lub raka skóry na podstawie obrazu dermatoskopowego [144–146], czy automatycznie opisujące badanie kardiostokograficzne [147]. W ostatnich latach prężny rozwój ML obserwuje się także w endokrynologii. Zestawienie najbardziej obiecujących algorytmów w tej dziedzinie medycyny przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady algorytmów uczenia maszynowego w endokrynologii

Autorzy	Cel trenowanego algorytmu
Buda <i>i wsp.</i> [148]	wskazanie guzków tarczycy, które powinny zostać poddane biopsji cienkoigłowej na podstawie obrazu USG
Kong <i>i wsp.</i> [149]	identyfikacja pacjentów z akromegalią na podstawie fotografii twarzy
Perakakis <i>i wsp.</i> [150]	nieinwazyjna identyfikacja pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby na podstawie parametrów biochemicznych
Fan <i>i wsp.</i> [151]	przedzabiegowa predykcja odpowiedzi na przezklinową operację przysadki u pacjentów z akromegalią
Zaborek <i>i wsp.</i> [152]	oszacowanie dawki lewotyroksyny niezbędnej do osiągnięcia eutyreozy u pacjentów po totalnej tyroidektomii

Towarzyszące licznym chorobom zmiany w głosie stały się także w ostatnim czasie przedmiotem zainteresowania naukowców jako potencjalne markery diagnostyczne przy zastosowaniu technik ML. Opublikowane do tej pory opracowania

WSTĘP

opisują możliwe wykorzystanie analizy głosu do identyfikacji pacjentów z chorobą Parkinsona [153–158], depresją [159–161], schizofrenią [162], demencją [163, 164], epizodem psychiatrycznym [165], COVID-19 [166–168], a nawet zawałem mięśnia sercowego [169]. Dotychczas nie podjęto jednak próby zaprojektowania algorytmu wykorzystującego brzmienie głosu do rozpoznania PCOS lub ChH.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Opóźniona diagnostyka w kierunku PCOS oraz ChH wiąże się nie tylko z kumulowaniem licznych powikłań obu endokrynopatii, ale także z licznymi skutkami społeczno-ekonomicznymi, wynikającymi z absencji chorych w miejscu pracy, gorszą wydajnością zawodową, obniżeniem jakości życia czy zmniejszeniem dzietności. Ponadto biorąc pod uwagę wydłużający się czas oczekiwania na konsultację z lekarzem specjalistą oraz doświadczenia ostatnich lat związane z pandemią COVID-19 i idącym za nią rozwojem telemedycyny wydaje się, iż opracowanie prostego, dostępnego w warunkach domowych testu screeningowego w kierunku obu tych chorób mogłoby zmniejszyć ryzyko opóźnienia postawienia właściwej diagnozy.

Wobec dynamicznego rozwoju technologii analizy głosu i algorytmów ML oraz możliwego wpływu obu endokrynopatii na zaburzenia fonacji, w niniejszym badaniu podjęto próbę identyfikacji różnic w głosie u pacjentek z PCOS oraz u pacjentek z ChH w porównaniu do zdrowych kobiet. Wobec hipotezy zakładającej, iż to hiperandrogenizm może najistotniej oddziaływać na zmiany w głosie wśród chorych na PCOS, spośród tej grupy wyodrębniono podgrupę ze stwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stężeniem testosteronu przekraczającym górną granicę normy (PCOS-HA). Analogicznie, wobec założenia, iż zmiany w głosie wśród chorych z ChH towarzyszą głównie jawnej niedoczynności tarczycy, wśród grupy z ChH wyodrębniono podgrupę chorych w stadium hipotyreozy.

Nagrania głosu opisanych powyżej czterech grup chorych oraz odpowiadających im grup kontrolnych zostały poddane analizie akustycznej przy użyciu technik ML, w wyniku której dla każdej z nich wytrenowano klasyfikator, czyli narzędzie szacujące z jakim prawdopodobieństwem analiza nagranych głosu wskazuje na ryzyko PCOS, PCOS-HA, ChH lub ChH w stadium hipotyreozy.

Główne cele pracy stanowiły:

- 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

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

- 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

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Zespół policystycznych jajników

3.1.1. Grupa badana

W części badania poświęconej analizie głosu w PCOS, do grupy badawczej włączono 39 pacjentek z PCOS rozpoznanym na podstawie kryteriów Rotterdamskich, z kolei do grupy kontrolnej zakwalifikowano 56 zdrowych kobiet.

Do podgrupy PCOS-HA, wyodrębnionej z grupy PCOS, zakwalifikowano 17 chorych, z kolei do grupy kontrolnej włączono 49 zdrowych kobiet.

Rekrutację pacjentek do grupy badawczej przeprowadzono wśród pacjentek hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku oraz wśród studentek Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Kobiety stanowiące grupę kontrolną dobrano do obu grup badawczych pod kątem wieku i wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) spośród uczestniczek kohortowego badania Białystok PLUS, przeprowadzanego przez Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniu obejmowały:

- wiek <18 lat lub >35 lat
- $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$
- stosowanie antykoncepcji hormonalnej lub leków oddziałujących na profil hormonów płciowych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających udział w badaniu
- ciąża lub karmienie piersią w ciągu 12 miesięcy poprzedzających udział w badaniu
- stosowanie leków oddziałujących na metabolizm glukozy, lipidów
- współistnienie ChH

MATERIAŁ I METODY

- wywiad aktualnej depresji oraz innych chorób psychicznych, mogących wpływać na brzmienie głosu
- wywiad astmy, POChP, infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych oraz innych chorób układu oddechowego, mogących wpływać na brzmienie głosu
- wywiad miastonii, stwardnienia rozsianego i innych chorób neurologicznych i nerwowo-mięśniowych, mogących wpływać na brzmienie głosu

3.1.2. Badanie podmiotowe

Każda uczestniczka została poddana szczegółowemu badaniu podmiotowemu. Najważniejszą jego część stanowił wywiad dotyczący obecności zaburzeń miesiączkowania i ewentualnego czasu ich trwania, a także wieku, w którym wystąpiła menarche oraz daty ostatniej miesiączki. Pytania ukierunkowane na występowanie klinicznych cech hiperandrogenizmu obejmowały ocenę występowania trądziku lub nadmiernego owłosienia. Kolejnym elementem wywiadu były informacje dotyczące stosowanych przez pacjentkę leków, ze szczególnym uwzględnieniem terapii interferujących ze stężeniem hormonów płciowych oraz metabolizmem węglowodanów i lipidów. Ponadto zebrano wywiad w kierunku współwystępowania innych chorób, szczególnie oddziałujących na brzmienie głosu.

3.1.3. Badanie przedmiotowe

U wszystkich uczestniczek badania wykonano badanie kliniczne i przeprowadzono pomiary antropometryczne; ponadto wykonano analizę składu ciała. Obwód talii zmierzono w najwęższym miejscu między dolnym brzegiem łuku żebrowego a grzebieniem talerza kości biodrowej, z kolei obwód bioder zmierzono w najszerszym miejscu na wysokości krętarzy kości udowych. Na podstawie uzyskanych pomiarów obliczono wskaźnik talia/biodro (waist-to-hip ratio, WHR) ze wzoru: obwód talii [cm] / obwód bioder [cm]. Analizę składu ciała przeprowadzono metodą bioimpedancji elektrycznej (InBody Co., Ltd., CA, USA), oceniając masę ciała, procentową zawartość tkanki tłuszczowej (percentage of body fat, PBF), masę tkanki tłuszczowej (fat mass, FM)

oraz beztłuszczową masę ciała (fat free mass, FFM). Na podstawie pomiaru masy ciała oraz wzrostu obliczono BMI zgodnie z wzorem: masa ciała [kg]/ wzrost² [m²]. Obecność hirsutyzmu potwierdzono przy użyciu zmodyfikowanej skali Ferrimana – Gallwey’a u pacjentek, które uzyskały ≥ 8 punktów.

3.1.4. Badania laboratoryjne

Krew do oznaczeń laboratoryjnych u wszystkich badanych kobiet pobrano w godzinach porannych, na czczo, minimum 8 godzin od ostatniego posiłku. Pacjentki miesiączkujące zostały poddane analizom we wczesnej fazie folikularnej (między 3. a 7. dniem cyklu miesiączkowego). Kobiety z wywiadem amenorrhoea zostały poddane badaniom niezależnie od fazy cyklu, minimum 90 dni od wystąpienia ostatniej miesiączki.

U wszystkich badanych kobiet przeprowadzono doustny test tolerancji glukozy (oral glucose tolerance test, OGTT), w trakcie którego oznaczono stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz w 60. i 120. minucie od spożycia 75g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w 200ml wody. Stężenia glukozy w osoczu oznaczono metodą enzymatyczną z heksokinazą (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria). Stężenia insuliny w surowicy oznaczono metodą ECLIA (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria). Na podstawie oznaczonych stężeń glukozy i insuliny obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance) oraz wskaźnik insulinowrażliwości Matsuda, korzystając z dostępnych wzorów [170, 171].

Stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu oraz TAG w surowicy krwi zostały oznaczone metodą enzymatyczno – kolorymetryczną (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria).

Stężenia LH, hormonu folikulotropowego (follicle-stimulating hormone, FSH) prolaktyny (PRL), estradiolu, testosteronu całkowitego, DHEA-S, AMH oraz SHBG w surowicy krwi zostały oznaczone metodą ECLIA (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria). Wskaźnik wolnych androgenów został wyliczony ze wzoru: FAI = testosteron [nmol/l] x 100/SHBG [nmol/l].

3.1.5. Badanie ultrasonograficzne

Wszystkie kobiety zakwalifikowane do grupy badawczej zostały poddane transwaginalnemu badaniu ultrasonograficznemu we wczesnej fazie folikularnej lub, w przypadku pacjentek z amenorrhoea, niezależnie od fazy cyklu, po minimum 90 dniach od ostatniej miesiączki. USG zostało wykonane przez tego samego ginekologa przy użyciu głowicy o częstotliwości 5-9 MHz (Voluson 730 Expert, GE Healthcare, IL, USA). Zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, PCOM rozpoznano po zobrazowaniu minimum 12 pęcherzyków o średnicy 2-9mm w minimum jednym jajniku oraz/lub objętości minimum jednego jajnika przekraczającej 10cm³.

3.2. Choroba Hashimoto

3.2.1. Grupa badana

W części badania poświęconej analizie głosu w ChH, do grupy badawczej włączono 106 pacjentek z ChH, spośród których 14 chorych spełniało kryterium hipotyreozy. W obu podgrupach znajdowały się zarówno pacjentki nieprzyjmujące terapii substytucyjnej lewotyroksyną, jak i chore w trakcie leczenia. Do grupy kontrolnej, identycznej zarówno dla podgrupy ChH jak i ChH w stadium hipotyreozy, zakwalifikowano 186 zdrowych kobiet.

Rekrutację pacjentek do obu grup badawczych przeprowadzono wśród pacjentek hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, studentek Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz uczestniczek badania Białystok PLUS, przeprowadzanego przez Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Kobiety stanowiące grupę kontrolną dobrano do obu grup badawczych pod kątem wieku i BMI spośród uczestniczek badania Białystok PLUS.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniu obejmowały:

- wiek <18 lat lub >60 lat
- BMI $\geq 40\text{kg/m}^2$
- stosowanie antykoncepcji hormonalnej lub leków oddziałujących na profil hormonów płciowych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających udział w badaniu
- ciąża lub karmienie piersią w ciągu 12 miesięcy poprzedzających udział w badaniu
- stosowanie leków oddziałujących na metabolizm glukozy, lipidów
- współistnienie PCOS
- wywiad aktualnej depresji oraz innych chorób psychicznych, mogących wpływać na brzmienie głosu
- wywiad astmy, POChP, infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych oraz innych chorób układu oddechowego, mogących wpływać na brzmienie głosu
- wywiad miastonii, stwardnienia rozsianego i innych chorób neurologicznych i nerwowo-mięśniowych, mogących wpływać na brzmienie głosu

3.2.2. Badanie podmiotowe

Wywiad lekarski wszystkich uczestniczek ukierunkowano na występowanie klinicznych cech hipotyreozy i ewentualny czas wystąpienia pierwszych objawów. Uzyskano także informacje dotyczące stosowanych przez pacjentkę leków. Ponadto zebrano wywiad w kierunku współwystępowania innych chorób, szczególnie oddziałujących na brzmienie głosu.

3.2.3. Badanie przedmiotowe

U wszystkich uczestniczek badania przeprowadzono badanie kliniczne i dokonano pomiarów antropometrycznych. Na podstawie pomiaru masy ciała oraz wzrostu obliczono BMI zgodnie z wzorem: masa ciała [kg]/wzrost² [m²].

3.2.4. Badania laboratoryjne

Krew do oznaczeń laboratoryjnych u wszystkich uczestniczek badania pobrano w godzinach porannych, na czczo, minimum 8 godzin od ostatniego posiłku.

Stężenia TSH, fT3, fT4 oraz przeciwciał anti-TPO i anti-TG zostały oznaczone w surowicy krwi metodą ECLIA (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria).

U wszystkich badanych kobiet przeprowadzono OGTT, w trakcie którego oznaczono stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz w 60. i 120. minucie od spożycia 75g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w 200ml wody. Stężenia glukozy w osoczu oznaczono metodą enzymatyczną z heksokinazą (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria). Stężenia insuliny w surowicy oznaczono metodą ECLIA (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria). Na podstawie oznaczonych stężeń glukozy i insuliny obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR oraz wskaźnik insulinowrażliwości Matsuda.

Stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu oraz TAG w surowicy krwi zostały oznaczone metodą enzymatyczno – kolorymetryczną (Cobas c111, Roche Diagnostic Ltd., Szwajcaria).

3.2.5. Badanie ultrasonograficzne

Wszystkie uczestniczki badania zostały poddane ocenie ultrasonograficznej tarczycy. USG wykonane było z użyciem głowicy o częstotliwości 2,4-10 MHz (9L-D, Vivid E9, GE Healthcare, IL, USA). Za obraz tarczycy wskazujący na ChH przyjęto zmniejszenie echogeniczności gruczołu i jego niejednorodną strukturę.

3.3. Nagranie głosu

Wszystkie uczestniczki badania zostały poddane nagraniu głosu, które zostało przeprowadzane we wczesnych godzinach popołudniowych, w dniu badania klinicznego i pobrania krwi do analiz laboratoryjnych. Każde nagranie przeprowadzono w tym samym miejscu tego samego pomieszczenia, jednocześnie za pomocą trzech urządzeń - specjalistycznego urządzenia nagrywającego ZOOM H6 Handy Recorder, dyktafonu w

telefonie komórkowym oraz aplikacji internetowej stworzonej przez firmę Techmo na potrzeby projektu. Podczas nagrania głosu wszystkie urządzenia rejestrujące znajdowały się około 30cm od ust osoby badanej. Nagranie trwało około 4-5 minut i składało się z czterech faz:

- 1) Czytanie wystandaryzowanego tekstu (fragment baśni) – około 60-90 sekund
- 2) Czytanie piętnastu krótkich, niepowiązanych ze sobą, wystandaryzowanych zdań/równoważników zdań – około 30 sekund
- 3) Dialog z osobą przeprowadzającą nagranie w schemacie „krótkie pytanie zadane przez osobę nagrywającą – zwięzła odpowiedź pełnym zdaniem osoby nagrywanej” – około 90-120 sekund
- 4) Monolog osoby nagrywanej na dowolny temat – około 60 sekund

Protokół nagrania głosu uczestników został zaprezentowany w Załączniku 1.

3.4. Analiza akustyczna

Otrzymane nagrania zapisano w formacie .wav oraz udostępniono firmie Techmo celem dalszych analiz. Nagranie głosu każdej uczestniczki zostało w pierwszej kolejności odpowiednio przygotowane do ekstrakcji cech akustycznych lub ich pochodnych (wektorów), które w kolejnym etapie wyekstrahowano dwutorowo:

- a) w oparciu o wektory
 - wektory stanowią zbiór liczb, pozwalający rozróżnić fragmenty sygnału mowy w celu identyfikacji mówcy i jego charakterystyki pod kątem zmiennych takich jak język, emocje, wiek. Obecnie wektory otrzymuje się w wyniku treningu technikami głębokiego uczenia maszynowego (ang. deep learning) na dużych zbiorach nagrań, otrzymując kompaktową reprezentację głosu pacjenta, która stanowi „cyfrowy odcisk palca” i może posłużyć do identyfikacji mówcy lub jego dolegliwości i zaburzeń. Stąd też w ostatnich latach wektory zyskują popularność jako potencjalne narzędzia wczesnej detekcji zmiennych odpowiadających

MATERIAŁ I METODY

różnym jednostkom chorobowym. Podczas analizy akustycznej cech opartych na wektorach wyróżnia się m.in. i-vectory, x-vectory oraz d-vectory, różniące się sposobem ich wygenerowania.

b) w oparciu o fonemy

- fonemem nazywamy podstawową jednostkę struktury fonologicznej, w mowie rzeczywistej realizowaną przez głoski. Analiza akustyczna cech opartych na fonemach może dotyczyć różnych głosek, jednak najczęściej wybieraną jest głoska /a/ z uwagi na jej częste występowanie i zadawalającą stabilność. W niniejszym badaniu do analiz również wybrano fonem /a/.

Wyekstrahowane cechy akustyczne podzielić można na trzy podgrupy:

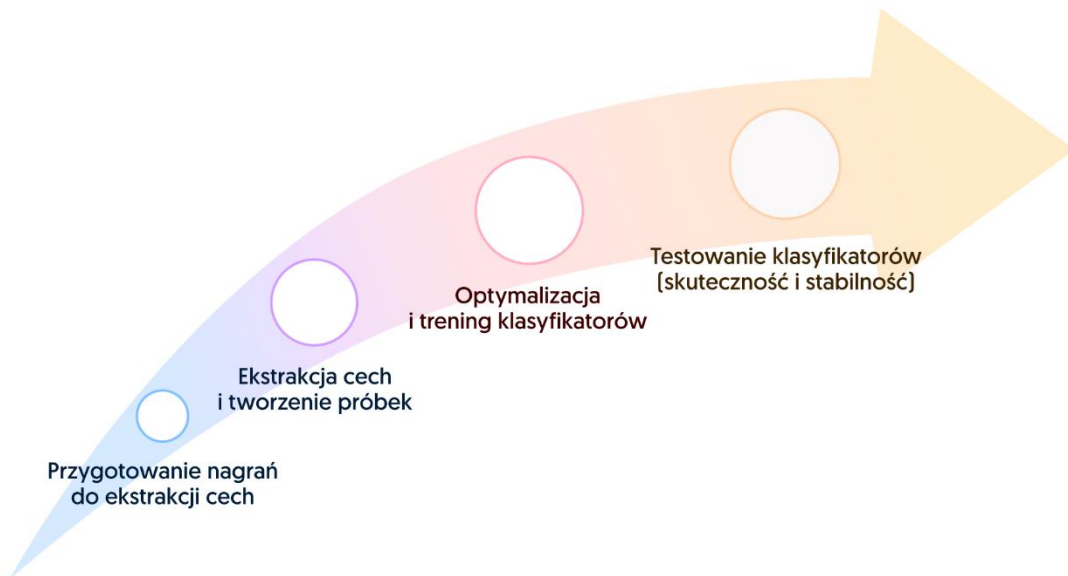
a) cechy energetyczne - związane z amplitudą

b) cechy spektralne - związane z widmem określającym częstotliwość

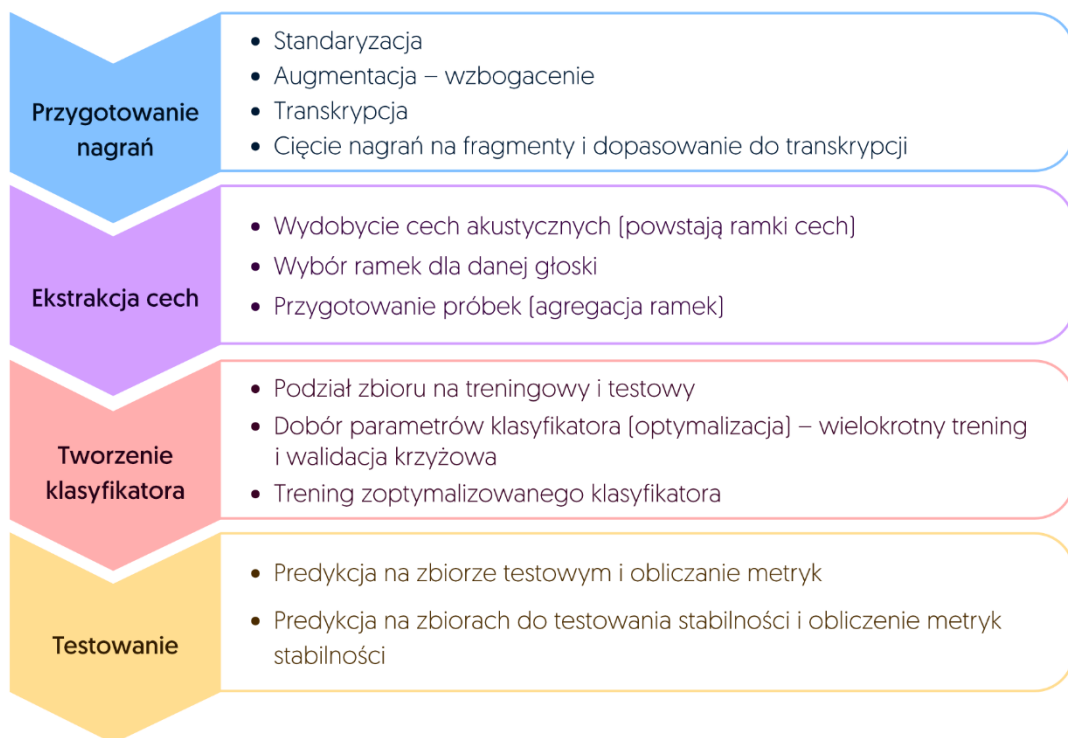
c) cechy wokalne, takie jak:

- częstotliwość podstawowa tonu krtaniowego (fundamental frequency, F0) - wyrażana w hercach (Hz), odpowiada częstotliwości podstawowej drgań fałdów głosowych
- jitter - wyrażany w %, miara zmienności częstotliwości pomiędzy ramkami
- shimmer - wyrażany w %, miara zmienności amplitudy pomiędzy ramkami
- stosunek części harmonicznej do szumu (harmonic-to-noise ratio, HNR) - wyrażany w decybelach (dB), określa ilość patologicznego szumu w sygnale głosu [172]

Kolejnym krokiem po wyekstrahowaniu cech akustycznych w obrębie jednego fonemu lub jako pochodne cech akustycznych całej wypowiedzi w postaci wektorów był trening i ocena jakości klasyfikatora - narzędzia, które na podstawie analizy powyższych cech przewiduje prawdopodobieństwo, iż badany uczestnik należy do klasy 'chory'. Kolejne etapy analizy akustycznej prowadzące do opracowania klasyfikatora przedstawiają Rycina 4 oraz Rycina 5.



Ryc. 4. Etapy analizy akustycznej prowadzące do opracowania klasyfikatora



Ryc. 5. Etapy analizy akustycznej prowadzące do opracowania klasyfikatora

3.4.1. Przygotowanie nagrań do ekstrakcji cech

3.4.1.1. Wektory

Celem przygotowania nagrań do ekstrakcji cech akustycznych wszystkie zapisy dźwiękowe zostały w pierwszym etapie poddane standaryzacji, czyli ich ujednoczeniu pod kątem podstawowych zmiennych. Przykładem standaryzacji może być usunięcie różnic w głośności poszczególnych nagrań. Na tym etapie kończy się przygotowanie nagrań do ekstrakcji cech bazujących na wektorach.

3.4.1.2. Fonem /a/

Pierwszym etapem przygotowania nagrań do ekstrakcji cech na bazie fonemu /a/ jest standaryzacja, której założenia opisano powyżej.

W dalszej kolejności zapisy dźwiękowe poddano augmentacji, czyli wzbogaceniu. Zabieg ten stosowany jest w przypadku zbioru danych o niewielkiej liczebności. Założeniem augmentacji jest takie przekształcenie nagrania, np. poprzez dodanie do niego szumów, aby było ono istotnie różne od oryginału, ale jednocześnie nadal należało do tej samej klasy – dzięki temu powstają zmodyfikowane kopie zarejestrowanych dźwięków, które zachowują cechy niezbędne do poprawnego trenowania algorytmu. W wyniku augmentacji zwiększana jest więc szansa na to, że wytrenowany klasyfikator „nie nauczy się danych nagrań na pamięć” i będzie dobrze działał nawet na zapisach dźwiękowych wykonanych przez pacjentów w warunkach odbiegających od tych, w trakcie których wykonane były nagrania użyte do wytrenowania modelu predykcji.

W kolejnym etapie nagrania poddano transkrypcji, czyli utworzeniu ortograficznego zapisu wypowiedzi pacjenta z następczym automatycznym dopasowaniem go do nagrania i utworzeniem przez specjalne oprogramowanie zapisu fonetycznego (Ryc. 6.). W zapisie transkrypcyjnym kwestie wypowiedziane przez ankietera zostały najpierw odpowiednio oznaczone, a następnie wycięte.

Transkrypcja nagrania:
A dzieci szły ...

Nagranie



Transkrypcja fonetyczna

Sil	a	dzj	e	tsj	i	S	w	i2	...
-----	---	-----	---	-----	---	---	---	----	-----

0 2.040 2.190 2.260 2.350 2.400 2.470 2.610 2.720 2.850

← 150ms →

wystąpienie
głoski



A dzieci szły ...

Ryc. 6. Przykład transkrypcji fragmentu nagrania

3.4.2. Ekstrakcja cech

3.4.2.1. Wektory

Celem wygenerowania wektorów nagranie zostało podzielone na ramki długości 25ms z przesunięciem o 10 ms. Z ramek otrzymano cechy widmowe biorące pod uwagę percepcję narządu słuchu człowieka (MFCC, GFCC lub PLP), które następnie wykorzystano w treningu sieci neuronowej, rozpoznającej mowę.

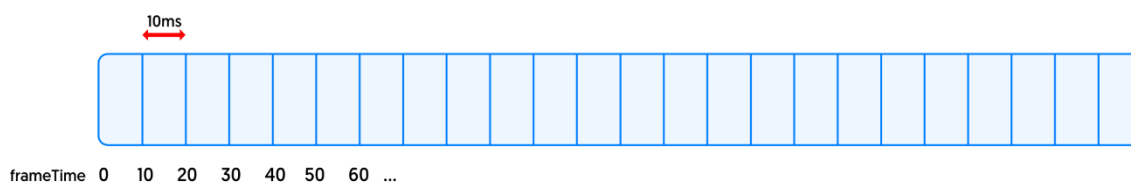
- i-vectory wygenerowano trenując ich zdolność do rozróżniania poszczególnych mówców na zbiorze ponad miliona nagrań należących do około 7000 celebrytów (baza VoxCeleb1 i VoxCeleb2) oraz około 1000 pacjentów
- x-vectory oraz d-vectory wygenerowano przy użyciu sieci neuronowej z opóźnieniem czasowym (time-delay neural network, TDNN). x-wektory są wartościami funkcji aktywującej jednej z ostatnich warstw wytrenowanej sieci i są cyfrowym odciskiem głosu pacjenta. To dzięki x-vectorom urządzenia typu Alexa lub Google Assistant rozpoznają mowę.

MATERIAŁ I METODY

Szczegółowe wyjaśnienie metodologii otrzymania wymienionych wektorów wykracza poza zakres niniejszej monografii. Dokładny opis przedstawiony jest szeroko w piśmiennictwie poświęconym uczeniu maszynowemu [173–177].

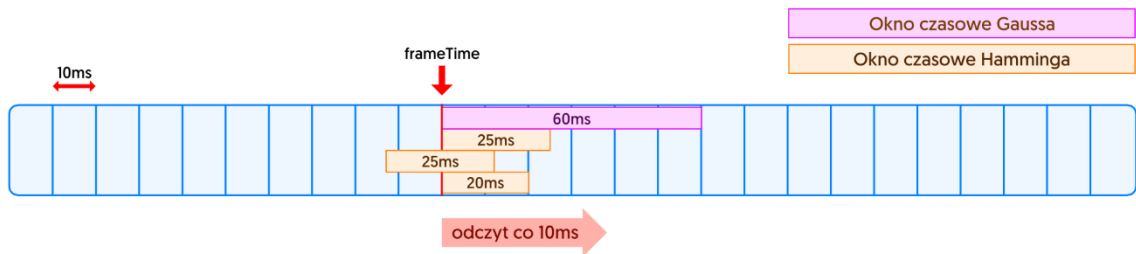
3.4.2.2. Fonem /a/

Pierwszym etapem procesu ekstrakcji zestawu cech akustycznych bazującego na fonemie /a/ było podzielenie nagrania na równe części o długości 10ms, tzw. ramki. Granica pomiędzy poszczególnymi ramkami oznacza punkt wyjścia dla ekstrakcji kolejnego zestawu cech akustycznych. Każdy kolejny zbiór cech oznacza się czasem ramki, tzw. „frameTime”, z którego wziął on swój początek (Ryc. 7.).



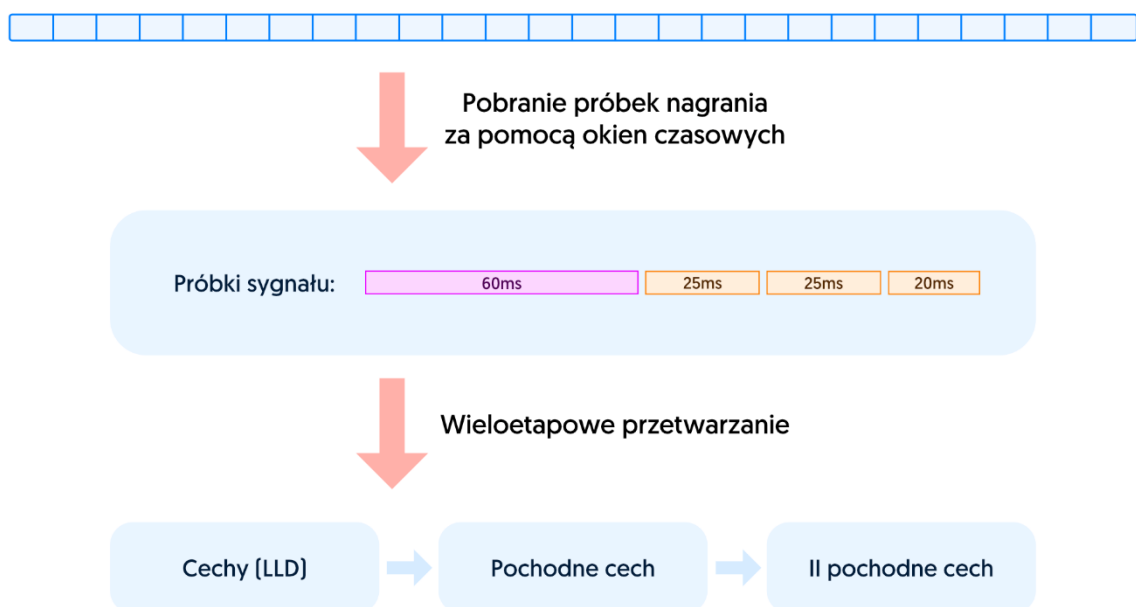
Ryc. 7. Podział nagrania na ramki

Zestaw cech akustycznych został następnie odczytany dzięki poruszającym się po poszczególnych ramkach oknom czasowym. Z jednego punktu nagrania (będącego granicą pomiędzy dwiema sąsiadującymi ramkami) wychodziły dwa okna czasowe – okno Gaussa, ekstrahującego cechy akustyczne na 60ms ‘do przodu’ od punktu wyjścia, oraz okno Hamminga, ekstrahującego cechy 12,5ms 20ms i 25ms ‘do przodu’ oraz cechy 12,5ms ‘wstecz’ od punktu wyjścia. Kolejne odczyty, każdy na identycznych zasadach, miały miejsce co 10ms (Ryc. 8.).



Ryc. 8. Odczyt ramki przy użyciu okien czasowych Gaussa i Hamminga

Próbki nagrań uzyskane przy użyciu okien czasowych uległy następnie wieloetapowemu przetwarzaniu – w pierwszej kolejności z próbek wyekstrahowano pierwszorzędowe niskopoziomowe cechy akustyczne (low level descriptor, LLD), z których w kolejnym etapie obliczono ich pochodne pierwszorzędowe oraz pochodne drugorzędowe (Ryc. 9.).

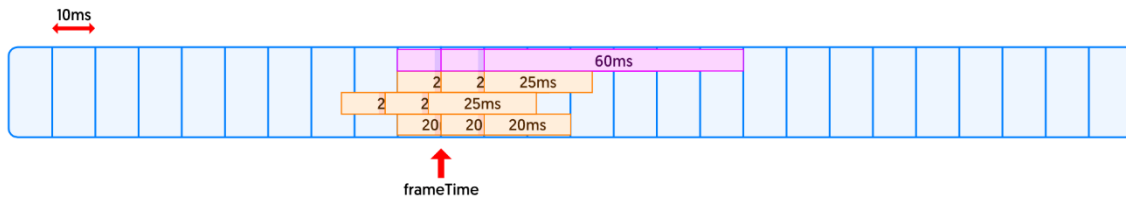


Ryc. 9. Wieloetapowe przetwarzanie próbek nagrań

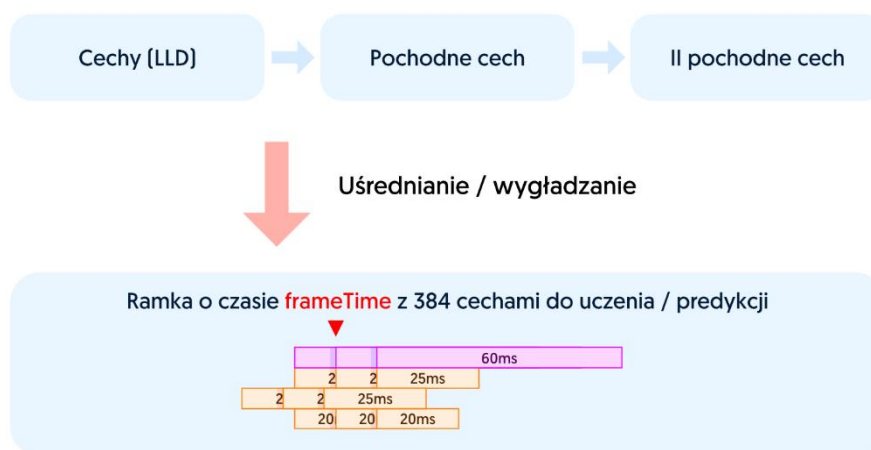
LLD: pierwszorzędowe niskopoziomowe cechy akustyczne; II pochodne cech: pochodne drugorzędowe

MATERIAŁ I METODY

W ostatnim etapie przeprowadzono wygładzenie, czyli uśrednienie zestawu cech z trzech sąsiednich ramek (Ryc. 10.). Po zakończeniu tego kroku w uśrednionej ramce otrzymano zestaw 384 cech akustycznych, które zostały poddane dalszym przekształceniom i analizom (Ryc. 11.).



Ryc. 10. Uśrednienie zestawu cech z trzech sąsiednich ramek

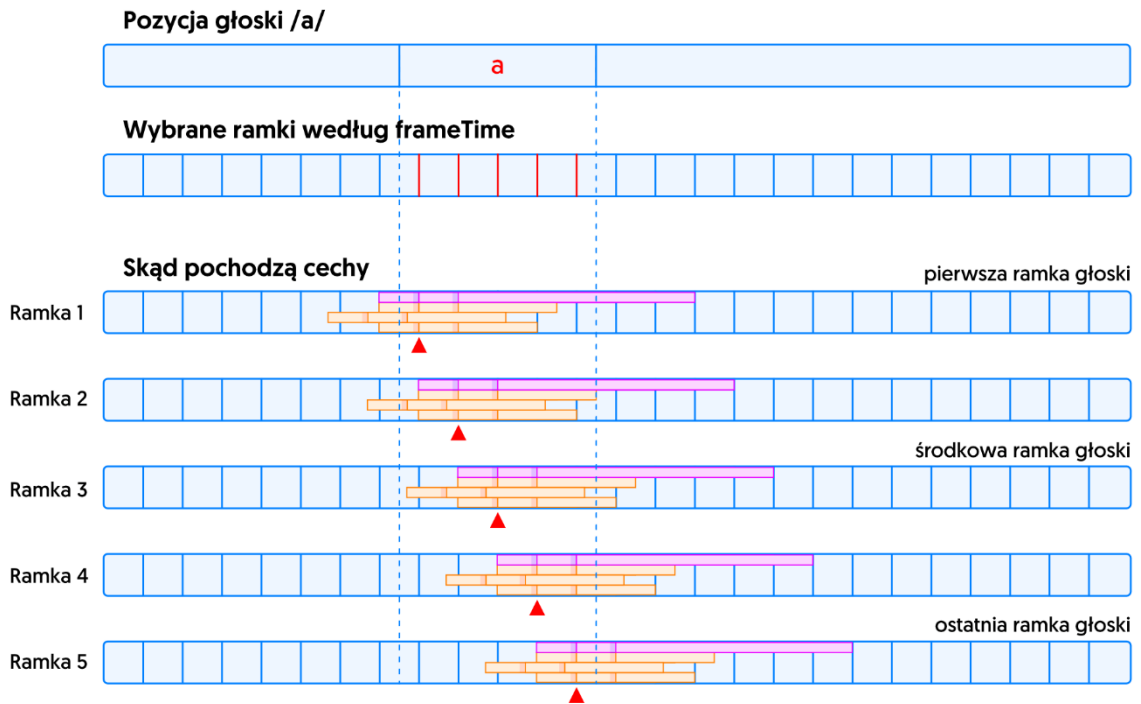


Ryc. 11. Uśrednienie zestawu cech z trzech sąsiednich ramek

LLD: pierwszorzędowe niskopoziomowe cechy akustyczne; II pochodne cech: pochodne drugorzędowe

Każda z wyekstrahowanych cech akustycznych może podlegać dalszym przekształceniom, takim jak wyliczenie dla niej średniej kroczącej (simple moving average, SMA), pochodnych (de) lub pochodną z pochodnej (de_de).

W następnym etapie w nagraniu odszukano miejsca występowania fonemu /a/, dopasowując do nich odpowiadające ramki i zestawy uśrednionych cech akustycznych (Ryc. 12.).

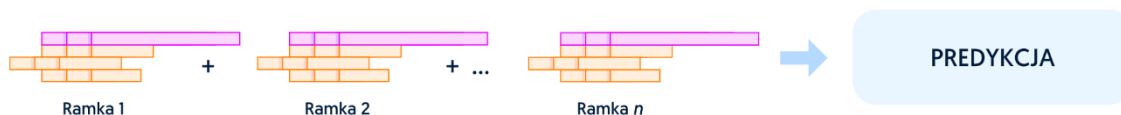


Ryc. 12. Dopasowanie ramek do miejsc występowania fonemu /a/

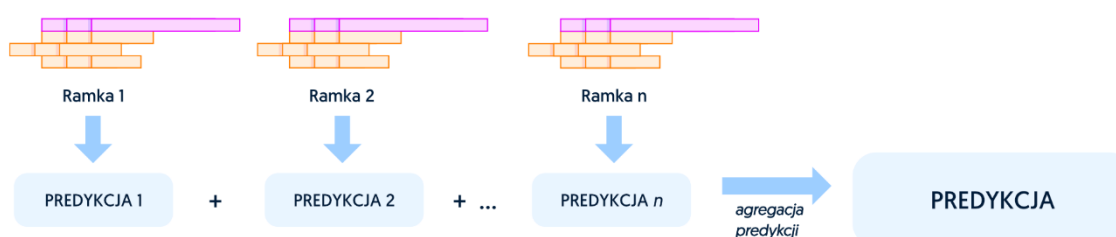
W kolejnym etapie ramki odpowiadające wszystkim fonemom /a/ wraz z wyekstrahowanymi z nich zestawami cech akustycznych zostały poddane agregacji. Agregacja ramek oraz następcza predykcja obecności choroby u nagrywanego pacjenta może odbywać się na kilka sposobów (Ryc. 13.):

MATERIAŁ I METODY

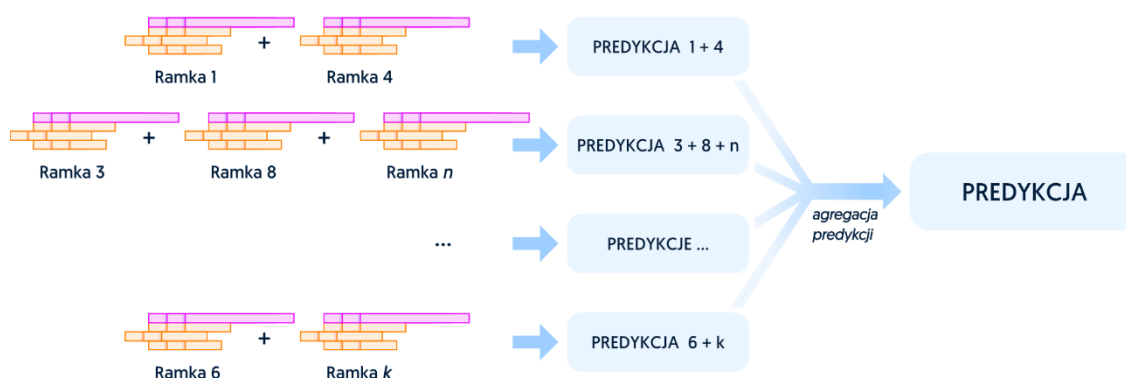
a)



b)



c)



Ryc. 13. Sposoby agregacji ramek

- agregacja ramek w taki sposób, aby ze wszystkich ramek dla wszystkich fonemów /a/ powstała jedna próbka na każdą badaną osobę i następcza predykcja dla tej próbki (Ryc. 13a)
- predykcja dla każdej ramki (traktując ją jako próbkę) i następcza agregacja wszystkich uzyskanych wyników z wszystkich próbek (agregacja predykcji) (Ryc. 13b)

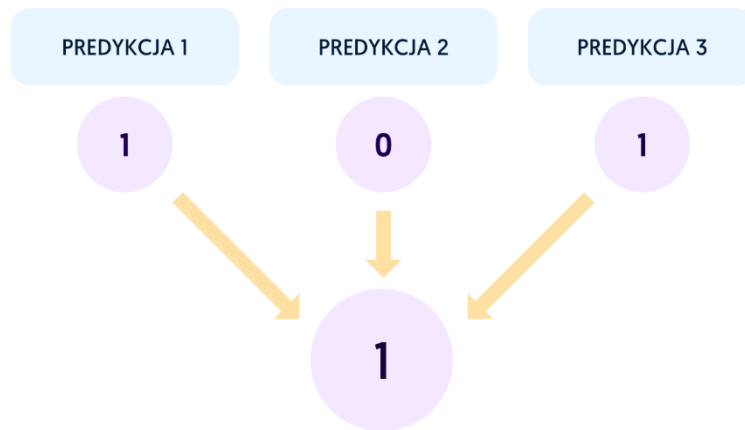
- c) agregacja ramek w inny sposób, który dla każdego badanego daje więcej niż jedną próbkę (np. pierwsza i ostatnia ramka z pięciu odpowiadających pojedynczej głosce „a”) z następczą predykcją dla każdej próbki i agregacją wszystkich uzyskanych wyników z wszystkich próbek (agregacja predykcji) (Ryc. 13c)

W przypadku wyboru typu agregacji, w którym otrzymuje się kilka próbek cech akustycznych na jednego pacjenta, celem ostatecznej predykcji obecności jednostki chorobowej wykonywana jest tzw. agregacja predykcji. Zabieg ten wykonywany jest za pomocą głosowania, które przeprowadzić można na dwa sposoby (Ryc. 14.):

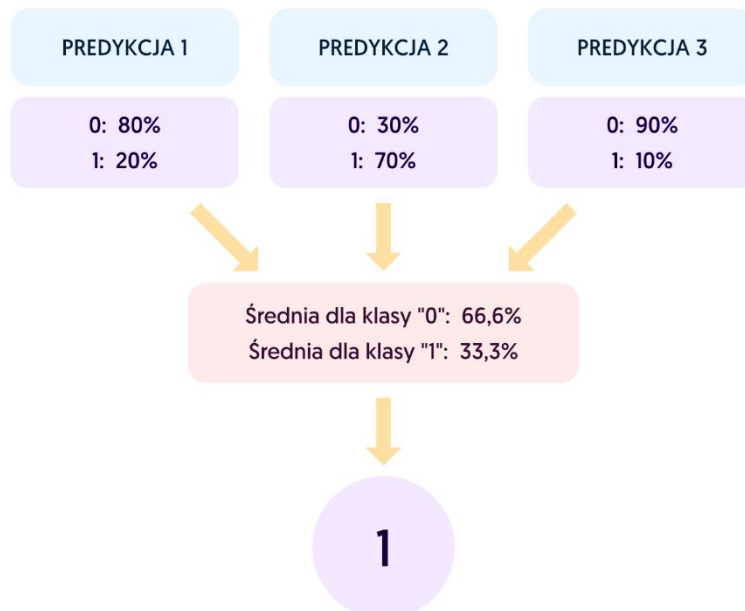
- a) głosowanie większościowe, twarde, „hard voting” – predykcja klasy (chory/zdrowy) jest taka, jaką dało większość próbek (Ryc. 14a).
- b) głosowanie miękkie, „soft voting” – dla każdej próbki klasyfikatory zwracają pseudoprawdopodobieństwo, iż analizowana próbka pochodzi od osoby chorej/zdrowej. Końcową predykcją dla probanta jest ta klasa, która ma większe średnie pseudoprawdopodobieństwo, tak więc w przypadku otrzymania pseudoprawdopodobieństwa choroby przekraczającego 0.5 (50%), uczestnik kwalifikowany jest do klasy „chory” (Ryc. 14b).

MATERIAŁ I METODY

a)



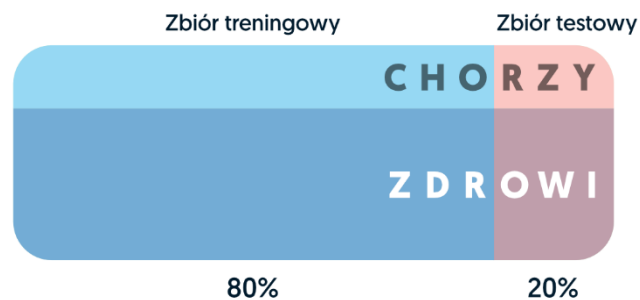
b)



Ryc. 14. Rodzaje głosowań podczas agregacji predykcji: a) głosowanie twarde „hard voting”; b) głosowanie miękkie „soft voting”

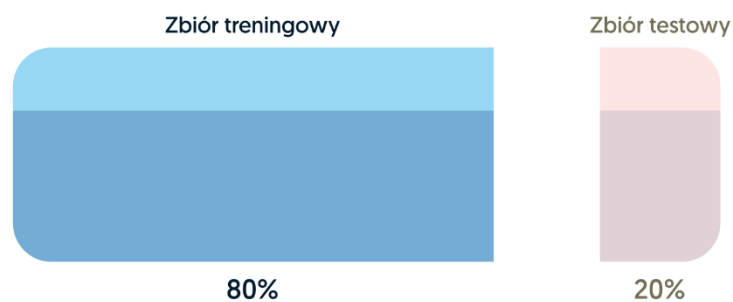
3.4.3. Tworzenie klasyfikatora

Zbiory danych (cech akustycznych pochodzących z wektorów lub fonemów) są podstawą do uczenia modeli sztucznej inteligencji. Wyekstrahowane cechy akustyczne zostały losowo podzielone na zbiór treningowy, który zawierał 80% wszystkich danych oraz na zbiór testowy, który zawierał 20% danych. W każdym podzbiórze stosunek danych pochodzących od osób chorych do danych pochodzących od osób zdrowych był taki sam (Ryc. 15.).



Ryc. 15. Podział cech akustycznych na zbiór treningowy i zbiór testowy

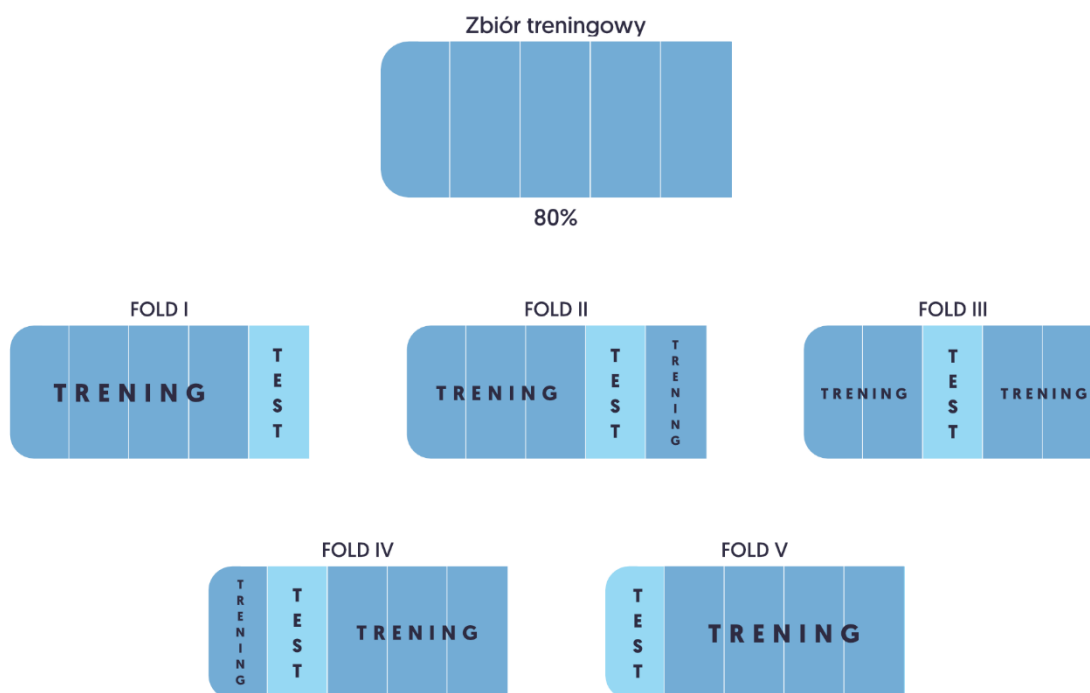
Zbiór treningowy stanowi podstawę do wytrenowania klasyfikatora. Na czas treningu klasyfikatora zbiór testowy zostaje całkowicie wyłączony z analiz, a jego główną rolą jest ostateczne sprawdzenie jakości modelu opracowanego na podstawie zbioru treningowego (Ryc. 16.).



Ryc. 16. Wyłączenie z analiz zbioru testowego

MATERIAŁ I METODY

Pierwszym etapem treningu klasyfikatora była hiperoptymalizacja, czyli wybranie przez oprogramowanie treningowe hiperparametrów, pozwalających na trening bardziej poprawnych modeli predykcyjnych. Wybór ten został dokonany na podstawie walidacji krzyżowej (Cross-Validation, CV), polegającej na wielokrotnej analizie danych ze zbioru treningowego. Celem przeprowadzenia CV zbiór treningowy został podzielony na k podzbiorów, tzw. foldów. Pierwszy etap CV rozpoczął się od analizy przez algorytm $(k-1)$ podzbiorów. Na tej podstawie powstał pierwszy model, którego skuteczność sprawdzana była na grupie danych z pozostałego podzbioru. W drugim etapie cały proces ulegał powtórzeniu, jednak to inny z k podzbiorów stał się podzbiorem testowym. Cała procedura uczenia algorytmu powtórzona została k razy, tak, aby każdy podzbiór pełnił funkcję zarówno podzbioru treningowego, jak i testowego (Ryc. 17.).



Ryc. 17. Kolejne etapy walidacji krzyżowej

W wyniku wielokrotnych treningów algorytm wybrał najlepsze hiperparametry służące ocenie występowania danej jednostki chorobowej. Następnie trening, tym razem ze zoptymalizowanymi hiperparametrami, przeprowadzany został ponownie w schemacie k -fold CV, a następnie na całym zbiorze treningowym. W ten sposób powstał gotowy algorytm diagnostyczny. Jego jakość została oceniona poprzez poddanie analizie

zbioru testowego, uprzednio wyłączonego z treningów – oznacza to, iż finalny klasyfikator ocenił pod kątem wystąpienia analizowanej jednostki chorobowej 20% uczestników eksperymentu, których cech głosowych i rozpoznań nigdy wcześniej „nie widział”. Dzięki porównaniu predykcji wytrenowanego klasyfikatora ze stanem faktycznym, skuteczność modelu została opisana za pomocą kilku wartości, tzw. metryk sukcesu (Ryc. 18.).



Ryc. 18. Ocena jakości finalnego klasyfikatora na zbiorze testowym

Metryki sukcesu:

- **accuracy (ACC) = dokładność**
 - określa odsetek poprawnych klasyfikacji przez wytrenowany model
 - pomimo łatwej interpretowalności, użyteczność tej metryki jest często niewielka. Jej największą wadą są zupełnie różne wartości w zależności od zbalansowania klas i sama ta metryka niewiele mówi o samym klasyfikatorze

$$ACC = \frac{TP + TN}{P + N} = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN}$$

- **balanced accuracy = dokładność dla zbalansowanych klas**
 - dokładność predykcji klasyfikatora, niezależna od zbalansowania klas (stosunku liczebności poszczególnych klas)

MATERIAŁ I METODY

- **recall (TPR, true positive rate) = czułość**
 - określa, jaki odsetek pozytywnych próbek jest zakwalifikowana poprawnie
 - testy przesiewowe powinny charakteryzować się wysoką czułością

$$TPR = \frac{TP}{P} = \frac{TP}{TP + FN}$$

- **specificity (TNR, true negative rate) = swoistość**
 - określa, jaki odsetek negatywnych próbek jest zakwalifikowana poprawnie
 - im większa swoistość tym mniej „fałszywych alarmów”

$$TNR = \frac{TN}{N} = \frac{TN}{TN + FP}$$

- **precision (PPV, positive predictive value) = wartość predykcyjna dodatnia**
 - określa, jaki odsetek pozytywnych wyników klasyfikacji jest poprawna
 - im większa PPV tym mniej „fałszywych alarmów”

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

- **miara F1**
 - średnia harmoniczna wartości predykcyjnej dodatniej i czułości
 - określa jakość modelu, w którym przyjmujemy, iż wartość predykcyjna dodatnia i czułość są równie istotne
 - optymalizując ten wskaźnik poprawiamy w modelu zarówno czułość jak i wartość predykcyjną dodatnią (a co za tym idzie pośrednio inne metryki)

$$F_1 = \frac{2 \cdot PPV \cdot TPR}{PPV + TPR}$$

- **ROC AUC score**
 - określa pole pod krzywą (area under the curve, AUC), która wizualizuje kompromis pomiędzy współczynnikiem prawdziwie dodatnim (czułością) a współczynnikiem fałszywie dodatnim (false positive rate, FPR). FPR to odsetek wyników fałszywie dodatnich względem wszystkich wyników negatywnych
 - określa jakość wytrenowanego klasyfikatora – im pole pod wykresem jest większe, tym model jest lepszy

Ocena metryk sukcesu umożliwiła wybranie najlepszego jakościowo klasyfikatora.

3.5. Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr Uchwały: R-I-002/280/2019 z dnia 30.05.2019r.). Każda z uczestniczek badania została szczegółowo poinformowana o jego przebiegu, otrzymała pisemną informację dla osoby badanej oraz otrzymała wyczerpujące odpowiedzi na zadane pytania. Przed przeprowadzeniem badań od każdej probantki uzyskano pisemną zgodę.

3.6. Analizy statystyczne

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Stata 12.1 (StataCorp, TX, USA), Statistica 13.0 (Statsoft, Polska) oraz GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, USA). Ocenę rozkładu badanych parametrów wykonano testem W Shapiro-Wilka. Z uwagi na fakt, iż rozkład analizowanych zmiennych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, do dalszych analiz zastosowano testy nieparametryczne. Porównanie parametrów klinicznych i akustycznych między uczestniczkami badania należącymi do odpowiadających sobie grup badawczych i grup kontrolnych przeprowadzono przy użyciu testu U Manna-Whitney'a. Związek poszczególnych cech akustycznych z analizowaną endokrynopatią obliczono przy użyciu prostej regresji logistycznej. Z kolei związek parametrów klinicznych lub parametrów klinicznych oraz

MATERIAŁ I METODY

wybranej cechy akustycznej z analizowanym zaburzeniem hormonalnym oceniono metodą wielokrotnej regresji logistycznej. Przy użyciu regresji liniowej oceniono związek wybranych cech akustycznych z wybranymi parametrami klinicznymi. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Zespół policystycznych jajników

4.1.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Uczestniczki zakwalifikowane do grupy badanej oraz kobiety włączone do grupy kontrolnej nie różniły się od pod względem wieku oraz BMI ($p>0,05$). Pacjentki z PCOS wyróżniały się istotnie wyższym stężeniem testosteronu, FAI, a także nasileniem hirsutyzmu oraz PBF w porównaniu do zdrowych kobiet. Szczegółową charakterystykę kliniczną i hormonalną badanych grup przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna i hormonalna grupy PCOS i grupy kontrolnej

	PCOS (n=39)	Grupa kontrolna (n=56)	p
Wiek [lata]	25 (22-29)	27 (23-30)	0,196
BMI [kg/m ²]	24,3 (21,4-30,9)	22,6 (20,5-25,0)	0,055
PBF [%]	32,5 (26,8-41,1)	29,0 (24,2-32,3)	0,016
FM [kg]	20,6 (16,1-34,7)	18,1 (15,0-22,1)	0,059
FFM [kg]	45,4 (43,3-49,8)	45,4 (42,6-48,8)	0,931
talia [cm]	76 (68-87)	72 (70-78)	0,235
biodra [cm]	98 (93-107)	95 (90-101)	0,152
WHR	0,79 (0,72-0,83)	0,8 (0,73-0,81)	0,274
Hirsutyzm [pkt]	5 (0-11)	0 (0-1)	<0,001
Testosteron [ng/ml]	0,45 (0,29-0,65)	0,27 (0,19-0,38)	<0,001
SHBG [nmol/l]	51,4 (31,4-70,5)	67,8 (51,4-113,0)	0,001
FAI	2,62 (1,91-6,50)	1,34 (0,77-2,04)	<0,001
DHEA-S [ug/dl]	320 (240-416)	284 (200-368)	0,087
LH [mIU/ml]	11,68 (7,80-15,22)	7,83 (4,83-10,95)	0,002
FSH [mIU/ml]	6,70 (5,47-7,58)	5,15 (3,54-7,30)	0,002
Estradiol [pg/ml]	45,5 (35,2-62,1)	96,4 (45,78-153,5)	<0,001
AMH [ng/ml]	8,72 (4,90-13,78)	3,32 (2,55-4,85)	<0,001
PRL [uIU/ml]	279 (242-397)	336 (227-435)	0,477
O-V [cm ³]	18,04 (13,78-20,76)		
O-FN [n]	28 (23-33)		

BMI: wskaźnik masy ciała, PBF: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, FM: masa tkanki tłuszczowej, FFM: beztłuszczowa masa ciała, WHR: wskaźnik talia/biodro, SHBG: białko wiążące hormony płciowe, FAI: wskaźnik wolnych androgenów, DHEA-S: siarczan dehydroepiandrosteronu, LH: hormon luteinizujący, FSH: hormon folikulotropowy, AMH: hormon anty-Müllerowski, PRL: prolaktyna, O-V: objętość jajników (lewy+prawy), O-FN: liczba pęcherzyków jajnikowych (lewy+prawy). Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartylowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

WYNIKI

Pod względem parametrów metabolicznych u pacjentek z PCOS stwierdzono istotnie wyższe stężenie glukozy oraz insuliny na czczo, insuliny w 60. minucie OGTT, wskaźnikiem HOMA oraz stężeniem TAG w porównaniu do zdrowych kobiet. Charakterystykę metaboliczną obu grup przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Parametry metaboliczne w grupie PCOS i w grupie kontrolnej

	PCOS (n=39)	Grupa kontrolna (n=56)	p
Glukoza 0' [mg/dl]	91 (86-97)	88 (81-93)	0,042
Glukoza 60' [mg/dl]	111 (93-135)	110 (102-136)	0,782
Glukoza 120' [mg/dl]	104 (84-127)	106 (95-123)	0,539
Insulina 0' [uIU/ml]	12,2 (6,2-16,3)	7,7 (5,9-9,8)	0,003
Insulina 60' [uIU/ml]	70,7 (47,9-101,4)	53,3 (30,8-71,1)	0,029
Insulina 120' [uIU/ml]	54,6 (28,3-80,4)	36,5 (26,6-50,8)	0,077
HOMA – IR	2,77 (1,46-3,87)	1,60 (1,19-2,15)	0,001
Matsuda	4,97 (2,89-7,54)	6,41 (4,62-8,62)	0,113
Cholesterol całkowity [mg/dl]	164 (148-189)	166 (148-177)	0,731
LDL-cholesterol [mg/dl]	101 (82-116)	95 (82-113)	0,468
HDL-cholesterol [mg/dl]	58 (49-69)	66 (54-76)	0,098
TAG [mg/dl]	77 (60-115)	65 (51-81)	0,020

TAG: triglicerydy. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartylowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

4.1.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji PCOS

Podczas analizy akustycznej opartej na fonemie /a/ wyekstrahowano 384 cechy akustyczne, których pełny wykaz zamieszczono w Załączniku 2. Pacjentki z PCOS różniły się od grupy kontrolnej w obrębie 26 cech, przedstawionych w Tabeli 6.

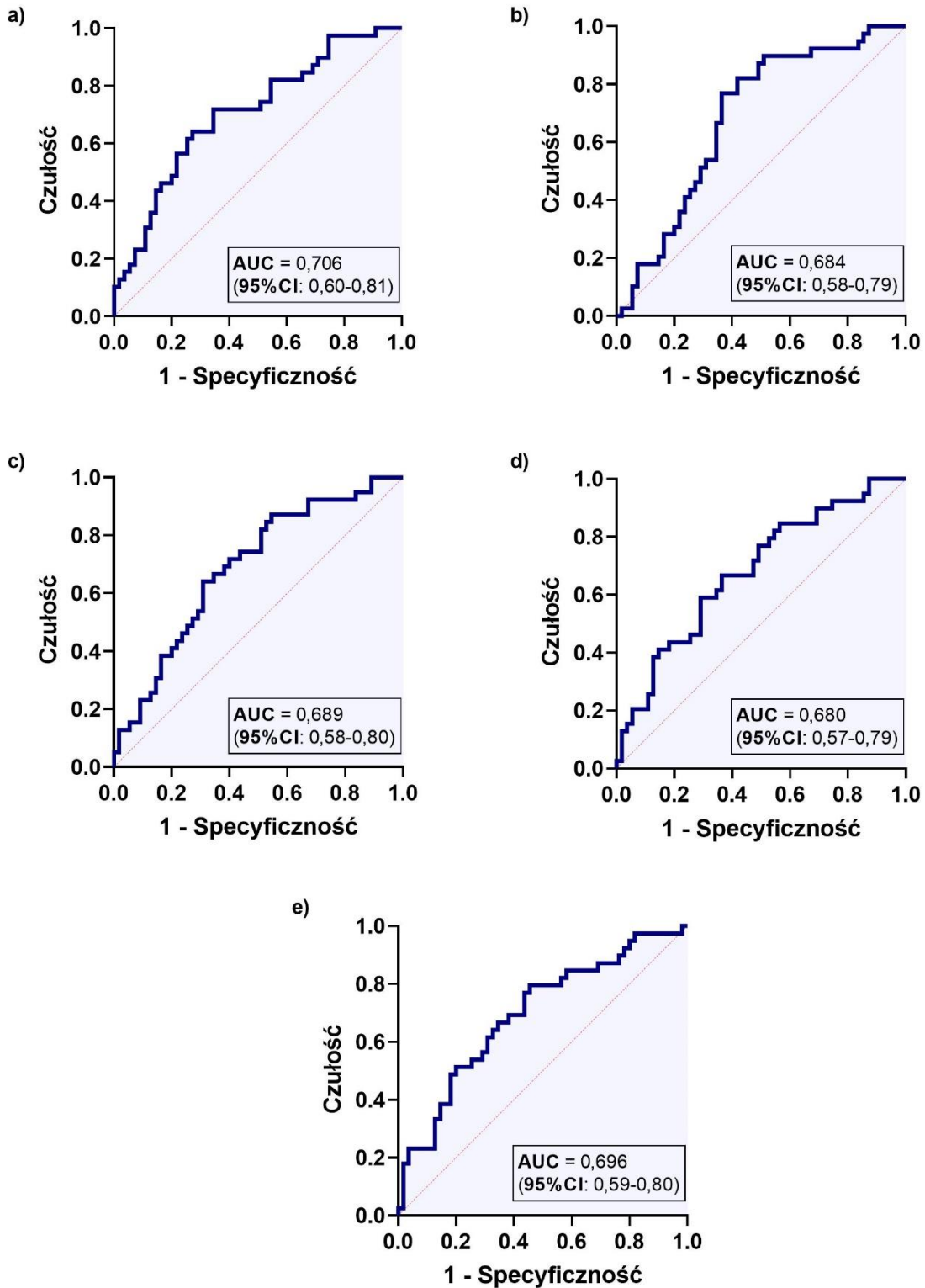
Tabela 6. Porównanie cech akustycznych w grupie PCOS i grupie kontrolnej

	PCOS (n=39)	Grupa kontrolna (n=56)	p
pcm_fftMag_spectral Entropy_s	-0,04 (-0,05-(-0,03))	-0,03 (-0,04-(-0,03))	0,032
pcm_fftMag_mfcc_sd [16]	-0,068 (-0,152 - 0,083)	0,055 (-0,044 - 0,200)	0,001
voiceProb_sd	0,007 (0,006 - 0,009)	0,006 (0,005 - 0,008)	0,038
pcm_fftMag_melspec sdd[5]	-1052 (-1400-(-803))	-1273 (-1515-(-1002))	0,031

pcm_fftMag_melspec_sdd[8]	-1553 (-2346 -(-1157))	-2153 (-2893-(-1485))	0,011
pcm_fftMag_melspec_sdd[22]	1018 (453 - 1470)	535 (3 - 1110)	0,033
pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd	36,7 (31,6 - 46,2)	41,2 (36,3 - 50,1)	0,035
pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd	43,5 (35,7 - 52,7)	53,2 (42,5 - 62,1)	0,004
pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd	55,7 (46,5 - 60,0)	66,6 (52,9 - 78,2)	0,002
pcm_fftMag_spectralRollOff90_sdd	57,4 (29,9 - 71,6)	68,5 (43,4 - 76,4)	0,020
pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd	42,8 (35,8 - 48,6)	48,5 (42,4 - 58,1)	0,002
pcm_fftMag_spectralMaxPos_sdd	38,3 (32,6 - 47,1)	45,0 (37,6 - 59,1)	0,004
audspecRasta_lengthLlnorm_sd	-0,002 (-0,013 - 0,007)	0,010 (-0,002 - 0,021)	0,006
audSpec_Rfilt_sd [6]	0,042 (0,020 - 0,054)	0,052 (0,035 - 0,076)	0,041
audSpec_Rfilt_sd [7]	0,056 (0,039 - 0,077)	0,074 (0,055 - 0,092)	0,017
audSpec_Rfilt_sd [8]	0,047 (0,034 - 0,066)	0,060 (0,046 - 0,089)	0,023
audSpec_Rfilt_sd [10]	0,041 (0,020 - 0,061)	0,055 (0,037 - 0,069)	0,043
audSpec_Rfilt_sd [11]	0,026 (0,001 - 0,042)	0,044 (0,022 - 0,063)	0,003
audSpec_Rfilt_sd [12]	-0,002 (-0,022 - 0,014)	0,026 (-0,001 - 0,049)	0,001
audSpec_Rfilt_sd [13]	-0,015 (-0,026 - 0,007)	0,006 (-0,014 - 0,031)	0,016
audSpec_Rfilt_sd [15]	-0,010 (-0,029 - 0,012)	0,002 (-0,015 - 0,023)	0,027
audSpec_Rfilt_sd [16]	-0,019 (-0,049 - 0,012)	-0,001 (-0,026 - 0,018)	0,038
audSpec_Rfilt_sd [19]	-0,015 (-0,032 - 0,004)	0,001 (-0,015 - 0,023)	0,014
audSpec_Rfilt_sd [20]	-0,03 (-0,05-(-0,02))	-0,02 (-0,03 - 0,00)	0,025
audSpec_Rfilt_sd [22]	-0,03 (-0,04-(-0,023))	-0,02 (-0,03-(-0,01))	0,008
audSpec_Rfilt_sd [23]	-0,03 (-0,04-(-0,025))	-0,03 (-0,03-(-0,02))	0,022

s: SMA(średnia krocząca) cechy, sd: SMA oraz pochodna cechy, sdd: SMA, pochodna oraz pochodna pochodnej cech. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

Związek z rozpoznaniem PCOS każdej cechy akustycznej różniące obie grupy oceniono w prostej regresji logistycznej. Na podstawie porównania otrzymanych wartości AUC dla każdego modelu wybrano pięć cech akustycznych najbardziej związanych z rozpoznaniem PCOS - *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* (OR = 0,0056; p = 0,001), *pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd* (OR = 0,9648; p = 0,007), *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* (OR = 0,9352; p = 0,003), *audSpec_Rfilt_sd[11]* (OR = $8,83e^{-11}$; p = 0,004) oraz *audSpec_Rfilt_sd[12]* (OR = $2,58e^{-9}$; p = 0,003) (Ryc. 19).



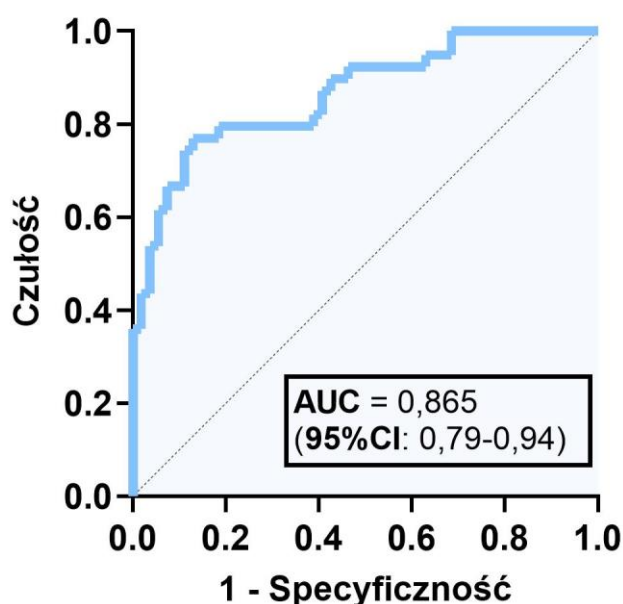
Ryc. 19. Związek PCOS z poziomem wybranych cech akustycznych: a) PCOS vs. *pcm_fftMag_mfcc_sd*[16]; b) PCOS vs. *pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd*; c) PCOS vs. *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*; d) PCOS vs. *audSpec_Rfilt_sd*[11]; e) PCOS vs. *audSpec_Rfilt_sd* [12]; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

Z zaprezentowanych wyżej pięciu cech akustycznych, każdą oceniono pod kątem użyteczności jako zmiennej objaśniającej wystąpienie PCOS. W tym celu w pierwszym etapie analizy skonstruowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej, wyjaśniający wystąpienie PCOS przy użyciu jedynie wybranych parametrów klinicznych jako zmiennych niezależnych. Podczas konstrukcji modelu jako kliniczne zmienne objaśniające wybrano wiek, FAI oraz stężenie glukozy na czczo. Charakterystykę modelu bazowego przedstawiono w Tabeli 7. oraz na Rycinie 20.

Tabela 7. Związek PCOS z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo

PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9011	0,164	0,78 - 1,04	$R^2 = 0,37$
FAI	3,0589	<0,001	1,70 - 5,52	AUC = 0,865
Glukoza 0'	1,1131	0,011	1,02 - 1,21	$p < 0,001$

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 20. Związek PCOS z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności.

WYNIKI

W kolejnym kroku wśród kobiet z PCOS oceniono związek każdej z analizowanych cech akustycznych z parametrami klinicznymi wybranymi do bazowego modelu regresji logistycznej. Przy użyciu regresji liniowej stwierdzono, iż żadna z pięciu najbardziej związanych z PCOS cech akustycznych nie wykazuje związku z wiekiem, FAI oraz stężeniem glukozy na czczo w grupie PCOS, co przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo w grupie PCOS

	<i>Zmienne zależne</i>		
	<i>pcm_fftMag_mfcc_sd[16]</i>	<i>pcm_fftMag_spectral RollOff75_sdd</i>	<i>pcm_fftMag_spectral Centroid_sdd</i>
Wiek	$\beta = 0,0074$ (95% CI: -0,005-0,019)	$\beta = 0,0299$ (95% CI: -1,148-1,208)	$\beta = 0,1606$ (95% CI: -0,652-0,973)
FAI	$\beta = -0,0014$ (95% CI: -0,016-0,006)	$\beta = -0,4235$ (95% CI: -1,850-1,003)	$\beta = -0,5430$ (95% CI: -1,527-0,441)
Glukoza 0'	$\beta = 0,0004$ (95% CI: -0,005-0,006)	$\beta = 0,1572$ (95% CI: -0,371-0,686)	$\beta = 0,0820$ (95% CI: -0,282-0,446)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,05$ $p = 0,63$	$R^2 = 0,02$ $p = 0,85$	$R^2 = 0,05$ $p = 0,62$

	<i>Zmienne zależne</i>	
	<i>audSpec_Rfilt_sd[11]</i>	<i>audSpec_Rfilt_sd[12]</i>
Wiek	$\beta = 0,0010$ (95% CI: -0,001-0,003)	$\beta = 0,0017$ (95% CI: -0,001-0,005)
FAI	$\beta = -0,0010$ (95% CI: -0,004-0,002)	$\beta = -0,0010$ (95% CI: -0,005-0,003)
Glukoza 0'	$\beta = -0,0003$ (95% CI: -0,001-0,001)	$\beta = -0,0004$ (95% CI: -0,002-0,001)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,04$ $p = 0,70$	$R^2 = 0,05$ $p = 0,58$

FAI: wskaźnik wolnych androgenów; β - współczynnik regresji, CI - przedział ufności

W ostatnim etapie skonstruowano modele regresji logistycznej, w których do zbioru zmiennych objaśniających, oprócz parametrów klinicznych użytych w modelu bazowym, dodano oddzielnie każdą z analizowanych cech akustycznych. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, iż cechy *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* oraz *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* stanowiły istotną statystycznie zmienną predykcyjną dla rozpoznania PCOS, niezależnie od wieku, FAI i stężenia glukozy na czczo oraz zwiększały AUC modelu regresji do, odpowiednio, 0,884 oraz 0,883. Szczegółową charakterystykę modeli regresji logistycznej po dodaniu każdej z pięciu analizowanych cech akustycznych przedstawiono w Tabelach 9-13. Porównanie modelu bazowego z modelami regresji logistycznej po dodaniu poszczególnych cech akustycznych przedstawiono na Rycinie 21.

Tabela 9. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]*

PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9385	0,417	0,81 - 1,09	$R^2 = 0,40$ AUC = 0,884 $p < 0,001$
FAI	2,9269	0,001	1,56 - 5,49	
Glukoza 0'	1,1104	0,017	1,02 - 1,21	
<i>pcm_fftMag_mfcc_sd[16]</i>	0,0227	0,044	0,00 - 0,90	

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 10. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd*

PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9210	0,284	0,79 - 1,07	$R^2 = 0,39$ AUC = 0,878 $p < 0,001$
FAI	2,9938	<0,001	1,65 - 5,42	
Glukoza 0'	1,1055	0,021	1,02 - 1,20	
<i>pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd</i>	0,9757	0,128	0,95 - 1,01	

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

WYNIKI

Tabela 11. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*

PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9215	0,300	0,79 - 1,08	$R^2 = 0,40$ AUC = 0,883 $p < 0,001$
FAI	3,0795	<0,001	1,67 - 5,67	
Glukoza 0'	1,1099	0,020	1,02 - 1,21	
<i>pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd</i>	0,9485	0,044	0.90 - 1,00	

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 12. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *audSpec_Rfilt_sd [11]*

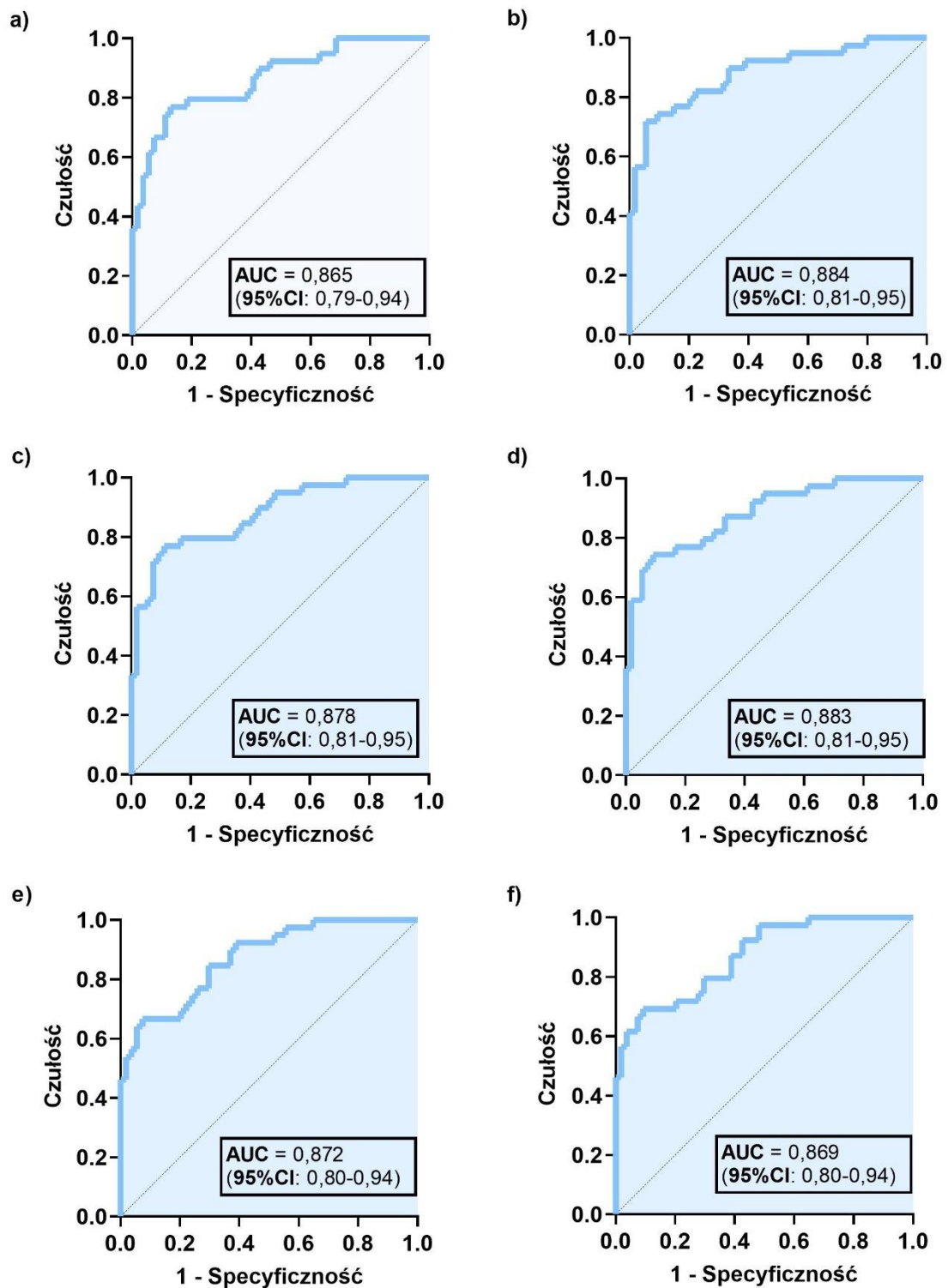
PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9120	0,226	0,79 - 1,06	$R^2 = 0,40$ AUC = 0,872 $p < 0,001$
FAI	3,1516	<0,001	1,67 - 5,95	
Glukoza 0'	1,1087	0,018	1,02 - 1,21	
<i>audSpec_Rfilt_sd[11]</i>	6,49e ⁻⁹	0,071	8,62e ⁻¹⁸ - 4,88	

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 13. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *audSpec_Rfilt_sd [12]*

PCOS	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9112	0,231	0,78 - 1,06	$R^2 = 0,40$ AUC = 0,869 $p < 0,001$
FAI	3,0725	<0,001	1,65 - 5,73	
Glukoza 0'	1,1046	0,023	1,01 - 1,20	
<i>audSpec_Rfilt_sd[12]</i>	6,12e ⁻⁷	0,079	7,32e ⁻¹⁴ - 5,12	

FAI: wskaźnik wolnych androgenów, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 21. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek PCOS z: a) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo; b) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; c) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd; d) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd; e) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą audSpec_Rfilt_sd [11]; f) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą audSpec_Rfilt_sd [12]; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

4.1.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS

W wyniku treningów uczenia maszynowego otrzymano klasyfikator szacujący prawdopodobieństwo, iż w oparciu o nagranie głosu badanej kobiety należy ona do grupy chorych na PCOS. Jego dokładność, po uprzednim zbalansowaniu klas, oszacowano na 74,4%. Szczegółowe metryki dla otrzymanego klasyfikatora zaprezentowano w Tabeli 14.

Tabela 14. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla PCOS

Dokładność dla zbalansowanych klas	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Miara F1	AUC klasyfikatora
74,4%	57,1%	91,7%	80%	66,7%	0,810

AUC: pole pod krzywą

4.2. PCOS z potwierdzonym laboratoryjnie hiperandrogenizmem

4.2.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Spośród pacjentek z rozpoznaniem PCOS wyodrębniono podgrupę chorych z potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych hiperandrogenizmem (PCOS-HA). Grupę kontrolną dobrano pod kątem wieku i BMI ($p > 0,05$). Pacjentki z grupy badawczej odznaczały się istotnie wyższym stężeniem testosteronu, FAI, DHEA-S oraz hirsutyzmem w stosunku do grupy kontrolnej. Charakterystykę kliniczną i hormonalną przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i hormonalna grupy PCOS-HA i grupy kontrolnej

	PCOS-HA (n=17)	Grupa kontrolna (n=49)	p
Wiek [lata]	23 (21-28)	27 (22-30)	0,099
BMI [kg/m ²]	26,6 (22,2-31,5)	23,0 (21,4-25,1)	0,055
PBF [%]	38,5 (28,3-42,9)	29,9 (25,6-33,0)	0,022
FM [kg]	27,1 (16,4-37,3)	18,6 (16,1-22,4)	0,093
FFM [kg]	45,5 (43,3-49,5)	46,2 (42,8-49,4)	0,747
talia [cm]	86 (74-92)	73 (70-80)	0,022
biodra [cm]	103 (95-113)	97 (91-102)	0,054
WHR	0,81 (0,76-0,83)	0,76 (0,73-0,81)	0,087
Hirsutyzm [pkt]	8 (1-11)	0 (0-1)	<0.001
DHEA-S [ug/dl]	388 (308-541)	287 (205-367)	0,002
SHBG [nmol/l]	37,6 (26,1-51,4)	64,8 (50,3-98,3)	<0.001
Testosteron [ng/ml]	0,65 (0,53-0,71)	0,26 (0,20-0,38)	<0.001
FAI	6,16 (4,31-8,52)	1,36 (0,82-2,07)	<0.001
LH [mIU/ml]	14,79 (13,60-19,32)	7,75 (4,92-10,43)	<0.001
FSH [mIU/ml]	6,37 (5,80-7,11)	5,05 (3,47-7,12)	0,027
Estradiol [pg/ml]	53,7 (42,0-63,2)	97,0 (47,1-160,6)	0,008
AMH [ng/ml]	12,15 (7,79-16,45)	3,32 (2,43-4,85)	<0.001
PRL [uIU/ml]	276 (251-391)	330 (230-461)	0,446
O-V [cm ³]	18,08 (15,70-23,74)		
O-FN [n]	31 (28-40)		

BMI: wskaźnik masy ciała, PBF: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, FM: masa tkanki tłuszczowej, FFM: beztłuszczowa masa ciała, WHR: wskaźnik talia/biodro, SHBG: białko wiążące hormony płciowe, FAI: wskaźnik wolnych androgenów, DHEA-S: siarczan dehydroepiandrosteronu, LH: hormon luteinizujący, FSH: hormon folikulotropowy, AMH: hormon anty-Müllerowski, PRL: prolaktyna, O-V: objętość jajników (lewy+prawy), O-FN: liczba pęcherzyków jajnikowych (lewy+prawy). Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

Pod względem parametrów metabolicznych pacjentki z PCOS-HA odznaczały się istotnie wyższymi stężeniami insuliny na czczo oraz w 60. i 120. minucie OGTT, wskaźnikiem HOMA i stężeniem TAG oraz istotnie niższym stężeniem HDL-cholesterolu w porównaniu do grupy kontrolnej. Charakterystykę metaboliczną obu grup przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Parametry metaboliczne grupy PCOS-HA i grupy kontrolnej

	PCOS-HA (n=17)	Grupa kontrolna (n=49)	p
Glukoza 0' [mg/dl]	87 (83-93)	88 (82-93)	0,924
Glukoza 60' [mg/dl]	119 (110-150)	113 (96-136)	0,368
Glukoza 120' [mg/dl]	117 (83-136)	104 (95-123)	0,864
Insulina 0' [uIU/ml]	16,2 (8,5-25,0)	7,6 (5,9-9,8)	0,004
Insulina 60' [uIU/ml]	77,5 (59,9-117,1)	53,3 (33,3-71,2)	0,009
Insulina 120' [uIU/ml]	63,1 (30,9-169,6)	36,5 (26,1-57,4)	0,036
HOMA - IR	3,76 (1,78-5,72)	1,61 (1,19-2,17)	0,005
Matsuda	4,33 (2,26-9,14)	6,11 (4,62-7,75)	0,234
Cholesterol całkowity [mg/dl]	164 (148-174)	166 (151-177)	0,912
LDL-cholesterol [mg/dl]	101 (88-116)	95 (84-115)	0,482
HDL-cholesterol [mg/dl]	52 (44-60)	69 (54-75)	0,005
TAG [mg/dl]	78 (66-144)	66 (51-81)	0,013

TAG: triglicerydy. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a

4.2.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji PCOS-HA

Wykazano, iż spośród cech akustycznych wyekstrahowanych na podstawie fonemu /a/, pacjentki z PCOS-HA różniły się od grupy kontrolnej 35 cechami, przedstawionymi w Tabeli 17.

Tabela 17. Porównanie cech akustycznych w grupie PCOS-HA i grupie kontrolnej

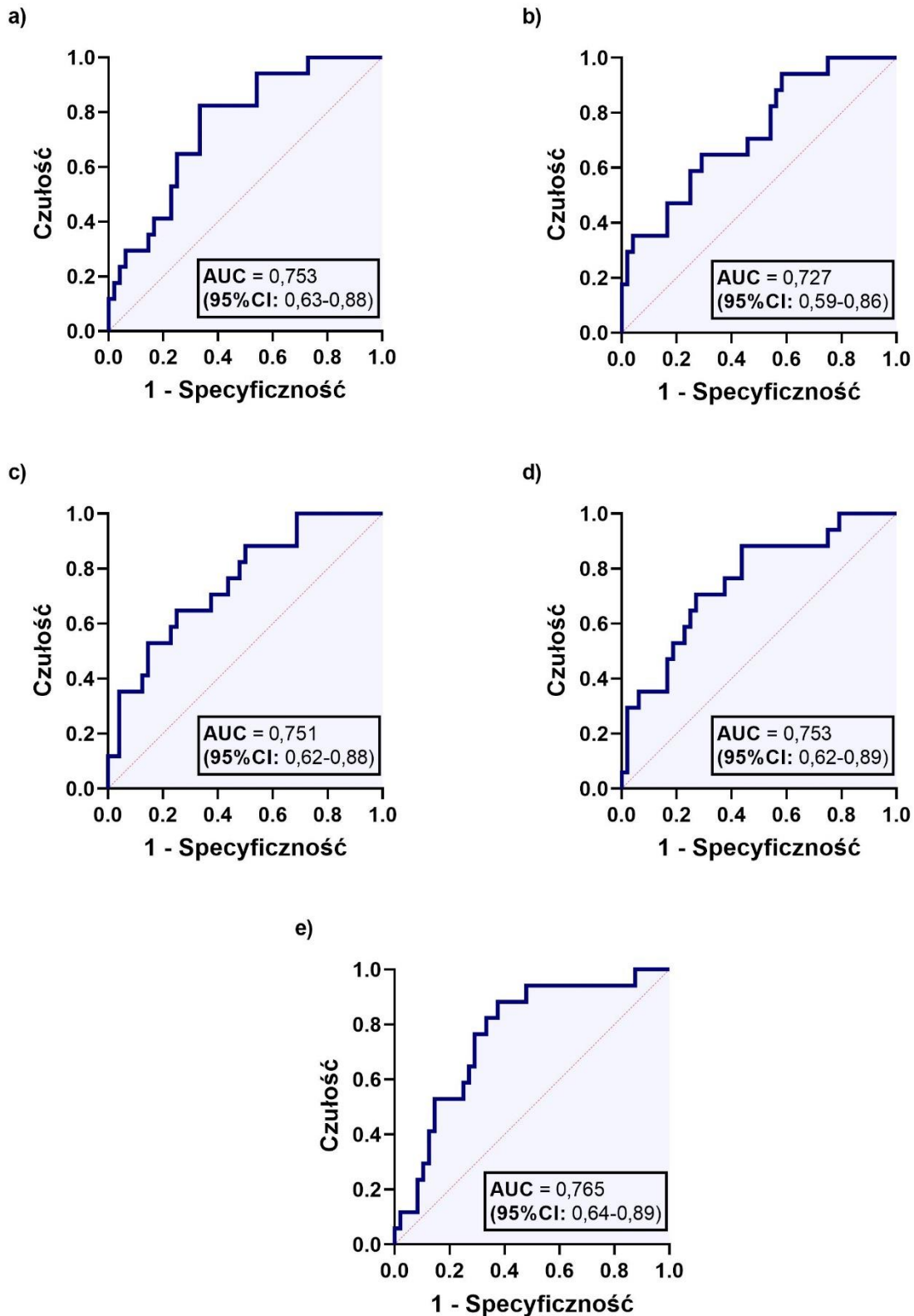
	PCOS-HA (n=17)	Grupa kontrolna (n=49)	p
pcm_fftMag_spectralFlatness_s	0,005 (0,004-0,007)	0,007 (0,005-0,009)	0,012
voicingFinalUnclipped_s	0,789 (0,782-0,798)	0,775 (0,763-0,792)	0,017
logHNR_s1	1,39 (-2,76-2,60)	-3,78 (-11,83-0,78)	0,018
pcm_fftMag_mfcc_sd[5]	0,195 (0,030-0,350)	0,341 (0,239-0,557)	0,011
pcm_fftMag_mfcc_sd[16]	-0,053 (-0,178-0,013)	0,059 (-0,043-0,207)	0,002
pcm_fftMag_melspec_s[8]	45528 (37319-51884)	59035 (39519-70979)	0,044
pcm_fftMag_melspec_s[14]	53700 (48972-69104)	46010 (38655-56926)	0,029
mfcc_sd[4]	0,131 (0,038-0,172)	0,202 (0,145-0,297)	0,007
pcm_fftMag_melspec_sd[0]	-38,5 (-64,3-(-26,5))	-21,2 (-40,6-(-7,6))	0,035
F0env_sd	0,128 (0,042-0,291)	-0,107 (-0,251-0,166)	0,013
mfcc_sdd[3]	0,065 (-0,071-0,189)	0,179 (0,073-0,297)	0,005

pcm_fftMag_melspec_sdd [8]	-1457(-1850-(-1191))	-2294(-3003-(-1510))	0,006
pcm_fftMag_melspec_sdd [24]	1242 (777 -1765)	1931 (1088-2619)	0,014
pcm_fftMag_melspec_sdd [25]	983 (121-1335)	1595 (774-2478)	0,018
pcm_fftMag_spectral RollOff25_sdd	35,1 (29,0-39,5)	41,9 (36,6-50,8)	0,002
pcm_fftMag_spectral RollOff50_sdd	41,3 (34,4-47,2)	53,4 (43,2-62,9)	0,002
pcm_fftMag_spectral RollOff75_sdd	55,5 (47,7-58,3)	68,9 (54,0-79,8)	0,010
pcm_fftMag_spectral Centroid_sdd	38,0 (35,8-44,8)	50,6 (42,8-59,5)	0,001
pcm_fftMag_spectral MaxPos_sdd	38,3 (32,6-39,4)	45,5 (37,7-59,1)	0,004
logHNR_s2	2,952 (-1,170-4,168)	-1,219 (-8,536-2,269)	0,020
audSpec_Rfilt_s[14]	2,786 (2,614-3,140)	2,607 (2,415-2,880)	0,033
audSpec_Rfilt_s[15]	2,842 (2,628-3,116)	2,579 (2,365-2,805)	0,011
audSpec_Rfilt_s[24]	0,848 (0,826-0,941)	0,798 (0,719-0,920)	0,049
audspecRasta_length L1norm_sd	-0,002 (-0,019-0,012)	0,009 (-0,003-0,020)	0,036
pcm_zcr_sd	0,002 (0,002-0,003)	0,003 (0,002-0,004)	0,035
audSpec_Rfilt_sd[5]	0,009 (-0,014-0,021)	0,022 (0,004-0,037)	0,036
audSpec_Rfilt_sd[6]	0,040 (0,013-0,051)	0,051 (0,033-0,074)	0,029
audSpec_Rfilt_sd[7]	0,047 (0,031-0,074)	0,074 (0,055-0,094)	0,027
audSpec_Rfilt_sd[11]	0,021 (0,001-0,042)	0,039 (0,022-0,058)	0,036
audSpec_Rfilt_sd[12]	0,003 (-0,039-0,013)	0,025 (-0,001-0,048)	0,020
audSpec_Rfilt_sd[19]	-0,015 (-0,029-0,002)	0,001 (-0,015-0,017)	0,031
audSpec_Rfilt_sd[20]	-0,04 (-0,05-(-0,02))	-0,02 (-0,03-(-0,01))	0,007
audSpec_Rfilt_sd[22]	-0,03 (-0,04-(-0,03))	-0,03 (-0,03-(-0,01))	0,017
mfcc_sd[5]	0,195 (0,030-0,350)	0,341 (0,239-0,557)	0,011
slope0_500_s[3]	0,022 (0,016-0,028)	0,015 (0,006-0,022)	0,035

s: SMA(średnia krocząca) cechy, sd: SMA oraz pochodna cechy, sdd: SMA, pochodna oraz pochodna pochodnej cech. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

Związek z PCOS-HA każdej cechy akustycznej różniącej obie grupy oceniono w prostej regresji logistycznej. Na podstawie porównania otrzymanych wartości AUC dla każdego modelu wybrano pięć cech akustycznych najbardziej związanych z PCOS-HA - *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* (OR = 0,0014; p = 0,005), *mfcc_sdd[3]* (OR = 0,0013; p = 0,005), *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd* (OR = 0,8884; p = 0,005), *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd* (OR = 0,9227; p = 0,006), *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* (OR = 0,9059; p = 0,004) (Ryc. 22).

WYNIKI



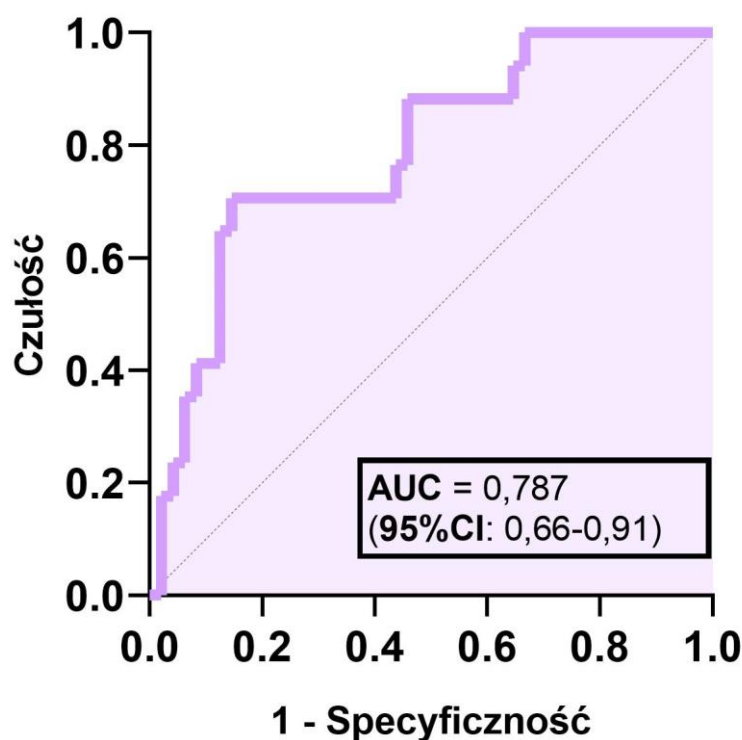
Ryc. 22. Związek PCOS-HA z poziomem wybranych cech akustycznych: a) PCOS-HA vs. *pcm_fftMag_mfcc_sd*[16]; b) PCOS-HA vs. *mfcc_sdd*[3]; c) PCOS-HA vs. *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*; d) PCOS-HA vs. *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd*; e) PCOS-HA vs. *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności.

Każdą z zaprezentowanych wyżej pięciu cech akustycznych oceniono pod kątem użyteczności jako zmiennej objaśniającej wystąpienie PCOS-HA. W pierwszym etapie analizy skonstruowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej, wyjaśniający wystąpienie PCOS-HA przy użyciu jako zmiennych niezależnych jedynie wybranych parametrów klinicznych – wieku, BMI oraz stężenia glukozy na czczo. Charakterystykę modelu bazowego przedstawiono w Tabeli 18. oraz na Rycinie 23.

Tabela 18. Związek PCOS-HA z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo

PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,7984	0,013	0,67 - 0,95	$R^2 = 0,17$
BMI	1,1954	0,008	1,05 - 1,37	AUC = 0,787
Glukoza 0'	1,0534	0,192	0,97 - 1,14	p = 0,005

BMI: wskaźnik masy ciała, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 23. Związek PCOS-HA z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności.

WYNIKI

Kolejnym etapem analizy była ocena wśród kobiet z PCOS-HA związku każdej z pięciu najbardziej związanych z PCOS-HA cech akustycznych z parametrami klinicznymi wybranymi do modelu bazowego. Przy użyciu regresji liniowej stwierdzono, iż żadna z poddanych analizie cech akustycznych nie wykazuje związku z wiekiem, BMI oraz stężeniem glukozy na czczo w grupie kobiet z PCOS-HA, co przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo w grupie PCOS-HA

	<i>Zmienne zależne</i>		
	<i>pcm_fftMag_mfcc_sd[16]</i>	<i>mfcc_sdd [3]</i>	<i>pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd</i>
Wiek	$\beta = -0,0029$ (95% CI: -0,023-0,019)	$\beta = -0,0023$ (95% CI: -0,027-0,022)	$\beta = 0,2324$ (95% CI: -1,311-1,776)
BMI	$\beta = -0,0016$ (95% CI: -0,019-0,015)	$\beta = -0,0043$ (95% CI: -0,024-0,015)	$\beta = 0,1788$ (95% CI: -1,051-1,408)
Glukoza 0'	$\beta = 0,0020$ (95% CI: -0,005-0,009)	$\beta = 0,0003$ (95% CI: -0,008-0,008)	$\beta = -0,1376$ (95% CI: -0,650-0,375)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,05$ $p = 0,89$	$R^2 = 0,05$ $p = 0,86$	$R^2 = 0,07$ $p = 0,81$

	<i>Zmienne zależne</i>	
	<i>pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd</i>	<i>pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd</i>
Wiek	$\beta = 0,6917$ (95% CI: -1,213 - 2,596)	$\beta = -0,2300$ (95% CI: -1,653 - 1,193)
BMI	$\beta = 0,1390$ (95% CI: -1,378 - 1,656)	$\beta = 0,6484$ (95% CI: -0,485 - 1,782)
Glukoza 0'	$\beta = -0,1425$ (95% CI: -0,775 - 0,490)	$\beta = -0,1331$ (95% CI: -0,605 - 0,339)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,12$ $p = 0,62$	$R^2 = 0,15$ $p = 0,54$

BMI: wskaźnik masy ciała; β - współczynnik regresji, CI - przedział ufności

W ostatnim etapie skonstruowano modele regresji logistycznej, w których do zbioru zmiennych objaśniających, oprócz parametrów klinicznych, dodano oddzielnie każdą z pięciu szczegółowo analizowanych cech akustycznych. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano, iż każda z nich - *pcm_fftMag_mfcc_sd*[16], *mfcc_sdd*[3], *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*, *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd* oraz *pcm_fftMagspectralCentroid_sdd* stanowiła istotną statystycznie zmienną predykcyjną dla rozpoznania PCOS-HA, niezależnie od wieku, BMI i stężenia glukozy na czczo. Szczegółową charakterystykę modeli utworzonych po dodaniu każdej z pięciu analizowanych cech akustycznych przedstawiono w Tabelach 20-24. Porównanie modelu bazowego z modelami regresji logistycznej po dodaniu poszczególnych cech akustycznych przedstawiono na Rycinie 24.

Tabela 20. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_mfcc_sd*[16]

PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,8085	0,031	0,67 - 0,98	R ² = 0,25 AUC = 0,826 p < 0,001
BMI	1,1651	0,028	1,02 - 1,33	
Glukoza 0'	1,0458	0,302	0,96 - 1,14	
<i>pcm_fftMag_mfcc_sd</i> [16]	0,0320	0,023	0,00 - 0,47	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 21. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną *mfcc_sdd*[3]

PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,7870	0,017	0,65 - 0,96	R ² = 0,25 AUC = 0,822 p < 0,001
BMI	1,1330	0,075	0,99 - 1,30	
Glukoza 0'	1,0583	0,187	0,97 - 1,15	
<i>mfcc_sdd</i> [3]	0,0025	0,022	0,00 - 0,43	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

WYNIKI

Tabela 22. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd

PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,8291	0,039	0,69 - 0,99	$R^2 = 0,28$ AUC = 0,844 p < 0,001
BMI	1,1783	0,024	1,02 - 1,36	
Glukoza 0'	1,0422	0,314	0,96 - 1,13	
<i>pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd</i>	0,8967	0,016	0,82 - 0,98	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 23. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd

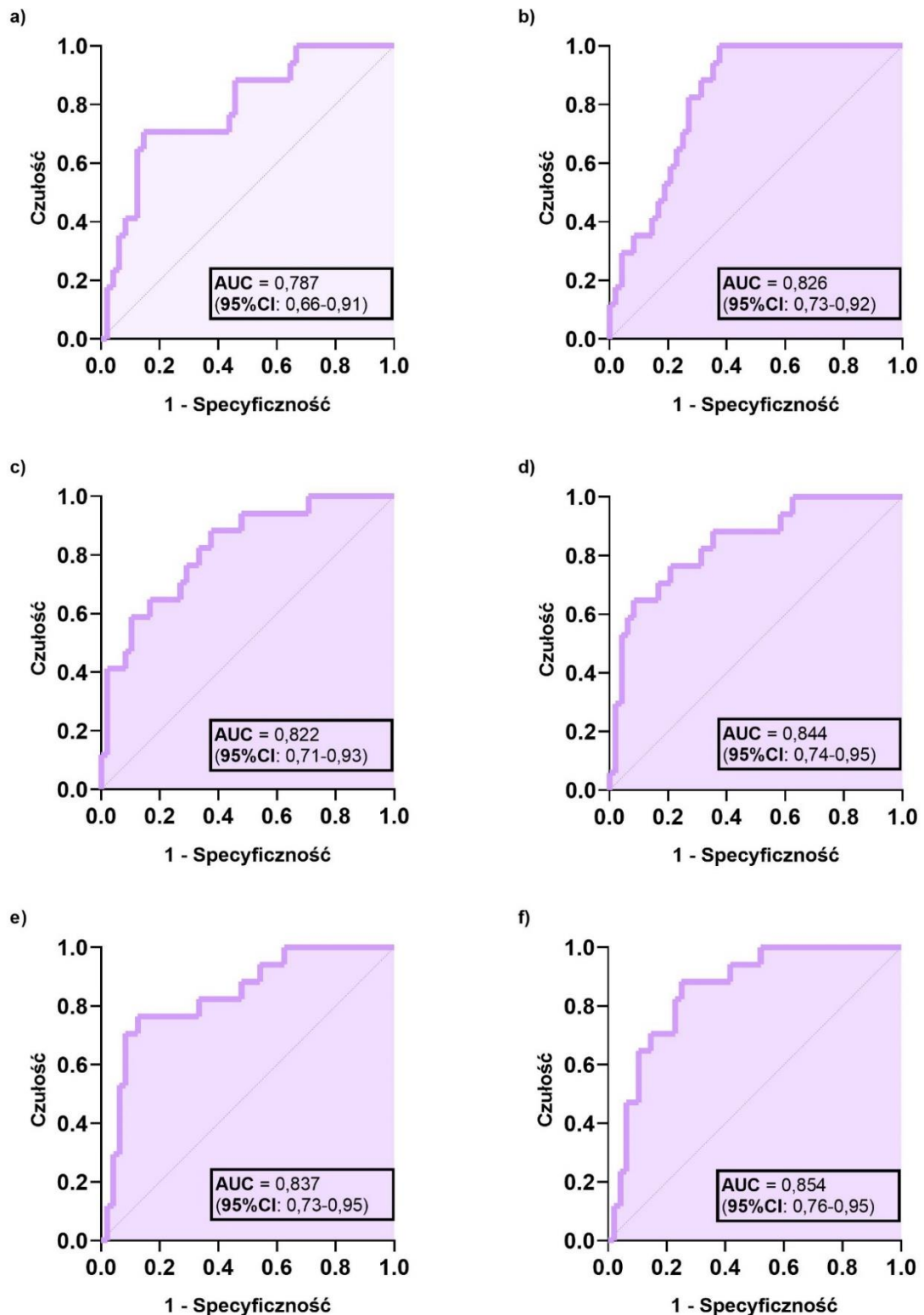
PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,8430	0,065	0,70 - 1,01	$R^2 = 0,25$ AUC = 0,837 p = 0,001
BMI	1,1791	0,021	1,02 - 1,36	
Glukoza 0'	1,0324	0,432	0,95 - 1,12	
<i>pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd</i>	0,9350	0,032	0,87 - 0,99	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 24. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd

PCOS-HA	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,8313	0,055	0,69 - 1,00	$R^2 = 0,28$ AUC = 0,854 P < 0,001
BMI	1,2131	0,011	1,05 - 1,41	
Glukoza 0'	1,0242	0,553	0,95 - 1,11	
<i>pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd</i>	0,9056	0,013	0,84 - 0,98	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 24. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek PCOS-HA z: a) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo; b) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; c) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz mfcc_sdd[3]; d) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd; e) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd; f) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

4.2.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS-HA

W porównaniu do klasyfikatora szacującego przynależność nagrywanej pacjentki do grupy PCOS, najlepszy klasyfikator dla PCOS-HA odznaczał się wyższą dokładnością, czułością, miarą F1 oraz AUC. Szczegółowe parametry otrzymanego klasyfikatora dla PCOS-HA zaprezentowano w Tabeli 25.

Tabela 25. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla PCOS-HA

Dokładność dla zbalansowanych klas	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Miara F1	AUC klasyfikatora
85%	100%	70%	57,1%	72,7%	0,950

AUC: pole pod krzywą

4.3. Choroba Hashimoto

4.3.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Pacjentki z ChH oraz uczestniczki włączone do grupy kontrolnej nie różniły się od pod względem wieku oraz BMI ($p > 0,05$). Zgodnie z kryteriami rozpoznania, kobiety z ChH odznaczały się istotnie wyższym mianem przeciwciał anty-TPO i anty-TG w porównaniu do uczestniczek należących do grupy kontrolnej. Ponadto w grupie ChH obserwowano wyższe stężenie TSH w stosunku do zdrowych kobiet. Podczas oceny parametrów metabolicznych nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy uczestniczkami obu grup. Charakterystykę kliniczną, hormonalną i metaboliczną przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Charakterystyka kliniczna, hormonalna i metaboliczna ChH i grupy kontrolnej

	ChH (n=106)	Grupa kontrolna (n=186)	p
Wiek [lata]	43 (32-51)	40 (34-47)	0,357
BMI [kg/m ²]	24,6 (22,1-27,3)	23,6 (21,2-27,1)	0,126
TSH [uIU/ml]	2,03 (1,32-3,15)	1,58 (1,16-2,18)	<0,001
ft3 [pmol/l]	5,16 (4,66-5,53)	5,09 (4,78-5,45)	0,873
ft4 [pmol/l]	16,73 (14,86-18,47)	16,45 (15,05-17,96)	0,415
anty-TPO [IU/ml]	143,3 (37,3-357,4)	11,7 (5,1-14,8)	<0,001
anty-TG [IU/ml]	88,6 (29,5-204,2)	10,3 (8,2-13,6)	<0,001
Glukoza 0' [mg/dl]	95 (88-98)	94 (88-99)	0,840
Glukoza 60' [mg/dl]	119 (99-144)	129 (107-153)	0,060
Glukoza 120' [mg/dl]	110 (99-125)	113 (95-133)	0,643
Insulina 0' [uIU/ml]	9,6 (6,5-12,1)	9,1 (6,7-12,7)	0,953
Insulina 60' [uIU/ml]	59,8 (38,8-93,9)	60,3 (39,8-85,1)	0,854
Insulina 120' [uIU/ml]	42,2 (27,9-60,2)	43,9 (29,8-65,2)	0,302
Cholesterol całkowity [mg/dl]	187 (173-205)	180 (158-208)	0,193
LDL-cholesterol [mg/dl]	118 (98-139)	114 (91-136)	0,867
HDL-cholesterol [mg/dl]	66 (57-75)	68 (59-76)	0,293
TAG [mg/dl]	74 (54-100)	74 (57-98)	0,169

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina, ft3:trójiodotyroniny, ft4: tyroksyna, anty-TPO: przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie, anty-TG: przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie, TAG: triglicerydy. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

4.3.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji ChH

Porównanie cech akustycznych pomiędzy kobietami należącymi do grupy badawczej i kontrolnej wykazało, iż pacjentki z ChH różniły się od zdrowych uczestniczek 37 cechami, przedstawionymi w Tabeli 27.

Tabela 27. Porównanie cech akustycznych w grupie ChH i grupie kontrolnej

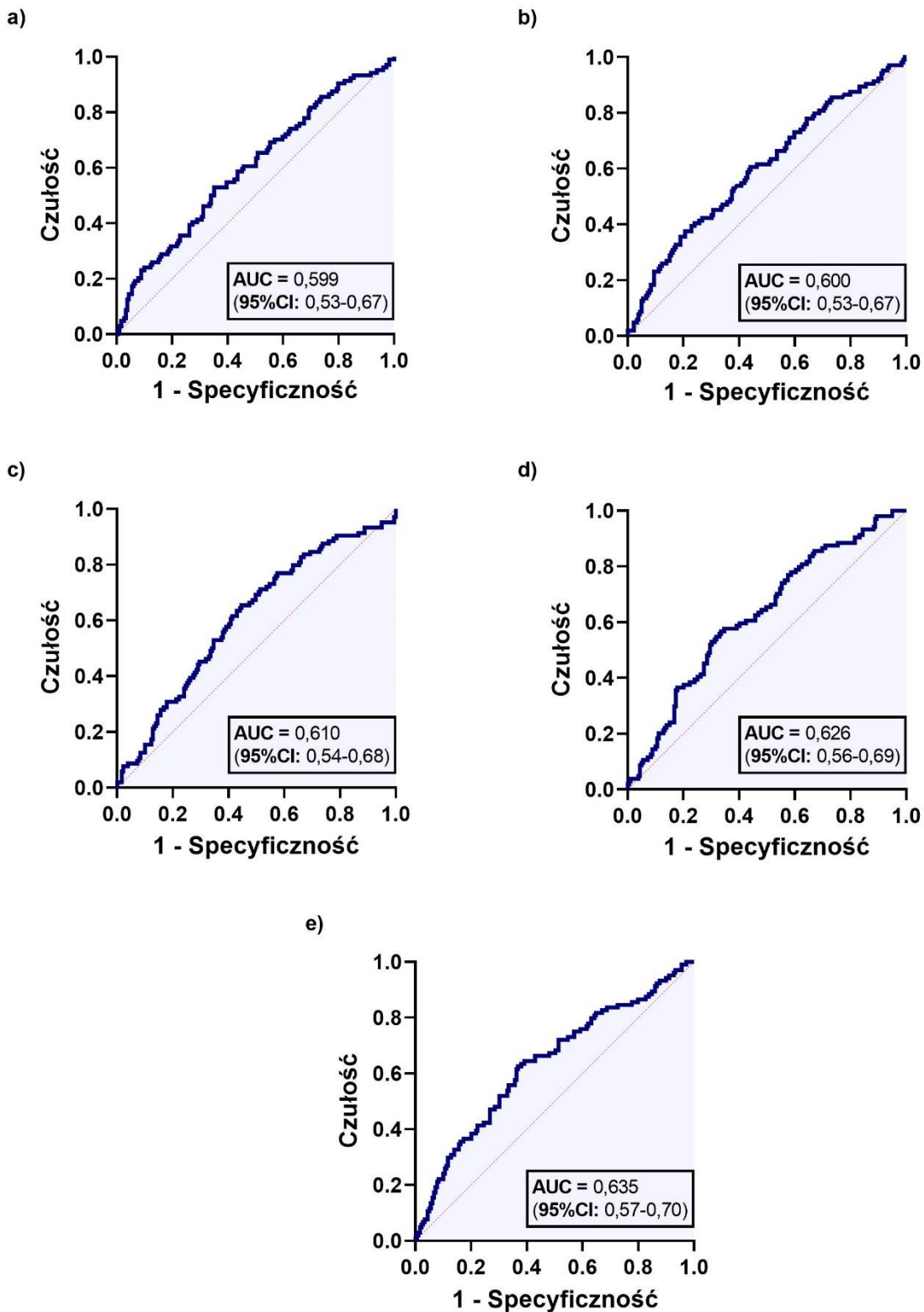
	ChH (n = 106)	Grupa kontrolna (n=186)	p
pcm_fftMag_mfcc_s[5]	-6,52 (-11,74 - 0,30)	-3,81 (-9,01 - 0,61)	0,026
F0final_s	146,4 (130,0 - 159,7)	137,9 (121,8 - 155,1)	0,028
pcm_zcr_sd	0,001 (-0,001 - 0,003)	0,000 (-0,002 - 0,002)	0,011
pcm_fftMag_spectralRollOff25_sd	5,00 (-6,40 - 21,17)	-0,68 (-13,76 - 13,98)	0,014
pcm_fftMag_spectralRollOff50_sd	5,01 (-9,97 - 25,89)	-1,67 (-24,07 - 15,39)	0,024
pcm_fftMag_spectralRollOff75_sd	9,28 (-14,12 - 28,16)	-3,48 (-31,34 - 21,01)	0,007
pcm_fftMag_spectralRollOff90_sd	3,81 (-20,70 - 42,57)	-9,31 (-36,85 - 21,48)	0,010
pcm_fftMag_spectralEntropy_sd	0,001 (-0,018 - 0,025)	-0,004 (-0,027 - 0,013)	0,029

WYNIKI

pcm_fftMag_spectralVariance_sd	4512 (-29172 - 29180)	-13528(-45805 - 14635)	0,006
pcm_fftMag_psySharpness_sd	0,005 (-0,007 - 0,015)	-0,001 (-0,014 - 0,009)	0,005
pcm_fftMag_spectralFlatness_sd	-0,000 (-0,001 - 0,001)	-0,001 (-0,002 - 0,000)	0,005
pcm_fftMag_mfcc_sd[1]	0,103 (-0,145 - 0,321)	0,223 (-0,007 - 0,440)	0,008
pcm_fftMag_mfcc_sd[3]	-0,141 (-0,355 - 0,148)	-0,238 (-0,469 - 0,062)	0,033
pcm_fftMag_mfcc_sd[6]	0,013 (-0,282 - 0,296)	0,148 (-0,136 - 0,359)	0,023
mfcc_s[4]	-7,31 (-9,95 - (-3,61))	-5,73 (-8,29 - (-3,460))	0,023
pcm_fftMag_melspec_s[18]	35768 (26635 - 42335)	37669 (30107 - 47885)	0,041
pcm_fftMag_melspec_s[20]	45961 (37172 - 59681)	55459 (41255 - 73872)	0,002
pcm_fftMag_melspec_s[21]	39031 (27572 - 51283)	43881 (34855 - 61839)	0,006
pcm_fftMag_melspec_s[22]	35165 (26765 - 47371)	39338 (31732 - 51120)	0,018
voiceProb_s	0,531 (0,487 - 0,556)	0,507 (0,469 - 0,549)	0,028
F0_s	103,1 (81,8 - 128,1)	95,6 (71,0 - 114,7)	0,032
pcm_fftMag_spectralRollOff90_s	3561 (3237 - 4056)	3718 (3413 - 4104)	0,041
pcm_LOGenergy_sd	0,009 (-0,028 - 0,051)	0,002 (-0,041 - 0,031)	0,047
mfcc_sd[0]	0,060 (-0,069 - 0,154)	0,105 (0,000 - 0,212)	0,009
mfcc_sd[2]	-0,065 (-0,162 - 0,077)	-0,100 (-0,204 - 0,035)	0,045
mfcc_sd[5]	0,016 (-0,126 - 0,164)	0,059 (-0,052 - 0,196)	0,048
pcm_fftMag_melspec_sd[20]	330 (-64 - 1357)	-225 (-1652 - 649)	<0,001
pcm_fftMag_melspec_sd[21]	250 (-811 - 1414)	-530 (-1420 - 508)	<0,001
pcm_fftMag_melspec_sd[22]	56 (-964 - 1469)	-441 (-1749 - 771)	0,009
pcm_fftMag_melspec_sd[23]	34 (-1412 - 1814)	-827 (-2131 - 785)	0,016
pcm_fftMag_melspec_sd[25]	53 (-1578 - 1920)	-794 (-2923 - 820)	0,022
pcm_fftMag_spectralRollOff25_sd	-2,33 (-26,59 - 20,01)	-16,21 (-40,42 - 10,67)	0,031
pcm_fftMag_spectralRollOff50_sd	-10,33 (-42,81 - 19,76)	-23,72 (-57,01 - 8,76)	0,033
pcm_fftMag_spectralCentroid_sd	-11,94 (-44,23 - 9,72)	-23,49 (-46,06 - 3,29)	0,046
pcm_fftMag_spectralMaxPos_sd	-6,27 (-28,76 - 23,85)	-17,38 (-49,28 - 14,26)	0,019
mfcc_sdd[5]	0,000 (-0,078 - 0,062)	0,016 (-0,030 - 0,072)	0,049
pcm_fftMag_melspec_sdd[25]	1,2 (-772,9 - 1059,0)	399,6 (-265,4 - 1127,0)	0,049

s: SMA(średnia krocząca) cechy, sd: SMA oraz pochodna cechy, sdd: SMA, pochodna oraz pochodna pochodnej cech. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

Związek z rozpoznaniem ChH każdej cechy akustycznej różniącej obie grupy oceniono w prostej regresji logistycznej. Na podstawie porównania otrzymanych wartości AUC dla każdego modelu wybrano pięć cech akustycznych najbardziej związanych z rozpoznaniem ChH - *pcm_fftMag_psySharpness_sd* (OR = $7,88e^7$; p = 0,010), *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd* (OR = $5,47e^{99}$; p = 0,009), *pcm_fftMag_melspec_s[20]* (OR = 0,9999; p = 0,018), *pcm_fftMag_melspec_sd[20]* (OR = 1,0002; p = 0,001), *pcm_fftMag_melspec_sd[21]* (OR = 1,0002; p = 0,001) (Ryc. 25).



Ryc. 25. Związek ChH z poziomem wybranych cech akustycznych: a) ChH vs. *pcm_fftMag_psySharpness_sd*; b) ChH vs. *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*; c) ChH vs. *pcm_fftMag_melspec_s[20]*; d) ChH vs. *pcm_fftMag_melspec_sd[20]*; e) ChH vs. *pcm_fftMag_melspec_sd[21]*; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

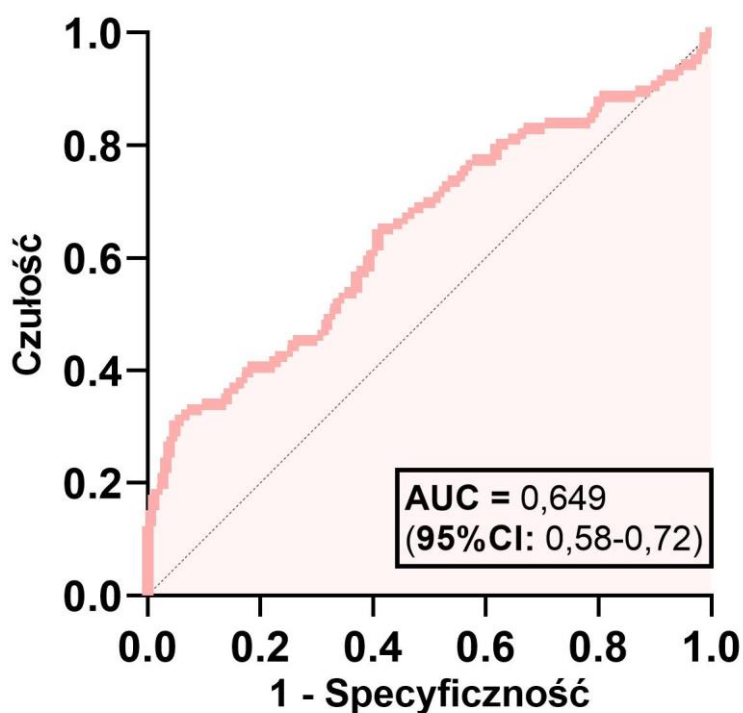
WYNIKI

Spośród zaprezentowanych wyżej pięciu cech akustycznych, każdą oceniono pod kątem użyteczności jako zmiennej objaśniającej wystąpienie ChH. W pierwszym etapie analizy skonstruowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej, wyjaśniający wystąpienie ChH przy użyciu jako zmiennych niezależnych jedynie wybranych parametrów klinicznych – wieku, BMI oraz stężenia TSH. Charakterystykę modelu bazowego przedstawiono w Tabeli 28. oraz na Rycinie 26.

Tabela 28. Związek ChH z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0162	0,221	0,99-1,04	$R^2 = 0,08$
BMI	1,0403	0,194	0,98-1,10	AUC = 0,649
TSH	1,8154	<0,001	1,40-2,35	$p < 0,001$

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina, OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 26. Związek ChH z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności.

W kolejnym etapie wśród kobiet z ChH oceniono związek każdej z pięciu cech akustycznych z parametrami klinicznymi wybranymi do modelu regresji logistycznej. Przy użyciu regresji liniowej stwierdzono, iż żadna z poddanych analizie cech akustycznych nie wykazuje związku z wiekiem, BMI oraz TSH w grupie pacjentek z ChH, co przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH w grupie pacjentek z ChH

	<i>Zmienne zależne</i>		
	<i>pcm_fftMag_psy Sharpness_sd</i>	<i>pcm_fftMag_spectral Flatness_sd</i>	<i>pcm_fftMag_ melspec_s[20]</i>
Wiek	$\beta = 0,0002$ (95% CI: 0,000-0,001)	$\beta = 0,0000$ (95% CI: -4,06e ⁻⁶ -0,000)	$\beta = -570,95$ (95% CI: -1009-(-133))
BMI	$\beta = 0,0001$ (95% CI: -0,001-0,001)	$\beta = 0,0000$ (95% CI: 0,000-0,000)	$\beta = -3,11$ (95% CI: -1113-1107)
TSH	$\beta = 0,0009$ (95% CI: 0,000-0,002)	$\beta = 0,00004$ (95% CI: 0,000-0,000)	$\beta = 364,38$ (95% CI: -967-1696)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,05$ $p = 0,176$	$R^2 = 0,01$ $p = 0,276$	$R^2 = 0,04$ $p = 0,070$

	<i>Zmienne zależne</i>	
	<i>pcm_fftMag_melspec_sd[20]</i>	<i>pcm_fftMag_melspec_sd[21]</i>
Wiek	$\beta = -47,12$ (95% CI: -89,03 - (-5,21))	$\beta = -37,78$ (95% CI: -77,25 - 1,69)
BMI	$\beta = 65,93$ (95% CI: -40,37 - 172,22)	$\beta = 63,46$ (95% CI: -36,64 - 163,57)
TSH	$\beta = -8,76$ (95% CI: -136,31 - 118,80)	$\beta = -0,2916$ (95% CI: -120,41 - 119,83)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,05$ $p = 0,148$	$R^2 = 0,04$ $p = 0,249$

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; β - współczynnik regresji, CI - przedział ufności

WYNIKI

W ostatnim etapie skonstruowano modele regresji logistycznej, w których do zbioru zmiennych objaśniających, oprócz parametrów klinicznych, dodano oddzielnie każdą z analizowanych cech akustycznych. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, iż cechy akustyczne *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*, *pcm_fftMag_melspec_s* [20], *pcm_fftMag_melspec_sd* [20] oraz *pcm_fftMag_melspec_sd* [21] stanowiły istotną statystycznie zmienną predykcyjną dla rozpoznania ChH, niezależnie od wieku, BMI i stężenia TSH. Szczegółową charakterystykę modeli utworzonych po dodaniu każdej z pięciu analizowanych cech akustycznych przedstawiono w Tabelach 30-34. Porównanie modelu bazowego z modelami regresji logistycznej po dodaniu poszczególnych cech akustycznych przedstawiono na Rycinie 27.

Tabela 30. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_psySharpness_sd*

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0164	0,228	0,99 - 1,04	R ² = 0,08 AUC = 0,666 p < 0,001
BMI	1,0456	0,151	0,98 - 1,11	
TSH	1,7373	<0,001	1,33 - 2,27	
<i>pcm_fftMag_psySharpness_sd</i>	646083,4	0,071	0,32 - 1,29e ¹²	

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 31. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0153	0,261	0,99 - 1,04	R ² = 0,09 AUC = 0,671 p < 0,001
BMI	1,0467	0,145	0,98 - 1,11	
TSH	1,7457	<0,001	1,34 - 2,27	
<i>pcm_fftMag_spectralFlatness_sd</i>	9,22e ⁸⁰	0,041	2430-3,5e¹⁵⁸	

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 32. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_s[20]

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0143	0,292	0,99-1,94	R ² = 0,09 AUC = 0,675 p < 0,001
BMI	1,0417	0,189	0,98-1,11	
TSH	1,8005	<0,001	1,38-2,35	
pcm_fftMag_melspec_s[20]	0,99999	0,027	1,00-1,00	

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 33. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_sd[20]

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0252	0,071	1,00-1,05	R ² = 0,10 AUC = 0,695 p < 0,001
BMI	1,0434	0,179	0,98-1,11	
TSH	1,7470	<0,001	1,39-2,28	
pcm_fftMag_melspec_sd[20]	1,0001	0,002	1,00-1,00	

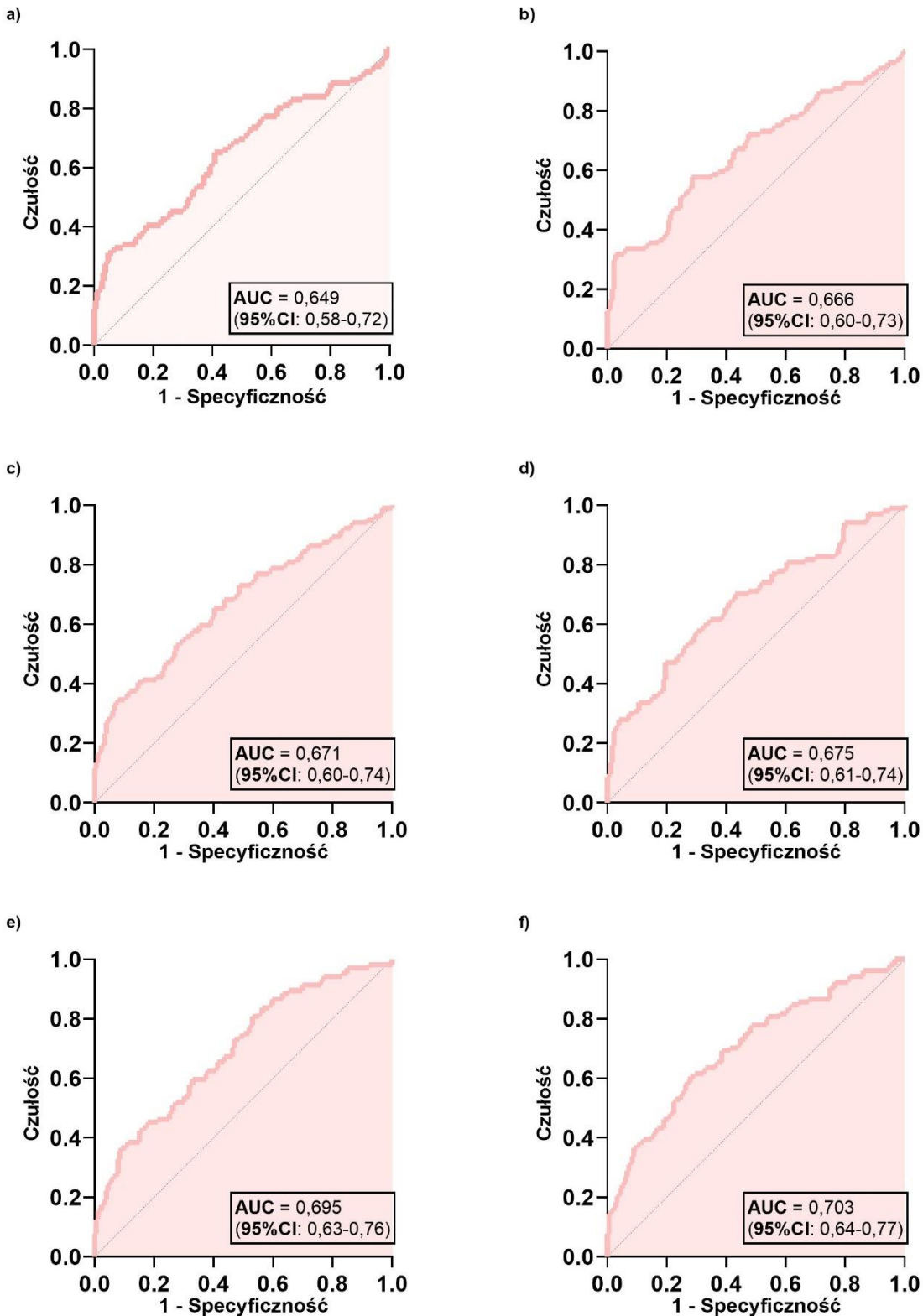
BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 34. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_sd[21]

ChH	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0229	0,101	1,00-1,05	R ² = 0,11 AUC = 0,703 p < 0,001
BMI	1,0419	0,195	0,98-1,11	
TSH	1,7650	<0,001	1,35-2,31	
pcm_fftMag_melspec_sd[21]	1,0002	0,001	1,00-1,00	

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

WYNIKI



Ryc. 27. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek ChH z: a) wiekiem, BMI, stężeniem TSH; b) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_psySharpness_sd; c) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_spectralFlatness_sd; d) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_s[20]; e) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_sd[20]; f) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_sd[21]; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

4.3.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla ChH

Przeprowadzenie treningów uczenia maszynowego pozwoliło na otrzymanie klasyfikatora szacującego prawdopodobieństwo, iż nagrywana kobieta należy do grupy chorych na ChH. Jego dokładność, po uprzednim zbalansowaniu klas, oszacowano na 58,9%, podczas gdy czułość i swoistość odznaczały się wartościami odpowiednio 42,9% i 75%. Szczegółowe metryki dla otrzymanego klasyfikatora dla ChH zaprezentowano w Tabeli 35.

Tabela 35. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla ChH

Dokładność dla zbalansowanych klas	Czułość	Swoistość	Wartość predycyjna dodatnia	Miara F1	AUC klasyfikatora
58,9%	42,9%	75%	50%	46,2%	0,515

AUC: pole pod krzywą

4.4. Choroba Hashimoto w stadium hipotyreozy

4.4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Spośród pacjentek z ChH wyodrębniono podgrupę chorych znajdujących się w stadium hipotyreozy. Grupę kontrolną dobrano do niej pod kątem wieku i BMI ($p > 0,05$). Zgodnie z założeniami kwalifikacji do grupy badawczej, należące do niej pacjentki odznaczały się istotnie wyższym stężeniem TSH oraz istotnie niższym stężeniem fT4 w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie ChH w stadium hipotyreozy obserwowano także istotnie wyższe miano przeciwciał anti-TPO i anti-TG w porównaniu do zdrowych uczestniczek. Ponadto, podobnie jak w przypadku analizy całej grupy ChH, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy uczestniczkami obu grup pod kątem parametrów metabolicznych. Szczegółową charakterystykę kliniczną, hormonalną i metaboliczną przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36. Charakterystyka kliniczna, hormonalna i metaboliczna ChH w stadium hipotyreozy i grupy kontrolnej

	ChH w stadium hipotyreozy (n=14)	Grupa kontrolna (n=186)	P
Wiek [lata]	44 (34-52)	40 (34-47)	0,575
BMI [kg/m ²]	22,5 (21,2-24,9)	23,6 (21,2-27,1)	0,529
TSH [uIU/ml]	4,93 (4,37-6,23)	1,58 (1,16-2,18)	<0,001
ft3 [pmol/l]	4,90 (4,57-5,24)	5,09 (4,78-5,45)	0,387
ft4 [pmol/l]	14,53 (14,22-15,39)	16,45 (15,05-17,96)	0,007
anty-TPO [IU/ml]	157,4 (40,3-426,0)	11,7 (5,1-14,8)	<0,001
anty-TG [IU/ml]	164,8 (43,4-260,4)	10,3 (8,2-13,6)	<0,001
Glukoza 0' [mg/dl]	91 (87-95)	94 (88-99)	0,196
Glukoza 60' [mg/dl]	116 (101-128)	129 (107-153)	0,075
Glukoza 120' [mg/dl]	113 (102-117)	113 (95-133)	0,795
Insulina 0' [uIU/ml]	8,8 (6,4-10,2)	9,1 (6,7-12,7)	0,476
Insulina 60' [uIU/ml]	59,5 (42,4-72,8)	60,3 (39,8-85,1)	0,751
Insulina 120' [uIU/ml]	33,6 (24,9-51,1)	43,9 (29,8-65,2)	0,119
Cholesterol całkowity [mg/dl]	196 (161-212)	180 (158-208)	0,317
LDL-cholesterol [mg/dl]	116 (98-158)	114 (91-136)	0,272
HDL-cholesterol [mg/dl]	65 (57-76)	68 (59-76)	0,588
TAG [mg/dl]	87 (65-109)	74 (57-98)	0,284

BMI: wskaźnik masy ciała, TSH: tyreotropina, ft3:trójiodotyroniny, ft4: tyroksyna, anty-TPO: przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie, anty-TG: przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie, TAG: triglicerydy. Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

4.4.2. Porównanie cech akustycznych opartych na fonemie /a/ i ocena ich użyteczności w predykcji ChH w stadium hipotyreozy

Pacjentki z ChH w stadium hipotyreozy różniły się od zdrowych uczestniczek pod względem 26 cech akustycznych, przedstawionych w Tabeli 37.

Tabela 37. Porównanie cech akustycznych w grupie ChH w stadium hipotyreozy i grupie kontrolnej

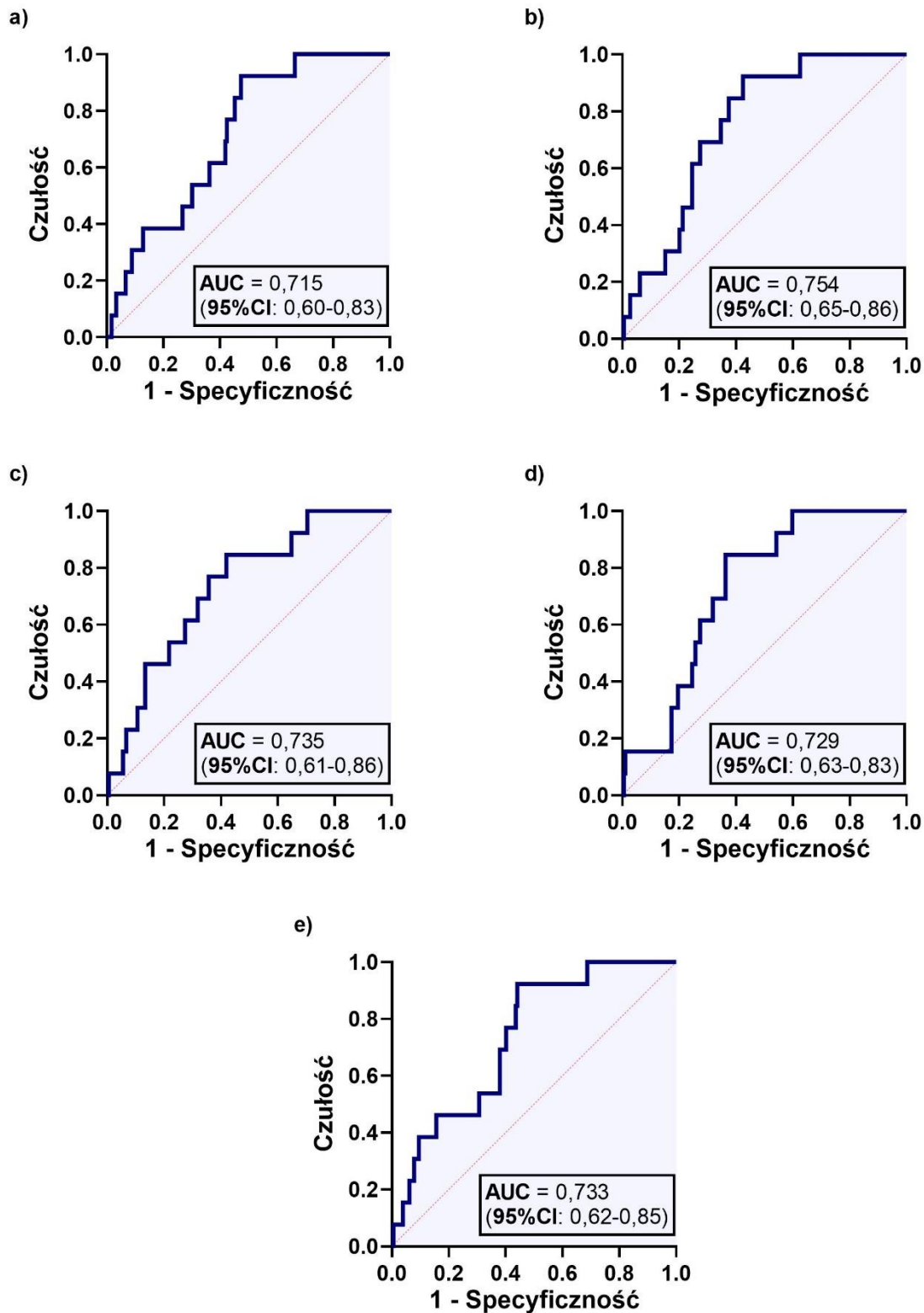
	ChH w stadium hipotyreozy (n=14)	Grupa kontrolna (n=186)	P
pcm_fftMag_mfcc_s[2]	-2,04 (-5,02 - (-0,17))	1,00 (-2,93 - 5,49)	0,025
pcm_fftMag_mfcc_s[11]	-19,4 (-22,3 - (-15,4))	-16,3 (-19,5 - (-13,0))	0,050
pcm_fftMag_mfcc_s[16]	-0,24 (-1,20 - 0,02)	-2,21 (-3,69 - (-0,54))	0,031
F0final_s	151,2 (145,2 - 167,7)	137,9 (121,8 - 155,1)	0,019
voicingFinalUnclipped_s	0,753 (0,740 - 0,771)	0,735 (0,716 - 0,756)	0,045

pcm_zcr_sd	0,001 (0,000 - 0,003)	0,000 (-0,002 - 0,002)	0,010
pcm_fftMag_spectralRollOff50_sd	15,86 (-4,59 - 32,34)	-1,67 (-24,07 - 15,38)	0,022
pcm_fftMag_spectralRollOff75_sd	25,51 (-1,98 - 48,49)	-3,48 (-31,34 - 21,01)	0,010
pcm_fftMag_spectralRollOff90_sd	18,01 (1,07 - 57,20)	-9,31 (-36,85 - 21,48)	0,014
pcm_fftMag_spectralVariance_sd	11243 (-2541 - 33586)	-13528 (-45805-14635)	0,015
pcm_fftMag_psySharpness_sd	0,012 (-0,004 - 0,019)	-0,001 (-0,014 - 0,009)	0,012
pcm_fftMag_spectralFlatness_sd	0,000 (0,000 - 0,001)	-0,001 (-0,002 - 0,000)	0,024
pcm_fftMag_mfcc_sd[1]	0,048 (-0,118 - 0,122)	0,223 (-0,007 - 0,440)	0,029
mfcc_s[1]	-6,44 (-7,95 - (-5,29))	-5,05 (-6,96 - (-2,85))	0,039
voiceProb_s	0,549 (0,531 - 0,571)	0,507 (0,469 - 0,549)	0,002
F0_s	119,3 (104,8 - 136,1)	95,6 (71,0 - 114,7)	0,005
pcm_fftMag_spectralRollOff75_s	2464 (2279 - 2520)	2601 (2401 - 2871)	0,020
pcm_fftMag_spectralRollOff90_s	3438 (3249 - 3549)	3718 (3413 - 4104)	0,006
pcm_LOGenergy_sd	0,038 (-0,014 - 0,077)	0,002 (-0,041 - 0,031)	0,044
mfcc_sd[0]	0,035 (-0,026 - 0,089)	0,105 (0,000 - 0,212)	0,046
pcm_fftMag_melspec_sd[24]	865,5 (-942,3 - 1884,6)	-947,6 (-2985,9 - 983,2)	0,045
pcm_fftMag_melspec_sd1[25]	587,8 (-290,7 - 1894,5)	-794,0 (-2922,6 - 820,3)	0,047
pcm_fftMag_melspec_sdd[5]	-512,0 (-772,1 - (-331,5))	-265,3 (-557,4 - (-10,8))	0,010
pcm_fftMag_melspec_sdd[16]	-877 (-1720 - (-637))	-459 (-1034-(-114))	0,048
pcm_fftMag_melspec_sdd2[25]	-584,1 (-1085,8 - 120,7)	399,6 (-265,4 - 1127,0)	0,005
mfcc2_s3	-2,04 (-5,02 - (-0,17))	1,00 (-2,93 - 5,49)	0,050

s: SMA(średnia krocząca) cechy, sd: SMA oraz pochodna cechy, sdd: SMA, pochodna oraz pochodna pochodnej cech., Wartości przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy). Grupy porównano testem U Manna-Whitney'a.

Związek z rozpoznaniem ChH w stadium hipotyreozy każdej cechy akustycznej różniącej obie grupy oceniono w prostej regresji logistycznej. Na podstawie porównania otrzymanych wartości AUC dla każdego modelu wybrano pięć cech akustycznych najbardziej związanych z rozpoznaniem ChH w stadium hipotyreozy - **pcm_zcr_sd** (OR = 3,59e⁹⁴; p = 0,020), **voiceProb_s** (OR = 594966,5; p = 0,005), **F0_s** (OR = 1,0234; p = 0,008), **pcm_fftMag_spectralRollOff90_s** (OR = 0,9984; p = 0,011), **pcm_fftMag_melspec_sdd[16]** (OR = 0,9991; p = 0,005) (Ryc. 28).

WYNIKI



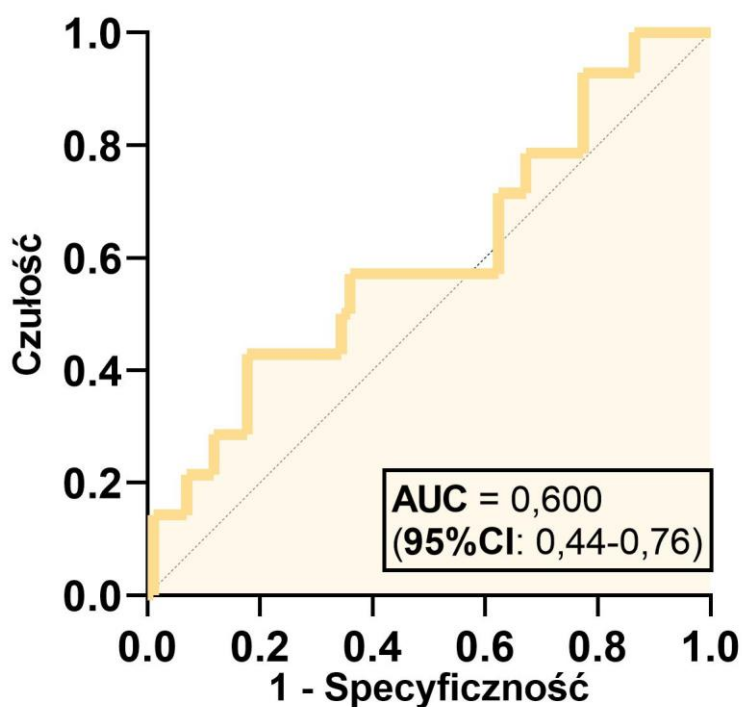
Ryc. 28. Związek ChH w stadium hipotyreozy z poziomem wybranych cech akustycznych: a) ChH w stadium hipotyreozy vs. *pcm_zcr_sd*; b) ChH w stadium hipotyreozy vs. *voiceProb_s*; c) ChH w stadium hipotyreozy vs. *F0_s*; d) ChH w stadium hipotyreozy vs. *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s*; e) ChH w stadium hipotyreozy vs. *pcm_fftMag_melspec_sdd[16]*; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

Każdą z zaprezentowanych wyżej pięciu cech akustycznych oceniono pod kątem użyteczności jako zmiennej objaśniającej wystąpienie ChH w stadium hipotyreozy. W tym celu w pierwszym etapie analizy skonstruowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej, oceniający związek ChH w stadium hipotyreozy z wybranymi parametrami klinicznymi – wiekiem, BMI oraz stężeniem cholesterolu całkowitego. Wykazano, iż skonstruowany model bazowy i zastosowane parametry kliniczne nie wyjaśniają wystąpienia ChH w stadium hipotyreozy (p -value modelu = 0,485). Charakterystykę modelu bazowego przedstawiono w Tabeli 38. oraz na Rycinie 29.

Tabela 38. Związek ChH w stadium hipotyreozy z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego

ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0084	0,793	0,94 - 1,07	R ² = 0,02 AUC = 0,600 p = 0,485
BMI	0,9297	0,346	0,80 - 1,08	
cholesterol całkowity	1,0093	0,258	0,99 - 1,03	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 29. Związek ChH w stadium hipotyreozy z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności.

WYNIKI

W kolejnym etapie wśród kobiet z ChH w stadium hipotyreozy oceniono związek każdej z pięciu cech akustycznych z parametrami klinicznymi wybranymi do modelu bazowego. Przy użyciu regresji liniowej stwierdzono, iż żadna z poddanych analizie cech akustycznych nie wykazuje związku z wiekiem, BMI oraz stężeniem cholesterolu całkowitego, co przedstawiono w Tabeli 39.

Tabela 39. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego w grupie pacjentek z ChH w stadium hipotyreozy

	<i>Zmienne zależne</i>		
	<i>pcm_zcr_sd</i>	<i>voiceProb_s</i>	<i>F0_s</i>
Wiek	$\beta = 0,0000$ (95% CI: 0,000-0,000)	$\beta = -0,00001$ (95% CI: -0,003-0,003)	$\beta = 0,2064$ (95% CI: -1,623-2,036)
BMI	$\beta = -0,0001$ (95% CI: -0,001-0,000)	$\beta = 0,0040$ (95% CI: 0,005-0,123)	$\beta = 2,6525$ (95% CI: -2,114-7,419)
cholesterol całkowity	$\beta = 6,8e^{-6}$ (95% CI: 0,000-0,000)	$\beta = -0,0006$ (95% CI: -0,003-0,000)	$\beta = -0,4448$ (95% CI: -0,928-0,039)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,10$ $p = 0,79$	$R^2 = 0,08$ $p = 0,32$	$R^2 = 0,42$ $p = 0,16$

	<i>Zmienne zależne</i>	
	<i>pcm_fftMag_spectralRollOff90_s</i>	<i>pcm_fftMag_melspec_sdd[16]</i>
Wiek	$\beta = 6,0509$ (95% CI: -20,96 - 33,06)	$\beta = -36,8044$ (95% CI: -95,42 - 21,81)
BMI	$\beta = -37,9691$ (95% CI: -108,36 - 32,42)	$\beta = 6,9895$ (95% CI: -145,738 - 159,707)
cholesterol całkowity	$\beta = 0,2067$ (95% CI: -6,94 - 7,25)	$\beta = -0,4818$ (95% CI: -15,978 - 15,014)
Dla całego modelu	$R^2 = 0,15$ $p = 0,66$	$R^2 = 0,04$ $p = 0,28$

BMI: wskaźnik masy ciała ; β - współczynnik regresji, CI - przedział ufności

W ostatnim etapie skonstruowano modele regresji logistycznej, w których do zbioru zmiennych objaśniających, oprócz parametrów klinicznych, dodano oddzielnie każdą z analizowanych cech akustycznych. Wykazano, iż dodanie do modelu czterech z pięciu cech akustycznych: *voiceProb_s*, *F0_s*, *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s* oraz *pcm_fftMag_melspec_sdd[16]* skutkowało uzyskaniem przez nowe modele istotności statystycznej, a każda z czterech cech odznaczała się istotnym związkiem z ChH w stadium hipotyreozy. Szczegółową charakterystykę modeli utworzonych po dodaniu do modelu bazowego każdej z pięciu analizowanych cech akustycznych przedstawiono w Tabelach 40-44. Porównanie modelu bazowego z modelami regresji logistycznej po dodaniu poszczególnych cech akustycznych przedstawiono na Rycinie 30.

Tabela 40. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną *pcm_zcr_sd*

ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9997	0,993	0,93-1,07	R ² = 0,07 AUC = 0,723 p = 0,155
BMI	0,9466	0,477	0,81-1,10	
cholesterol całkowity	1,0083	0,386	0,99-1,03	
<i>pcm_zcr_sd</i>	1,98e ⁹⁰	0,027	1,05e ¹⁰ -3,7e ¹⁷⁰	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 41. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną *voiceProb_s*

ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9969	0,930	0,93-1,07	R ² = 0,12 AUC = 0,779 p = 0,021
BMI	0,9382	0,457	0,79-1,11	
cholesterol całkowity	1,0179	0,107	1,00-1,04	
<i>voiceProb_s</i>	7599056	0,003	194,5-2,97e¹¹	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

WYNIKI

Tabela 42. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną $F0_s$

ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	1,0013	0,971	0,93-1,07	$R^2 = 0,11$ AUC = 0,780 p = 0,031
BMI	0,9382	0,456	0,79-1,11	
cholesterol całkowity	1,0170	0,120	1,00-1,04	
$F0_s$	1,0277	0,005	1,01-1,05	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 43. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną $pcm_fftMag_spectralRollOff90_s$

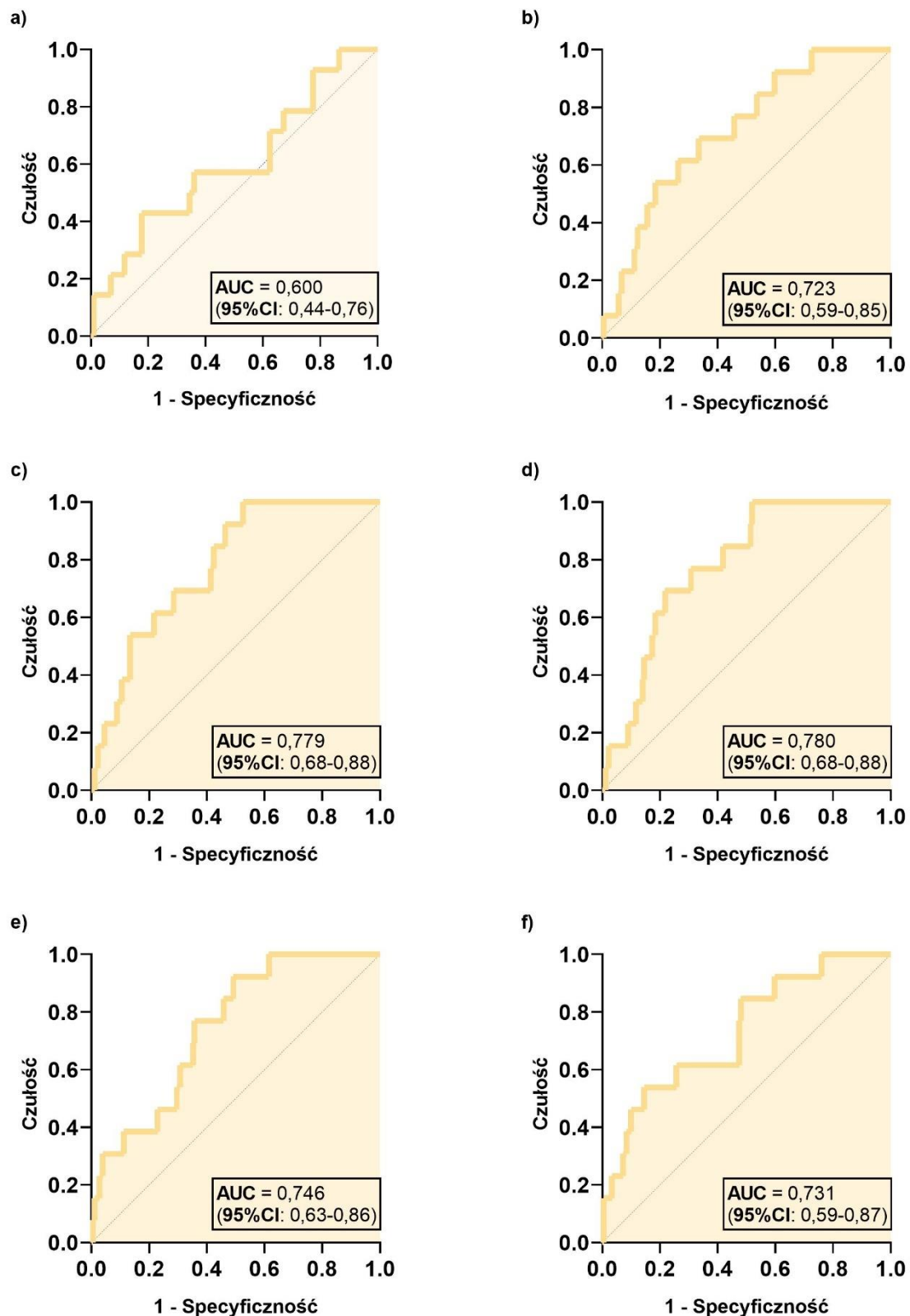
ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9810	0,588	0,92-1,05	$R^2 = 0,10$ AUC = 0,746 p = 0,046
BMI	0,9341	0,407	0,80-1,10	
cholesterol całkowity	1,0142	0,160	0,99-1,03	
$pcm_fftMag_spectralRollOff90_s$	0,9982	0,010	0,997-1,000	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą

Tabela 44. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną $pcm_fftMag_melspec_sdd[16]$

ChH w stadium hipotyreozy	OR	p	95% CI	Dla całego modelu
Wiek	0,9827	0,621	0,92-1,05	$R^2 = 0,11$ AUC = 0,731 p = 0,037
BMI	0,9223	0,320	0,79-1,08	
cholesterol całkowity	1,012	1,194	0,99-1,03	
$pcm_fftMag_melspec_sdd[16]$	0,9989	0,004	0,998-0,9997	

BMI: wskaźnik masy ciała; OR: iloraz szans, CI: przedział ufności, AUC: pole pod krzywą



Ryc. 30. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek ChH w stadium hipotyreozy z: a) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego; b) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_zcr_sd; c) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz voiceProb_s; d) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz FO_s; e) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_fftMag_spectralRollOff90_s; f) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_fftMag_melspec_sdd[16]; AUC: pole pod krzywą, CI: przedział ufności

4.4.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy

W porównaniu do klasyfikatora przewidującego przynależność nagrywanej pacjentki do grupy ChH, klasyfikator dla ChH w stadium hipotyreozy odznaczał się wyższą dokładnością i czułością, obserwowano jednak znacznie niższą precyzję oraz miarę F1. Szczegółowe metryki dla otrzymanego klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy zaprezentowano w Tabeli 45.

Tabela 45. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy

Dokładność dla zbalansowanych klas	Czułość	Swoistość	Wartość predykcyjna dodatnia	Miara F1	AUC klasyfikatora
66,7%	66,7%	66,7%	14,3%	23,5%	0,676

AUC: pole pod krzywą

5. DYSKUSJA

Za cel niniejszego badania postawiono wielokierunkową analizę wpływu PCOS i ChH oraz ich postaci - PCOS-HA oraz ChH w stadium hipotyreozy na zmiany w głosie. W pierwszej kolejności dokonano analizy porównawczej wyekstrahowanych cech akustycznych pomiędzy odpowiadającymi sobie grupami pacjentek i zdrowych kobiet. W kolejnym etapie zidentyfikowano cechy akustyczne najistotniej wpływające na predykcję danej jednostki chorobowej. Z uwagi na wdrożeniowy charakter projektu, nadrzędnym celem pracy było jednak wytrenowanie przy użyciu technik ML 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.

5.1. Analiza porównawcza cech akustycznych

Celem porównania cech akustycznych pomiędzy odpowiadającymi sobie czterema grupami badawczymi i kontrolnymi, w przeprowadzonym badaniu wyekstrahowano cechy głosu należące zarówno do grupy cech energetycznych, spektralnych, jak i wokalnych. W przypadku pacjentek z PCOS oraz PCOS-HA obserwowano obecność istotnych statystycznie różnic w porównaniu do odpowiadających im zdrowych kobiet w zakresie, odpowiednio, 26 i 35 cech akustycznych. Porównanie otrzymanych wyników z dotychczasowym piśmiennictwem jest jednak istotnie utrudnione z uwagi na obecność zaledwie trzech publikacji analizujących cechy akustyczne w PCOS [178–180]. Co więcej, każda z dostępnych prac poddaje analizie jedynie pojedyncze cechy wokalne, przede wszystkim F0, jitter, shimmer oraz HNR. W niniejszym badaniu nie stwierdzono różnic między pacjentkami z PCOS a zdrowymi kobietami w zakresie cech wokalnych, co prezentuje wynik zgodny z analizą przeprowadzoną przez Gugatschkę *i wsp.* [178] oraz Aydina *i wsp.* [179]. Z drugiej strony, badanie Hannouna *i wsp.* [180] wykazało wyższą wartość jitter wśród kobiet z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej. Ograniczenie ocenianych cech akustycznych jedynie do cech wokalnych nie jest jednak jedynym czynnikiem utrudniającym porównanie wyników przytoczonych publikacji z wynikami niniejszego

DYSKUSJA

badania. Największą przeszkodę wydają się bowiem stanowić znaczne różnice w metodologii trzech cytowanych prac, między innymi zróżnicowanie sposobu pozyskania próbek głosu. W przypadku badania Hannouna *i wsp.* [180] oraz Aydina *i wsp.* [179] analiza akustyczna opierała się o nagranie pojedynczej głoski /a/, wypowiedzianej przez uczestniczkę przez kilka sekund. Z kolei badanie przeprowadzone przez Gugatschkę *i wsp.* [178], jak i niniejsza praca, bazowały na pozyskaniu nagrań poprzez czytanie przez każdą z uczestniczek wystandaryzowanego tekstu. Inną przeszkodą w analizie cytowanych prac jest fakt, iż jedynie w badaniu przeprowadzonym przez Aydina *i wsp.* [179] uczestniczki zostały poddane badaniom hormonalnym oraz nagraniu głosu w folikularnej fazie cyklu miesięczkowego. Odpowiedni czas przeprowadzenia badania wydaje się być niezbędnym warunkiem poprawnej metodologii eksperymentu nie tylko z uwagi na zalecenia dotyczące oceny stężeń hormonów płciowych [35], ale także ze względu na istniejące doniesienia naukowe wskazujące na różnice w głosie w trakcie cyklu miesięczkowego, zarówno pod względem subiektywnej oceny jego brzmienia [181], jak i obiektywnie mierzalnych cech akustycznych [182]. Opisywane przez autorów zmiany głosu w trakcie cyklu miesięczkowego wiązane są przez nich przede wszystkim z obrzękiem i suchością fałdów głosowych oraz spadkiem sprężystości mięśni krtani, wynikającymi z poowulacyjnego wzrostu stężenia progesteronu [183].

Żaden z autorów powyższych prac nie przeprowadził analizy cech akustycznych dla pacjentek z fenotypami PCOS wyróżniającymi się zwiększonym stężeniem androgenów. Pomimo, iż w badaniu autorstwa Aydina *i wsp.* [179] zaznaczono, iż u 29 spośród 30 badanych kobiet z PCOS stwierdzono hiperandrogenizm, publikacja nie podaje wyszczególnionej statystyki dla postaci PCOS-HA. W niniejszej pracy, po wyodrębnieniu spośród pacjentek z PCOS kobiet z PCOS-HA, w grupie badanej obserwowano wyższy HNR niż w grupie kontrolnej. HNR, odzwierciedlając ilość patologicznego szumu w sygnale głosu, stanowi jedną z miar jego jakości. Powstawanie szumu powodowane jest turbulentnym przepływem powietrza przez szparę głośni w sytuacji nieprawidłowego zamykania się fałdów głosowych podczas fonacji [184, 185], co w przypadku kobiet należących do grupy PCOS-HA może być uzasadnione hipotezą wiążącą nadmierne stężenie androgenów z hipertrofią fałdów głosowych [85].

W przypadku analizy akustycznej chorych z ChH oraz podgrupy z ChH w stadium hipotyreozy, niniejsze badanie wykazało różnicę między odpowiednimi grupami badawczymi a kontrolnymi w zakresie, odpowiednio, 37 oraz 26 cech akustycznych. Tak

jak w przypadku prac poświęconych zmianom głosu w PCOS, opublikowane dotychczas nieliczne prace ograniczają się jedynie do analizy wokalnych cech akustycznych. Analizując tę grupę cech, w niniejszym badaniu stwierdzono, iż kobiety z ChH odznaczały się wyższą F0 w porównaniu do zdrowych kobiet. Jediną publikacją włączającą do analizy akustycznej pacjentów z ChH jest badanie przeprowadzone w 2012r. przez Hamdana *i wsp.* [186]. Pomimo, iż porównanie wokalnych cech akustycznych między grupą badawczą a zdrowymi uczestnikami nie wykazało istotnych różnic, właściwa interpretacja tego badania oraz porównanie jego wyników z rezultatami niniejszej pracy wydają się być niemożliwe z uwagi na całkowicie niehomogeny charakter grupy badawczej, obejmującej pacjentów zarówno z podoстрыm, jak i przewlekłym zapaleniem tarczycy. Co więcej, w cytowanej pracy chorzy włączeni do grupy badanej znajdowali się w stadium zarówno eutyreozy, jak i nadczynności oraz niedoczynności tarczycy.

Oprócz badania Hamdana *i wsp.* [186], ukazały się dotychczas cztery publikacje analizujące wokalne cechy akustyczne wśród pacjentek z niedoczynnością tarczycy, jednak trzy spośród nich, Mohammadzadeha *i wsp.* [187], Ersoz Unlu *i wsp.* [188] oraz Junuzović-Žunić *i wsp.* [189] nie podają dokładnej etiologii hipotyreozy u analizowanych kobiet. Z drugiej strony, w pracy Birkenta *i wsp.* [190] grupę badawczą stanowiły pacjentki po usunięciu gruczołu tarczowego, co w świetle doniesień naukowych wskazujących na możliwe zmiany w głosie towarzyszące niepowikłanej tyroidektomii [191–193] także może utrudniać porównanie wyników tej pracy z innymi badaniami. Wspólnym odkryciem opisanym w artykułach Mohammadzadeha *i wsp.* [187], Ersoz Unlu *i wsp.* [188] oraz Birkenta *i wsp.* [190] jest istotnie niższa F0 u pacjentów z hipotyreozą w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem hormonów tarczycy, co związane jest przez autorów z obrzękiem fałdów głosowych i zmniejszeniem częstotliwości ich drgań. Z drugiej strony, w pracy Junuzović-Žunić *i wsp.* [189] nie stwierdzono różnic w F0 między pacjentami w stanie hipo- i eutyreozy, opisując z kolei istotnie wyższe wartości jitter i shimmer oraz niższe wartości HNR u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy. Przytoczone wyniki różnią się od wyniku otrzymanego w niniejszym badaniu, gdzie wśród pacjentek z ChH w stadium hipotyreozy stwierdzono wyższą F0 w porównaniu do wartości uzyskanych u zdrowych kobiet. Sprzeczny z cytowanymi badaniami wynik może być spowodowany zbyt małą grupą kobiet z jawną niedoczynnością tarczycy włączonych do badania oraz faktem, iż część kobiet

zakwalifikowanych do grupy badawczej rozpoczęła przyjmowanie substytucji lewotyroksyną jeszcze przed nagraniem głosu. Warty uwagi jest także fakt, iż, podobnie jak w przypadku publikacji opisujących zmiany głosu w PCOS, w żadnym z badań dotyczących analizy akustycznej w chorobach tarczycy nie wykorzystano wystandaryzowanego tekstu podczas nagrań uczestników.

5.2. Ocena użyteczności wybranych cech akustycznych w predykcji PCOS oraz ChH

Jednym z celów niniejszego opracowania była próba odpowiedzi na pytanie, czy cechy akustyczne wykazujące najsilniejszy związek z diagnozą PCOS lub ChH mogą stanowić samodzielny czynnik predykcyjny dla rozpoznania danej endokrynopatii, niezależnie od włączonych do modelu zmiennych antropometrycznych, hormonalnych lub metabolicznych, powiązanych z badaną jednostką chorobową. W pierwszym etapie dla każdej analizowanej endokrynopatii w oparciu o regresję prostą wytypowano pięć najsilniej z nią związanych cech akustycznych. Następnie dla każdej endokrynopatii skonstruowano model bazowy, w którym jako zmienne niezależne włączono trzy parametry nieakustyczne. W kolejnym etapie oceniono związek każdej z pięciu cech akustycznych najsilniej związanych z daną endokrynopatią, a parametrami klinicznymi stanowiącymi zmienne niezależne odpowiedniego modelu bazowego. Celem wyeliminowania fałszywego związku cech akustycznych z parametrami klinicznymi wynikającego z różnic między grupami badawczymi a kontrolnymi, analizę regresji liniowej przeprowadzono jedynie w grupie kobiet z daną endokrynopatią. W ostatnim etapie każdą cechę akustyczną dodano oddzielnie do modelu bazowego, sprawdzając jej wartość w predykcji danej endokrynopatii, jak i oceniając jej wpływ na parametry modelu. Z uwagi na szeroko opisywany silny wpływ wieku na zmiany w głosie [194–196] parametr ten został włączony do modelu bazowego w przypadku zarówno PCOS i ChH, jak i ich najcięższych postaci, pomimo faktu, iż mediany wieku we wszystkich analizowanych grupach badanych i odpowiadających im grupach kontrolnych nie wykazywały istotnych statystycznie różnic.

Znany jest powszechnie związek PCOS z licznymi powikłaniami metabolicznymi, takimi jak otyłość, insulinooporność, zaburzenia metabolizmu glukozy czy hiperlipidemia [76]. Zależność tę potwierdzono także w niniejszym badaniu, gdzie

pomimo braku różnic w BMI pacjentek z PCOS i grupy kontrolnej w grupie PCOS obserwowano istotnie wyższe stężenia glukozy, insuliny oraz TAG w porównaniu do zdrowych kobiet. Z kolei w opublikowanym dotychczas piśmiennictwie wskazuje się na możliwy związek cech akustycznych między innymi ze stężeniem glukozy [197, 198]. Z tego też powodu jako drugą zmienną niezależną podczas konstrukcji modelu bazowego dla PCOS wybrano stężenie glukozy na czczo. Celem zweryfikowania, czy dana cecha akustyczna może służyć jako predyktor wystąpienia PCOS niezależnie od stężenia androgenów, jako ostatnią zmienną niezależną wybrano FAI. Powstały w ten sposób model bazowy odznaczał się istotnością statystyczną w predykcji PCOS. Spośród 26 cech akustycznych różniących pacjentki z PCOS od zdrowych uczestniczek najsilniejszy związek z PCOS obserwowano w przypadku cech *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]*, *pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd*, *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*, *audSpec_Rfilt_sd[11]* oraz *audSpec_Rfilt_sd[12]*, zaliczających się do grupy cech spektralnych. Dodanie każdej z tych cech do modelu bazowego wpłynęło na zwiększenie wartości predykcyjnej PCOS, co obserwowano poprzez wzrost wartości R^2 oraz AUC. W nowo otrzymanych modelach cechy *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* oraz *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* wykazywały istotność statystyczną jako czynniki przewidujące wystąpienie PCOS. Biorąc pod uwagę fakt stwierdzonego w regresji liniowej braku związku tych cech z wiekiem, FAI oraz stężeniem glukozy na czczo, cechy *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* i *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* stanowią samodzielny czynnik predykcyjny dla rozpoznania PCOS.

Fakt wyodrębnienia podgrupy PCOS-HA spośród pacjentek z PCOS na podstawie podwyższonego stężenia testosteronu uniemożliwił wybór FAI jako jednej ze zmiennych niezależnych modelu bazowego. W miejsce tego parametru w podstawowym modelu zdecydowano się użyć BMI, biorąc pod uwagę doniesienia świadczące o jego wpływie na potencjalne zmiany głosu [199–201]. Pomimo braku różnic w wieku i BMI pomiędzy pacjentkami z PCOS-HA oraz grupą kontrolną, oba te parametry stanowiły istotną zmienną w modelu bazowym. Dodanie do niego oddzielnie każdej z pięciu cech akustycznych najbardziej związanych z PCOS-HA: *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]*, *mfcc_sdd[3]*, *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*, *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd* oraz *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* również zwiększyło wartość predykcyjną modelu. Co więcej, każda z pięciu cech w otrzymanych modelach stanowiła istotną statystycznie zmienną predykcyjną dla PCOS-HA. Tak jak w przypadku PCOS, żadna z

DYSKUSJA

wymienionych cech nie miała związku z wiekiem, BMI oraz stężeniem glukozy na czczo, dlatego też wszystkie wymienione cechy stanowią samodzielny czynnik predykcyjny dla rozpoznania PCOS-HA, niezależny od poddanych analizie parametrów klinicznych.

Celem oceny istotności cech akustycznych w szacowaniu ChH niezależnie od parametrów hormonalnych, do modelu bazowego jako jedną ze zmiennych niezależnych włączono stężenie TSH. Z uwagi na brak różnic pomiędzy grupami badawczą i kontrolną w zakresie parametrów metabolicznych, do modelu bazowego jako dwie pozostałe zmienne objaśniające włączono wiek i BMI. W dalszych analizach wykazano, iż dodanie do modelu bazowego cech *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*, *pcm_fftMag_melspec_s [20]*, *pcm_fftMag_melspec_sd [20]* oraz *pcm_fftMag_melspec_sd [21]* również zwiększało wartość predykcyjną modeli, a każda z wymienionych cech wykazywała się istotnością statystyczną w predykcji ChH. Brak związku wymienionych cech z wiekiem, BMI oraz stężeniem TSH czyni je niezależnymi od wskazanych parametrów klinicznych czynnikami predykcyjnymi dla ChH. Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż zarówno modele regresji prostej oceniające związek cech akustycznych z ChH, jak i model bazowy oraz modele otrzymane po dodaniu cech akustycznych, odznaczały się znacznie niższymi wartościami AUC oraz CI w porównaniu do analogicznych analiz dla PCOS oraz PCOS-HA. Obserwacje te świadczą o niewielkiej wartości predykcyjnej cech akustycznych w diagnostyce ChH, pomimo stwierdzenia ich istotności statystycznej w powstałych modelach. Hipotezę tą zdają się potwierdzać niskie wartości metryk sukcesu najlepszego klasyfikatora dla ChH.

Podobnie jak w przypadku PCOS-HA, podgrupa kobiet z ChH w stadium hipotyreozy została wyodrębniona z grupy ChH na podstawie kryterium hormonalnego, w tym przypadku podwyższonego stężenia TSH. Z tego też powodu stężenie TSH nie zostało użyte w modelu bazowym dla ChH w stadium hipotyreozy. Z uwagi na możliwe współwystępowanie hiperlipidemii w jawnej niedoczynności tarczycy [131], jako trzecią zmienną niezależną, obok wieku i BMI, włączono stężenie cholesterolu całkowitego. W odróżnieniu od poprzednio opisanych analiz, skonstruowany model bazowy nie wyjaśniał występowania ChH w stadium hipotyreozy. Tym bardziej na uwagę zasługuje fakt, iż po dołączeniu do modelu czterech z pięciu cech akustycznych najbardziej związanych z ChH w stadium hipotyreozy - *voiceProb_s*, *F0_s*, *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s* oraz *pcm_fftMag_melspec_sdd[16]*, nowo powstałe modele zyskiwały zdolność predykcji ChH w stadium hipotyreozy. Wobec braku związku żadnej z tych cech z wiekiem, BMI

i stężeniem cholesterolu całkowitego, można wnioskować, iż cztery wymienione cechy stanowiły samodzielne zmienne predykcyjne dla jawnej niedoczynności tarczycy w przebiegu ChH. Co istotne, wzrost wartości predykcyjnej modelu bazowego po dodaniu do niego poszczególnych cech akustycznych stanowi największy wzrost AUC między modelami bazowymi a modelami po dodaniu cech akustycznych spośród wszystkich analizowanych endokrynopatii. Obserwacja ta potwierdza, iż wybrane cechy mają duże znaczenie w predykcji ChH w stadium hipotyreozy.

Wskazanie cech akustycznych, które stanowią samodzielny czynnik predykcyjny w przypadku każdej z omawianych endokrynopatii udowadnia, iż zarówno PCOS i ChH, jak i ich najcięższe postaci mają wpływ na zmiany w głosie. Co więcej, wykazanie niezależnego wpływu niektórych cech akustycznych od wybranych parametrów klinicznych, szczególnie hormonalnych, sugeruje istnienie nieznanymi dotąd sposobów oddziaływania analizowanych endokrynopatii na proces fonacji.

5.3. Parametry najlepszego klasyfikatora dla PCOS i ChH

Wdrożenie testu screeningowego do użycia w codziennej praktyce klinicznej możliwe jest po spełnieniu przez niego szeregu założeń i warunków. Najważniejsze z nich wskazują na konieczność osiągnięcia przez badanie przesiewowe jak najwyższej wartości czułości i specyficzności [202]. W swoim opracowaniu, Power *i wsp.* wskazują, iż użyteczny test screeningowy charakteryzuje się sumaryczną wartością czułości i specyficzności przekraczającą 1,5 [203]. Spośród opracowanych w niniejszym badaniu klasyfikatorów dla PCOS i ChH oraz ich fenotypów - PCOS-HA i ChH w stadium hipotyreozy, jedynym spełniającym założenie zaprezentowane przez Powera *i wsp.* [203], jest klasyfikator dla PCOS-HA, który osiągnął czułość o wartości 100% oraz specyficzność na poziomie 70%. Innym istotnym parametrem świadczącym o wysokiej wartości predykcyjnej tego klasyfikatora jest wartość AUC równa 0,950, a więc przewyższająca wartości AUC zarówno dla modelu predykcji PCOS-HA opartego na parametrach klinicznych, jak i modeli otrzymanych po dodaniu pojedynczych cech akustycznych.

Drugim pod kątem użyteczności klasyfikatorem wytrenowanym w niniejszym badaniu był klasyfikator dla PCOS, jednak ten algorytm nie spełniał założenia Powera *i wsp.* [203], prezentując czułość i specyficzność na poziomie, odpowiednio, 57,1% oraz

DYSKUSJA

91,7%. Pomimo, iż klasyfikator odznaczał się wysokim wskaźnikiem specyficzności, umiarkowany odsetek czułości zaniżał jakość klasyfikatora.

Wydaje się, iż otrzymany w wyniku niniejszego badania klasyfikator dla PCOS-HA mógłby z powodzeniem zostać wdrożony jako wiarygodny test screeningowy. Jedną z możliwości zastosowania otrzymanego algorytmu jest zastosowanie go jako rdzeń aplikacji internetowej lub na aplikacji na telefony komórkowe, dzięki czemu spełniałby dodatkowe kryteria dobrego badania przesiewowego jakim jest możliwość prostego użytkowania i powszechnego dostępu. Niestety, w przypadku klasyfikatora dla PCOS jego stosunkowo niska czułość nasuwa wątpliwości dotyczące jego praktycznego zastosowania diagnostycznego. Z drugiej strony wydaje się, iż sposobem na zwiększenie czułości obu klasyfikatorów, przy jednoczesnym zachowaniu prostoty przeprowadzenia screeningu, mogłoby być dołączenie do nagrania głosu krótkiej metryki wypełnianej przez pacjentkę i obejmującej pytania o wiek, BMI lub obecność zaburzeń miesiączkowania.

Mniej obiecująco przedstawiają się klasyfikatory dla ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy. Klasyfikator dla ChH prezentuje niską wartość predykcyjną, o czym świadczą niskie wartości metryk sukcesu, szczególnie czułości i AUC. Pomimo obserwowanego w grupie kobiet z ChH wyższego stężenia TSH w porównaniu do grupy kontrolnej, na uwagę zasługuje fakt, iż jego wartość nadal znajdowała się w granicach normy. Co więcej, pacjentki z ChH nie różniły się od zdrowych kobiet w zakresie stężenia obwodowych hormonów tarczycy. Wydaje się więc, iż podobny status hormonalny kobiet z obu grup może stanowić wyjaśnienie niskich wartości predykcji zarówno otrzymanego klasyfikatora, jak i opisanych wcześniej modeli regresji logistycznej z dodanymi cechami akustycznymi.

Ostatnim algorytmem wytrenowanym w niniejszym badaniu jest klasyfikator dla ChH w stadium hipotyreozy. Obliczone dla niego metryki sukcesu nie pozwalają jednak na wdrożenie go jako praktycznego testu screeningowego. Mimo to, klasyfikator odznacza się umiarkowanymi wartościami czułości, swoistości, AUC, jak i dokładności dla zbalansowanych klas. Zarówno ta obserwacja, jak i opisany wyżej znaczący wzrost wartości predykcyjnej modelu bazowego po dodaniu do niego cech akustycznych, mogą świadczyć o wpływie niedoczynności tarczycy w przebiegu ChH na zmiany głosu. Wartą poruszenia kwestią jest brak piśmiennictwa odpowiadającego na pytanie, po jakim czasie

trwania hipotyreozy pojawiają się pierwsze obiektywnie mierzalne cechy zmian głosu. W niniejszym badaniu znaczna większość pacjentek znajdujących się w grupie badawczej została poddana nagraniu głosu niezwłocznie po zdiagnozowaniu niedoczynności tarczycy, jednak nie ma możliwości oceny, jak długo dana chora mogła znajdować się w stanie hipotyreozy. Być może wyjaśnieniem niesatysfakcjonujących parametrów klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy jest hipoteza, iż znamienne i możliwe do zidentyfikowania przez klasyfikator zmiany w głosie dokonują się przy dłuższym czasie trwania niedoczynności tarczycy, niż miało to miejsce w przypadku pacjentek z niniejszym badaniem.

Na podstawie otrzymanych metryk sukcesu dla najlepszych klasyfikatorów zarówno dla ChH, jak i ChH w stadium hipotyreozy można wnioskować, iż niemożliwe jest wykorzystanie wytrenowanych algorytmów jako narzędzia diagnostycznego.

5.4. Ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem niniejszej pracy jest niewielka liczba uczestniczek zakwalifikowanych do grup badawczych, szczególnie grup PCOS-HA oraz ChH w stadium hipotyreozy. Należy zwrócić też uwagę na fakt, iż kobiety zakwalifikowane do grupy kontrolnej dla PCOS i PCOS-HA nie były poddane badaniu ultrasonograficznemu jajników. Fakt ten wynikał z braku USG jajników w protokole badania Białystok PLUS, z którego uczestniczek zostały wybrane probantki zakwalifikowane do grupy kontrolnej. Należy jednak podkreślić, iż w niniejszym badaniu USG jajników służyło jedynie poprawnemu zakwalifikowaniu pacjentek do grupy badawczej, natomiast parametry dotyczące liczby pęcherzyków lub objętości jajnika nie zostały włączone do żadnej z późniejszych analiz. Kobiety należące do grupy kontrolnej odznaczały się regularnymi miesiączkami oraz brakiem klinicznych i laboratoryjnych cech hiperandrogenizmu, co, zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi, umożliwiło zakwalifikowanie je do grupy kontrolnej bez konieczności wykonania USG jajników. Istotnym podkreślenia faktem jest ponadto brak badania laryngologicznego wśród wszystkich uczestniczek badania. Należy jednak podkreślić, iż nadrzędnym celem przeprowadzonego eksperymentu było uzyskanie klasyfikatorów spełniających rolę łatwo dostępnego testu przesiewowego, do którego powszechny dostęp miałyby mieć kobiety niepoddane żadnym dodatkowym specjalistycznym badaniom. Z tego samego powodu badane uczestniczki nie zostały

DYSKUSJA

poddane podziałowi pod kątem palenia tytoniu, pomimo udokumentowanego wpływu dymu tytoniowego na zmiany w głosie [204–206]. Ostatnim ograniczeniem niniejszego badania jest zastosowanie w analizach laboratoryjnych stężenia testosteronu metodą ECLIA, pomimo faktu, iż złotym standardem oznaczeń pozostaje metoda LC/MS.

6. WNIOSKI

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.

U pacjentek z PCOS oraz PCOS-HA obserwuje się zmiany w zakresie licznych cech akustycznych w porównaniu do zdrowych kobiet. Istnieją ponadto cechy akustyczne wskazujące na istotny związek z rozpoznaniem zarówno PCOS, jak i jego postaci z towarzyszącym hiperandrogenizmem; w przypadku PCOS są to *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* i *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*, z kolei w przypadku PCOS-HA: *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]*, *mfcc_sdd[3]*, *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*, *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd* oraz *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd*. Klasyfikator przewidujący rozpoznanie PCOS-HA w oparciu o analizę głosu wykazuje się wysokimi wartościami metryk sukcesu, co umożliwia jego wykorzystanie jako użytecznego, prostego i powszechnie dostępnego testu screeningowego, na przykład w formie aplikacji internetowej lub mobilnej. Klasyfikator przewidujący rozpoznanie PCOS samodzielnie nie spełnia założeń wiarygodnego testu screeningowego, jednak zaproponowano hipotezę, według której uzupełnienie analizy głosu o krótką metrykę z podstawowymi informacjami o nagrywanej uczestniczce, takimi jak, na przykład, wiek, BMI lub obecność zaburzeń miesiączkowania, mogłyby znacznie poprawić skuteczność algorytmu. Hipoteza ta wymaga jednak weryfikacji i dokładnej analizy w dalszych badaniach.

Kobiety z ChH oraz ChH w stadium hipotyreozy wykazują różnice w stosunku do zdrowych kobiet pod względem licznych cech akustycznych. Mimo to, cechy akustyczne,

WNIOSKI

których związek z ChH potwierdzono w niniejszym badaniu - *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*, *pcm_fftMag_melspec_s[20]*, *pcm_fftMag_melspec_sd[20]* oraz *pcm_fftMag_melspec_sd[21]*, nie wpływały znacząco na jakość predykcji wystąpienia ChH, a klasyfikator dla tej endokrynopatii nie spełniał założeń użytecznego badania przesiewowego. W przypadku ChH w stadium hipotyreozy, cechy akustyczne *voiceProb_s*, *F0_s*, *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s* oraz *pcm_fftMag_melspec_sdd[16]*, wykazywały silny związek z tą endokrynopatią, poprawiając jakość predykcji niedoczynności tarczycy w przebiegu ChH, jednak parametry ostatecznego klasyfikatora przewidującego to zaburzenie hormonalne nie pozwalają na wykorzystanie go w praktyce klinicznej.

7. PIŚMIENICTWO

1. Krasnodębska P, Wolak T, Szkielkowska A (2017) Proces tworzenia głosu – przegląd aktualnej literatury przedmiotu. *Nowa Audiofonologia* 6:16–20. <https://doi.org/10.17431/1002700>
2. Simonyan K, Horwitz B (2011) Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *Neurosci* 17:197–208. <https://doi.org/10.1177/1073858410386727>
3. Simonyan K (2014) The Laryngeal Motor Cortex: Its Organization and Connectivity. *Curr Opin Neurobiol* Oct:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.05.006>
4. Tong JY, Sataloff RT (2022) Respiratory Function and Voice: The Role for Airflow Measures. *J Voice* 36:542–553. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.07.019>
5. Noordzij JP, Ossoff RH (2006) Anatomy and physiology of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 39:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.004>
6. Zhang Z (2016) Mechanics of human voice production and control. *J Acoust Soc Am* 140:2614–2635. <https://doi.org/10.1121/1.4964509>
7. Fitch W, Giedd J (1999) Morphology and development of the human vocal tract: A study using magnetic resonance imaging Morphology and development of the human vocal tract: A study using magnetic resonance imaging. *Acoust Soc of America* 106:1511–1522. <https://doi.org/10.1121/1.427148>
8. Ramoo D (2021) Parts of the Human Vocal Tract. In: *Psychology of Language*. BCcampus
9. Stogowska E, Kamiński KA, Ziółko B, Kowalska I (2022) Voice changes in reproductive disorders, thyroid disorders and diabetes: a review. *Endocr Connect* 11:. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0505>
10. Newman S-R, Butler J, Hammond EH, Gray SD (2000) Preliminary Report on Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. *J Voice* 14:72–81. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(00\)80096-x](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0892-1997(00)80096-x)
11. Kirgezen T, Sunter AV, Yigit O, Huq GE (2017) Sex Hormone Receptor Expression in the Human Vocal Fold Subunits. *J Voice* 31:476–482. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.11.005>
12. Altman KW, Haines GK, Vakkalanka SK, et al (2003) Identification of Thyroid Hormone Receptors in the Human Larynx. *Laryngoscope* 113:1931–1934. <https://doi.org/10.1097/00005537-200311000-00014>
13. Stein IF, Leventhal ML (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181–191. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30642-6)
14. Zawadski J, Duncaif A (1992) Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach, In: Dunaif A, Givens HR, Haseltine FP, Merriam

- GR, ed. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific. 377–384
15. Fauser BCJM (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
 16. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al (2006) Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237–4245. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
 17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 33:1602–1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
 18. Deplewski D, Rosenfield RL (2000) Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21:363–392. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>
 19. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R (2016) Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 37:98–118. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
 20. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al (2012) Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update* 18:146–170. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042>
 21. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, et al (2009) Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 16:51–64. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp024>
 22. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D (1981) Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 140:815–830. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90746-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90746-8)
 23. Slayden SM, Moran C, Sams WM, et al (2001) Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 75:889–892. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01701-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01701-0)
 24. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al (2003) Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 49:1–37. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.618>
 25. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al (2012) European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 26:1–29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>
 26. Olsen EA (2001) Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 45:70–80. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117426>
 27. Sawaya ME, Price VH (1997) Different Levels of alpha-Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenic Alopecia. *J. Invest. Dermatol.* 296–300
 28. Kaufman KD (1996) Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 14:697–711.

- [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70396-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70396-X)
29. Ramos PM, Miot HA (2015) Female pattern hair loss: A clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol* 90:529–543. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>
 30. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al (2005) Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 52:301–311. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.008>
 31. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al (2007) Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 92:405–413. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1864>
 32. Brandhorst G, Streit F, Kratzsch J, et al (2011) Multicenter evaluation of a new automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantification of testosterone compared to liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 44:264–267. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.09.024>
 33. Stanczyk FZ (2006) Measurement of androgens in women. *Semin Reprod Med* 24:78–85. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939566>
 34. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al (2004) Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:453–462. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122>
 35. Kanakis GA, Tsameti CP, Goulis DG (2019) Measuring testosterone in women and men. *Maturitas* 125:41–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.203>
 36. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D (2003) Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9:505–514. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg044>
 37. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG (1997) Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:784–789. <https://doi.org/10.3109/00016349709024348>
 38. Turhan NÖ, Toppare MF, Seçkin NC, Dilmen G (1999) The predictive power of endocrine tests for the diagnosis of polycystic ovaries in women with oligoamenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 48:183–186. <https://doi.org/10.1159/000010170>
 39. Sheehan MT (2004) Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res* 2:13–27. <https://doi.org/https://doi.org/10.3121/cmr.2.1.13>
 40. Escobar-Morreale HF (2018) Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 14:270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
 41. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al (2016) Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 106:6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
 42. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al (2004) The prevalence and features of the

- polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
43. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al (1998) Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078–3082. <https://doi.org/10.1210/jc.83.9.3078>
 44. Li R, Zhang Q, Yang D, et al (2013) Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study. *Hum Reprod* 28:2562–2569. <https://doi.org/10.1093/humrep/det262>
 45. Boyle JA, Cunningham J, O’Dea K, et al (2012) Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust* 196:62–66. <https://doi.org/10.5694/mja11.10553>
 46. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, et al (2014) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 29:791–801. <https://doi.org/10.1093/humrep/det469>
 47. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, et al (2006) PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 113:1210–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x>
 48. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, et al (2009) Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 116:1633–1639. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02347.x>
 49. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al (2012) Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 27:3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>
 50. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, et al (2019) The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome : An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med* 8:1606. <https://doi.org/10.3390/jcm8101606>
 51. Azziz R (2016) New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat Publ Gr* 12:74–75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.230>
 52. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI (2006) Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2100–2104. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1494>
 53. Bruni V, Capozzi A, Lello S (2022) The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reprod Sci* 29:668–679. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>
 54. Filippou P, Homburg R (2017) Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS ? *Hum Reprod Update* 23:421–432. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx013>
 55. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F (2006) Early Development of

- Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2153–2158.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-2778>
56. Bergman Å, Heindel JJ, Kasten T, et al (2013) The Impact of Endocrine Disruption: A Consensus Statement on the State of the Science. *Environ Health Perspect* 121:104–106. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205448>
 57. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E (2016) Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril* 106:948–958.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.031>
 58. Sheikh IA, Turki RF, Abuzenadah AM, et al (2016) Endocrine Disruption : Computational Perspectives on Human Sex Hormone-Binding Globulin and Phthalate Plasticizers. *PLoS One* 11:1–13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151444>
 59. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al (2005) Roles of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts in Diabetes-Induced Vascular Injury. *J Pharmacol Sci* 97:305–311. <https://doi.org/10.1254/jphs.cpj04005x>
 60. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E (2015) Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 8:415–426. <https://doi.org/10.2147/dms0.s63089>
 61. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D (2016) Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 106:16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.011>
 62. Escobar-Morreale HF, San Millan JL (2007) Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 18:266–272.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.07.003>
 63. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM (2006) Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab* 17:65–71.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.01.003>
 64. Liao B, Qiao J, Pang Y (2021) Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal-Reproductive-Metabolic Circuits in PCOS Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667422>
 65. Joham A, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al (2022) Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:668–680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
 66. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, et al (2016) Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4178–4188.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2586>
 67. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK (2003) The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:118–124.
[https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00359-7)
 68. Glueck CJ, Goldenberg N (2019) Characteristics of obesity in polycystic ovary

- syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism* 92:108–120.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
69. Stolarczyk E (2017) Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol* 37:35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
70. Kowalska I, Strączkowski M, Nikołajuk A, et al (2007) Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 22:1824–1829.
<https://doi.org/10.1177/2042018811423770>
71. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al (2013) Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 28:777–784. <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>
72. Dunaif A (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 18:774–800.
<https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
73. Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, et al (2018) Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med* 16:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1225-1>
74. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al (2019) Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appears to be independent of obesity- A systematic review, meta-analysis and meta- regression. *Obes Rev* 20:659–674. <https://doi.org/10.1111/obr.12829>
75. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, et al (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12:673–683. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>
76. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP (2018) Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism* 86:33–43.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
77. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A (1999) Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome-Authors' Response. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5393>
78. Kim JJ, Choi YM (2013) Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 56:137–142.
<https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.3.137>
79. Wekker V, Van Dammen L, Koning A, et al (2020) Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 26:942–960. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>
80. Targher G, Rossini M, Lonardo A (2016) Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine* 51:211–221.
<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0640-8>
81. Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al (2020) Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

- Is Associated With NASH Severity and Advanced Fibrosis. *Liver Int* 40:355–359. <https://doi.org/10.1111/liv.14279>
82. Coffey S, Mason H (2003) The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 17:376–386. <https://doi.org/10.1080/09513590312331290268>
83. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ (2010) Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: A comprehensive investigation. *Fertil Steril* 93:2421–2423. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018>
84. Tay CT, Teede HJ, Hill B, et al (2019) Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertil Steril* 112:353–361. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.027>
85. Nygren U, Isberg B, Arver S, et al (2016) Magnetic Resonance Imaging of the Vocal Folds in Women With Congenital Adrenal Hyperplasia and Virilized Voices. *J Speech, Lang Hear Res* 59:713–721. https://doi.org/10.1044/2016_jslhr-s-14-0191
86. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR (2014) Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 13:391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
87. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al (1996) Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: Comparison with histological findings. *Thyroid* 6:445–450. <https://doi.org/10.1089/thy.1996.6.445>
88. Vanderpump MPJ (2011) The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 99:39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
89. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP (2017) Hypothyroidism. *Lancet* 390:1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
90. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al (2013) Hashimoto's thyroiditis: Celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid* 23:142–150. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0554>
91. Jansson R, Tötterman TH, Sällström J, Dahlberg PA (1984) Intrathyroidal and circulating lymphocyte subsets in different stages of autoimmune postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 58:942–946. <https://doi.org/10.1210/jcem-58-5-942>
92. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, et al (2012) IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocr J* 59:273–281. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0309>
93. De Luca F, Santucci S, Corica D, et al (2013) Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr* 39:17–19. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-8>
94. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y (2006) The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology* 43:661–672. <https://doi.org/10.1002/hep.21146>

95. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al (2013) Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1361–1375. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075>
96. Vita R, Guarneri F, Agah R, Benvenega S (2014) Autoimmune thyroid disease elicited by NY-ESO-1 vaccination. *Thyroid* 24:390–394. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0170>
97. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N (2013) Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook. *Hormones* 12:12–18. <https://doi.org/10.1007/bf03401282>
98. Effraimidis G, Strieder TGA, Tijssen JGP, Wiersinga WM (2011) Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: A prospective study. *Eur J Endocrinol* 164:107–113. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0785>
99. Sheehan MT (2016) Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - A review for primary care. *Clin Med Res* 14:83–92. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1309>
100. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P (2019) The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15:323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
101. Guyton AC, Hall JE (2006) *Textbook of Medical Physiology*. In: 12th ed. Elsevier Saunders, pp 1–1070
102. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al (2002) Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
103. Amaral De Carvalho G, Luhm C, Perez S, Sterian Ward L (2013) The clinical use of thyroid function tests Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 57:193–204
104. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al (1978) Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: Studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 46:859–862. <https://doi.org/10.1210/jcem-46-6-859>
105. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
106. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y (2016) Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci* 1006–1012
107. Jakubowski W, Trzebińska A, Słapa R (2010) Zmiany zapalne tarczycy. In: *Atlas badań ultrasonograficznych tarczycy*. pp 62–71
108. McLeod DSA, Cooper DS (2012) The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 42:252–265. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>

109. Grumet F, Coukell A, Bodmer J, et al (1971) Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 285:193–196
110. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM (2013) How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 11:. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-73>
111. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, et al (2020) Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. *Eur J* 182:473–480. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0049>
112. Weetman AP (2021) An update on the pathogenesis of Hashimoto’s thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 44:883–890. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
113. Lo MS, Towne M, VanNoy GE, et al (2018) Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. *J Autoimmun* Jan:116–119. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.003>
114. Brix TH, Hegedüs L (2012) Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:457–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x>
115. Iddah MA, Macharia BN (2013) Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinol Jun*: <https://doi.org/10.1155/2013/509764>
116. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al (2015) Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 100:4037–4047. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
117. Faustino LC, Lombardi A, Madrigal-Matute J, et al (2018) Interferon- α Triggers Autoimmune Thyroid Diseases via Lysosomal-Dependent Degradation of Thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 103:3678–3687. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00541>
118. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al (2018) Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 4:173–182. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
119. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, et al (2020) Alemtuzumab - induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta - analysis. *J Endocrinol Invest* 43:219–229. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01105-7>
120. Ahmadiéh H, Salti I (2013) Tyrosine Kinase Inhibitors Induced Thyroid Dysfunction : A Review of Its Incidence , Pathophysiology , Clinical Relevance , and Treatment. *Biomed Res Int* 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/725410>
121. Volzke H, Werner A, Wallaschofski H, et al (2005) Occupational Exposure to Ionizing Radiation Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4587–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0286>
122. (1999) The Thyroid Immunology of the Postpartum Period. *Thyroid* 9:675–684. <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.675>.
123. Othman, SPhillips DIW, Parkes AB, Richards CJ, et al (1990) A long-term

- follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:559–564.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb00898.x>.
124. Weetman AP (2010) Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 6:311–318.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.46>
 125. Azlin MINOR, Bakin YD, Mustafa N, et al (2010) Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 30:675–678. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.503908>
 126. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al (1996) Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:705–708. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.705>
 127. Evans PC, Lambert N, Maloney S, et al (1999) Long-Term Fetal Microchimerism in Peripheral Blood Mononuclear Cell Subsets in Healthy Women and Women With Scleroderma. *Blood* 93:2033–2037.
<https://doi.org/10.1182/blood.V93.6.2033.406k18>
 128. Koopmans M, Kremer Hovinga ICL, Baelde HJ, et al (2008) Chimerism occurs in thyroid, lung, skin and lymph nodes of women with sons. *J Reprod Immunol* 78:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.01.002>
 129. Zaletel K, Gaberscek S (2011) Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics* 12:576–588.
<https://doi.org/10.2174/138920211798120763>
 130. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, et al (2014) Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case – control study. *Eur J* 171:593–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0481>
 131. Tiller D, Ittermann T, Greiser K, et al (2016) Association of serum TSH with anthropometric markers of obesity in the general population. *Thyroid* 26:1205–14. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0410>
 132. Gao X, Liu M, Qu A, et al (2016) Native Magnetic Resonance T1-Mapping Identifies Diffuse Myocardial Injury in Hypothyroidism. *PLoS One* 11:1–13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151266>
 133. Kwaku MP, Burman KD (2007) Myxedema Coma. *J Intensive Care* 22:224–231.
<https://doi.org/10.1177/0885066607301361>
 134. Barton R (1951) Pharyngeal and laryngeal symptoms of thyroid origin. *N Engl J Med* 244:398–399. <https://doi.org/10.1056/NEJM195103152441104>
 135. Ficarra B (1960) Myxedematous hoarseness. *Arch Otolaryngol* 72:75–76.
<https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010079014>
 136. Gupta OP, Bhatia PL, Agarwal MK, et al (1977) Nasal, pharyngeal, and laryngeal manifestations of hypothyroidism. *Ear, Nose Throat J* 56:349–356
 137. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J (2009) *The Elements of Statistical Learning*. Springer Science & Business Media, New York, NY
 138. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, Jones DT (2022) A guide to machine learning for biologists. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:40–55.

- <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00407-0>
139. Deo RC (2015) Machine Learning in Medicine. *Circulation* 132:1920–1930. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
 140. Duckworth C, Guy MJ, Kumaran A, et al (2022) Explainable Machine Learning for Real-Time Hypoglycemia and Hyperglycemia Prediction and Personalized Control Recommendations. *J Diabetes Sci Technol* June: <https://doi.org/10.1177/19322968221103561>
 141. Verma AA, Murray J, Greiner R, et al (2021) Implementing machine learning in medicine. *Can Med Assoc J* 193:1351–1357. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202434>
 142. Ayers B, Sandholm T, Gosev I, et al (2021) Using machine learning to improve survival prediction after heart transplantation. *J Card Surg* 36:4113–4120. <https://doi.org/10.1111/jocs.15917>
 143. Beck AH, Sangoi A, Leung S, et al (2011) Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. *Sci Transl Med* 3:108–113
 144. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al (2017) Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 542:115–118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
 145. Han SS, Kim MS, Lim W, et al (2018) Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm. *J Invest Dermatol* 138:1529–1538. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.028>
 146. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al (2018) Man against Machine: Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol* 29:1836–1842. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy166>
 147. Brocklehurst P, Field D, Greene K, et al (2018) Computerised interpretation of the fetal heart rate during labour: A randomised controlled trial (INFANT). *Health Technol Assess (Rockv)* 22:1–218. <https://doi.org/10.3310/hta22090>
 148. Buda M, Wildman-Tobriner B, Hoang JK, et al (2019) Management of Thyroid Nodules Seen on US Images: Deep Learning May Match Performance of Radiologists. *Radiology* 292:695–701. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181343>
 149. Kong X, Gong S, Su L, et al (2018) Automatic Detection of Acromegaly From Facial Photographs Using Machine Learning Methods. *EBioMedicine* 27:94–102. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.015>
 150. Perakakis N, Polyzos SA, Yazdani A, et al (2019) Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis with the use of omics and supervised learning: A proof of concept study. *Metabolism* 101:154005. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154005>
 151. Fan Y, Li Y, Li Y, et al (2020) Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transsphenoidal surgery among patients with acromegaly. *Endocrine* 67:412–422. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02121-6>

152. Zaborek N, Cheng A, Imbus J, et al (2019) The Optimal Levothyroxine Dosing Scheme After Thyroidectomy: A Comprehensive Comparison and Evaluation. *Surgery* 165:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.097>
153. Sajal MSR, Ehsan MT, Vaidyanathan R, et al (2020) Telemonitoring Parkinson's disease using machine learning by combining tremor and voice analysis. *Brain Informatics* 7:1–11. <https://doi.org/10.1186/s40708-020-00113-1>
154. Tougui I, Jilbab A, Mhamdi J El (2022) Machine Learning Smart System for Parkinson Disease Classification Using the Voice as a Biomarker. *Healthc Inform Res* 28:210–221. <https://doi.org/10.4258/hir.2022.28.3.210>
155. Lahmiri S, Dawson DA, Shmuel A (2018) Performance of machine learning methods in diagnosing Parkinson's disease based on dysphonia measures. *Biomed Eng Lett* 8:29–39. <https://doi.org/10.1007/s13534-017-0051-2>
156. Karapinar Senturk Z (2020) Early diagnosis of Parkinson's disease using machine learning algorithms. *Med Hypotheses* 138:109603. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109603>
157. Karabayir I, Goldman SM, Pappu S, Akbilgic O (2020) Gradient boosting for Parkinson's disease diagnosis from voice recordings. *BMC Med Inform Decis Mak* 20:. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01250-7>
158. Tracy JM, Özkanca Y, Atkins DC, Hosseini Ghomi R (2020) Investigating voice as a biomarker: Deep phenotyping methods for early detection of Parkinson's disease. *J Biomed Inform* 104:103362. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103362>
159. Shin D, Cho WI, Park CHK, et al (2021) Detection of Minor and Major Depression through Voice as a Biomarker Using Machine Learning. *J Clin Med* 10:. <https://doi.org/10.3390/jcm10143046>
160. Punithavathi R, Sharmila M, Avudaiappan T, et al (2022) Empirical Investigation for Predicting Depression from Different Machine Learning Based Voice Recognition Techniques. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2022:.. <https://doi.org/10.1155/2022/6395860>
161. Di Y, Wang J, Li W, Zhu T (2021) Using i-vectors from voice features to identify major depressive disorder. *J Affect Disord* 288:161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.004>
162. Parola A, Gabbatore I, Berardinelli L, et al (2021) Multimodal assessment of communicative-pragmatic features in schizophrenia: a machine learning approach. *NPJ Schizophr* 7:28. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00153-4>
163. Xue C, Karjadi C, Paschalidis IC, et al (2021) Detection of dementia on voice recordings using deep learning: a Framingham Heart Study. *Alzheimer's Res Ther* 13:1–15. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00888-3>
164. Shimoda A, Li Y, Hayashi H, Kondo N (2021) Dementia risks identified by vocal features via telephone conversations: A novel machine learning prediction model. *PLoS One* 16:. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253988>
165. Rezaii N, Walker E, Wolff P (2019) A machine learning approach to predicting psychosis using semantic density and latent content analysis. *NPJ Schizophr* 5:.. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0077-9>

166. Robotti C, Costantini G, Saggio G, et al (2021) Machine Learning-based Voice Assessment for the Detection of Positive and Recovered COVID-19 Patients. *J Voice* 21:. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.11.004>
167. Pinkas G, Karny Y, Malachi A, et al (2020) SARS-CoV-2 Detection From Voice. *IEEE Open J Eng Med Biol* 1:268–274. <https://doi.org/10.1109/OJEMB.2020.3026468>
168. Costantini G, Cesarini V, Robotti C, et al (2022) Deep learning and machine learning-based voice analysis for the detection of COVID-19: A proposal and comparison of architectures. *Knowledge-Based Syst* 253:. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2022.109539>
169. Rafi S, Gangloff C, Paulhet E, et al (2022) Out-of-Hospital Cardiac Arrest Detection by Machine Learning Based on the Phonetic Characteristics of the Caller's Voice. *Stud Health Technol Inform* 25:445–449. <https://doi.org/10.3233/shti220498>
170. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man
171. Matsuda M, DeFronzo R (1999) Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462–1470
172. Teixeira JP, Oliveira C, Lopes C (2013) Vocal Acoustic Analysis – Jitter, Shimmer and HNR Parameters. *Procedia Technol* 9:1112–1122. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2013.12.124>
173. Snyder D, Garcia-Romero D, Povey D (2015) Time Delay Deep Neural Network - Based Universal Background Models For Speaker Recognition. In: *IEEE Workshop on Automatic Speech Recognition and Understanding (ASRU)*. pp 92–97
174. Verma P, Das PK (2015) i-Vectors in speech processing applications: a survey. *Int J Speech Technol* 18:529–546. <https://doi.org/10.1007/s10772-015-9295-3>
175. Khosravani A, Glackin C, Dugan N, et al (2016) The Intelligent Voice 2016 Speaker Recognition System. [https://doi.org/The Intelligent Voice 2016 Speaker Recognition System](https://doi.org/The%20Intelligent%20Voice%202016%20Speaker%20Recognition%20System)
176. Snyder D, Garcia-Romero D, Povey D, Khudanpur S (2017) Deep Neural Network Embeddings for Text-Independent Speaker Verification. In: *Interspeech 2017*. pp 999–1003
177. Snyder D, Garcia-Romero D, Sell G, et al (2018) X-vectors: Robust DNN Embeddings For Speaker Recognition. In: *2018 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. pp 5329–5333
178. Gugatschka M, Lichtenwagner S, Schwetz V, et al (2013) Subjective and objective vocal parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Voice* 27:98–100. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.07.007>
179. Aydin K, Akbulut S, Demir MG, et al (2016) Voice characteristics associated with polycystic ovary syndrome. *Laryngoscope* 126:2067–2072.

- <https://doi.org/10.1002/lary.25818>
180. Hannoun A, Zreik T, Husseini ST, et al (2011) Vocal changes in patients with polycystic ovary syndrome. *J Voice* 25:501–504. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.12.005>
 181. Arruda P, Diniz da Rosa MR, Almeida LNA, et al (2019) Vocal Acoustic and Auditory-Perceptual Characteristics During Fluctuations in Estradiol Levels During the Menstrual Cycle: A Longitudinal Study. *J Voice* 33:536–544. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.01.024>
 182. Tatar EC, Sahin M, Demiral D, et al (2016) Normative Values of Voice Analysis Parameters with Respect to Menstrual Cycle in Healthy Adult Turkish Women. *J Voice* 30:322–328. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.04.014>
 183. Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B (1999) Sex hormones and the female voice. *J Voice* 13:424–446. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(99\)80048-4](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(99)80048-4)
 184. de Krom G (1993) A Cepstrum-Based Technique for Determining a Harmonics-to-Noise Ratio in Speech Signals. *J Speech Hear Res* 36:254–266
 185. Ferrand CT (2002) Harmonics-to-noise ratio: An index of vocal aging. *J Voice* 16:480–487. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(02\)00123-6](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(02)00123-6)
 186. Hamdan AL, Nassar J, El-Dahouk I, et al (2012) Vocal characteristics in patients with thyroiditis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* 33:600–603. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.03.008>
 187. Mohammadzadeh A, Heydari E, Azizi F (2011) Speech impairment in primary hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 34:431–433. <https://doi.org/10.1007/bf03346708>
 188. Ersoz Unlu C, Karacayli C, Ocal FCA (2021) Acoustic and perceptual voice parameters in subclinical and overt primary hypothyroidism. *Auris Nasus Larynx*. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.09.003>
 189. Junuzović-Žunić L, Ibrahimagić A, Altumbabić S (2019) Voice characteristics in patients with thyroid disorders. *Eurasian J Med* 51:101–105. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18331>
 190. Birkent H, Karacalioglu O, Merati AL, et al (2008) Prospective study of the impact of thyroid hormone replacement on objective voice parameters. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117:523–527. <https://doi.org/10.1177/000348940811700710>
 191. de Pedro Netto I, Fae A, Vartanian JG, et al (2006) Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. *Head Neck* 28:1106–1114. <https://doi.org/10.1002/hed.20480>
 192. Stojadinovic A, Henry LR, Howard RS, et al (2008) Prospective trial of voice outcomes after thyroidectomy: Evaluation of patient-reported and clinician-determined voice assessments in identifying postthyroidectomy dysphonia. *Surgery* 143:732–742. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.12.004>
 193. Tedla M, Chakrabarti S, Suchankova M, Weickert MO (2016) Voice outcomes after thyroidectomy without superior and recurrent laryngeal nerve injury: VoiSS questionnaire and GRBAS tool assessment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*

- 273:4543–4547. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4163-6>
194. Xue SA, Deliyski D (2001) Effects of aging on selected acoustic voice parameters: Preliminary normative data and educational implications. *Educ Gerontol* 27:159–168. <https://doi.org/10.1080/03601270151075561>
 195. Goy H, Fernandes DN, Pichora-Fuller MK, Van Lieshout P (2013) Normative voice data for younger and older adults. *J Voice* 27:545–555. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.03.002>
 196. Lortie CL, Thibeault M, Guitton MJ, Tremblay P (2015) Effects of age on the amplitude, frequency and perceived quality of voice. *Age (Omaha)* 37:.. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9854-1>
 197. Ulanovsky Y, Frolov A, Kozlova A, Fatkin M (2014) Device for blood glucose level determination
 198. Tschöpe C, Duckhorn F, Wolff M, Saeltzer G (2015) Estimating Blood Sugar from Voice Samples. A Preliminary Study. In: *International Conference on Computational Science and Computational Intelligence*. pp 805–806
 199. Barsties B, Verfaillie R, Roy N, Maryn Y (2013) Do body mass index and fat volume influence vocal quality, phonatory range, and aerodynamics in females? *Codas* 25:310–318. <https://doi.org/10.1590/S2317-17822013000400003>
 200. Rocha de Souza LB, Pereira RM, dos Santos MM, de Almeida Godoy CM (2014) Frequência Fundamental, Tempo Máximo De Fonação E Queixas Vocais Em Mulheres Com Obesidade Mórbida. *ABCD Arq Bras Cir Dig Artig Orig* 27:43–46. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000100011>
 201. Souza LBR de, Santos MM dos (2018) Body mass index and acoustic voice parameters: is there a relationship? *Braz J Otorhinolaryngol* 84:410–415. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.04.003>
 202. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ (2014) Screening tests: A review with examples. *Inhal Toxicol* 26:811–828. <https://doi.org/10.3109/08958378.2014.955932>
 203. Power M, Fell G, Wright M (2013) Principles for high-quality, high-value testing. *Evid Based Med* 18:5–10. <https://doi.org/10.1136/eb-2012-100645>
 204. Ayoub MR, Larrouy-Maestri P, Morsomme D (2019) The Effect of Smoking on the Fundamental Frequency of the Speaking Voice. *J Voice* 33:.. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.04.001>
 205. Byeon H, Cha S (2020) Evaluating the effects of smoking on the voice and subjective voice problems using a meta-analysis approach. *Sci Rep* 10:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61565-3>
 206. Ma Z, Bullen C, Chu JTW, et al (2021) Towards the Objective Speech Assessment of Smoking Status based on Voice Features: A Review of the Literature. *J Voice* 20:30461–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.12.014>

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych PCOS

Tabela 2. Podział choroby Hashimoto

Tabela 3. Przykłady algorytmów uczenia maszynowego w endokrynologii

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna i hormonalna grupy PCOS i grupy kontrolnej

Tabela 5. Parametry metaboliczne w grupie PCOS i grupie kontrolnej

Tabela 6. Porównanie cech akustycznych w grupie PCOS i grupie kontrolnej

Tabela 7. Związek PCOS z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo

Tabela 8. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo w grupie PCOS

Tabela 9. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_mfcc_sd[16]

Tabela 10. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd

Tabela 11. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd

Tabela 12. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną audSpec_Rfilt_sd [11]

Tabela 13. Związek PCOS z wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną audSpec_Rfilt_sd [12]

Tabela 14. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla PCOS

Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i hormonalna grupy PCOS-HA i grupy kontrolnej

Tabela 16. Parametry metaboliczne grupy PCOS-HA i grupy kontrolnej

Tabela 17. Porównanie cech akustycznych w grupie PCOS-HA i grupie kontrolnej

Tabela 18. Związek PCOS-HA z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo

Tabela 19. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo w grupie PCOS-HA

Tabela 20. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_mfcc_sd[16]

Tabela 21. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną mfcc_sdd[3]

Tabela 22. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd

Tabela 23. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd

Tabela 24. Związek PCOS-HA z wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd

Tabela 25. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla PCOS-HA

Tabela 26. Charakterystyka kliniczna, hormonalna i metaboliczna ChH i grupy kontrolnej

Tabela 27. Porównanie cech akustycznych w grupie ChH i grupie kontrolnej

Tabela 28. Związek ChH z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH

Tabela 29. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH w grupie pacjentek z ChH

Tabela 30. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_psySharpness_sd

Tabela 31. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralFlatness_sd

Tabela 32. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_s[20]

Tabela 33. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_sd[20]

SPIS TABEL

Tabela 34. Związek ChH z wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_sd[21]

Tabela 35. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla ChH

Tabela 36. Charakterystyka kliniczna, hormonalna i metaboliczna ChH w stadium hipotyreozy i grupy kontrolnej

Tabela 37. Porównanie cech akustycznych w grupie ChH w stadium hipotyreozy i grupie kontrolnej

Tabela 38. Związek ChH w stadium hipotyreozy z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego

Tabela 39. Związek wybranych cech akustycznych z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego w grupie pacjentek z ChH w stadium hipotyreozy

Tabela 40. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną pcm_zcr_sd

Tabela 41. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną voiceProb_s

Tabela 42. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną F0_s

Tabela 43. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_spectralRollOff90_s

Tabela 44. Związek ChH w stadium hipotyreozy z wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz cechą akustyczną pcm_fftMag_melspec_sdd[16]

Tabela 45. Metryki sukcesu najlepszego klasyfikatora dla ChH w stadium hipotyreozy

9. SPIS RYCIN

Ryc. 1. Budowa narządu głosu

Ryc. 2. Fenotypy PCOS według kryteriów Rotterdamskich.

Ryc. 3. Synteza wolnych hormonów tarczycy

Ryc. 4. Etapy analizy akustycznej prowadzące do opracowania klasyfikatora

Ryc. 5. Etapy analizy akustycznej prowadzące do opracowania klasyfikatora

Ryc. 6. Przykład transkrypcji fragmentu nagrania

Ryc. 7. Podział nagrania na ramki

Ryc. 8. Odczyt ramki przy użyciu okien czasowych Gaussa i Hamminga

Ryc. 9. Wieloetapowe przetwarzanie próbek nagrań

Ryc. 10. Uśrednienie zestawu cech z trzech sąsiednich ramek

Ryc. 11. Uśrednienie zestawu cech z trzech sąsiednich ramek

Ryc. 12. Dopasowanie ramek do miejsc występowania fonemu /a/

Ryc. 13. Sposoby agregacji ramek

Ryc. 14. Rodzaje głosowań podczas agregacji predykcji: a) głosowanie twarde „hard voting”; b) głosowanie miękkie „soft voting”

Ryc. 15. Podział cech akustycznych na zbiór treningowy i zbiór testowy

Ryc. 16. Wyłączenie z analiz zbioru testowego

Ryc. 17. Kolejne etapy walidacji krzyżowej

Ryc. 18. Ocena jakości finalnego klasyfikatora na zbiorze testowym

Ryc. 19. Związek PCOS z poziomem wybranych cech akustycznych: a) PCOS vs. pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; b) PCOS vs. pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd; c) PCOS vs. pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd; d) PCOS vs. audSpec_Rfilt_sd[11]; e) PCOS vs. audSpec_Rfilt_sd [12]

Ryc. 20. Związek PCOS z parametrami klinicznymi: wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo

Ryc. 21. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek PCOS z: a) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo; b) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; c) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_spectralRollOff75_sdd; d) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd; e) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą audSpec_Rfilt_sd [11]; f) wiekiem, FAI, stężeniem glukozy na czczo oraz cechą audSpec_Rfilt_sd [12]

Ryc. 22. Związek PCOS-HA z poziomem wybranych cech akustycznych: a) PCOS-HA vs. pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; b) PCOS-HA vs. mfcc_sdd[3]; c) PCOS-HA vs. pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd; d) PCOS-HA vs. pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd; e) PCOS-HA vs. pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd

Ryc. 23. Związek PCOS-HA z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo

Ryc. 24. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek PCOS-HA z: a) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo; b) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_mfcc_sd[16]; c) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz mfcc_sdd[3]; d) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd; e) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd; f) wiekiem, BMI, stężeniem glukozy na czczo oraz pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd

Ryc. 25. Związek ChH z poziomem wybranych cech akustycznych: a) ChH vs. pcm_fftMag_psySharpness_sd; b) ChH vs. pcm_fftMag_spectralFlatness_sd; c) ChH vs. pcm_fftMag_melspec_s[20]; d) ChH vs. pcm_fftMag_melspec_sd[20]; e) ChH vs. pcm_fftMag_melspec_sd[21]

Ryc. 26. Związek ChH z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem TSH

Ryc. 27. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek ChH z: a) wiekiem, BMI, stężeniem TSH; b) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_psySharpness_sd; c) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_spectralFlatness_sd; d) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_s[20]; e) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_sd[20]; f) wiekiem, BMI, stężeniem TSH oraz pcm_fftMag_melspec_sd[21]

Ryc. 28. Związek ChH w stadium hipotyreozy z poziomem wybranych cech akustycznych: a) ChH w stadium hipotyreozy vs. pcm_zcr_sd; b) ChH w stadium hipotyreozy vs. voiceProb_s; c) ChH w stadium hipotyreozy vs. F0_s; d) ChH w stadium hipotyreozy vs. pcm_fftMag_spectralRollOff90_s; e) ChH w stadium hipotyreozy vs. pcm_fftMag_melspec_sdd[16]

Ryc. 29. Związek ChH w stadium hipotyreozy z parametrami klinicznymi: wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego

Ryc. 30. Porównanie modeli regresji logistycznej prezentujących związek ChH w stadium hipotyreozy z: a) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego; b) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_zcr_sd; c) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz voiceProb_s; d) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz F0_s; e) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_fftMag_spectralRollOff90_s; f) wiekiem, BMI, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz pcm_fftMag_melspec_sdd[16]

10. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Protokół nagrania głosu uczestnika badania

Część 1

A dzieci szły, trzymając się za ręce i rozmawiając o tym, co kochały. Dokoła nich budziła się ze snu przyroda, na niebie jaśniało słońce, na łąkach pachniały kwiaty, na polach kołysały się zielone fale zboża, las szumiał, świergotały ptaki.

Tak zbliżyły się do wielkiego miasta. Dzwony odezwały się z wieży kościelnej i dzieci poznały ten dobrze znany głos. I poznały ulice, domy, sklepy, bramy. Ściskając się za ręce, biegły do swego domu, po znanych schodach, na znane poddasze, do izdebki, gdzie upłynęło im dzieciństwo.

Nic się tu nie zmieniło: sprzęty stały na swoim miejscu, na zegarze posuwały się wskazówki,

a wahadło biegło w tę i ową stronę, powtarzając tym samym jednostajnym głosem: tik-tak!

Część 2

Proszę odczytać zdania

1. Dzień dobry.
2. Nie, dziękuję.
3. Nie wiem.
4. Dlaczego nie?
5. Bardzo się cieszę.
6. Myślę, że tak.
7. Muszę kończyć.
8. Zaraz wracam.
9. Tak, zgadza się.
10. Co u ciebie?
11. Czekam na odpowiedź.
12. Mam jeszcze jedno pytanie.
13. Dziękuję, rozumiem.
14. Miłego dnia!
15. Do widzenia.

Część 3**Przykładowe pytania pomagające prowadzić dialog:**

Jakim środkiem transportu pan(i) do nas przyjechał(a)?

Autobus:

Jak dużo ludzi było w autobusie?

Co pan(i) sądzi o punktualności komunikacji miejskiej?

Ile kosztował bilet?

Jak długo pan(i) jechał(a)?

Samochód:

Gdzie pan(i) zaparkował(a)?

Jak długo pan(i) szukał(a) miejsca parkingowego?

Czy były korki?

Pieszko:

Jak długo pan(i) szła/szedł?

Co pan(i) widział(a) po drodze, kogo mijał(a)?

Co sądzi pan(i) o dzisiejszej pogodzie?

Co pan(i) odczuwa w związku ze zmianami klimatu?

Co zazwyczaj ogląda pan(i) w telewizji?

Jakich informacji pan(i) szuka w internecie?

Czy lubi pan(i) zwierzęta domowe?

Czym zajmuje się pan(i) w wolnym czasie?

Gdzie najczęściej robi pan(i) zakupy?

Jak daleko ma pan(i) do sklepu spożywczego od miejsca zamieszkania?

Jaki napój preferuje pan(i) na śniadanie?

Jakie potrawy lubi pan(i) jeść?

Dlaczego zdecydował(a) się pan(i) na dzisiejsze badania?

O czym chciał(a)by pan(i) za chwilę opowiedzieć? (Część 4)

Załącznik 2. Wykaz cech akustycznych wyekstrahowanych na podstawie fonemu /a/

Wykaz cech akustycznych wyekstrahowanych na podstawie fonemu /a/
orig_avec_2013_audspec_lengthL1norm_sma
orig_avec_2013_pcm_zcr_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_fband250_650_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralFlux_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralEntropy_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralVariance_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralSkewness_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralKurtosis_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_psySharpness_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralHarmonicity_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralFlatness_sma
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_1
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_2
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_3
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_4
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_5
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_6
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_7
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_8
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_9
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_10
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_11
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_12
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_13
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_14
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_15
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_16
orig_avec_2013_F0final_sma
orig_avec_2013_voicingFinalUnclipped_sma
orig_avec_2013_jitterLocal_sma
orig_avec_2013_jitterDDP_sma
orig_avec_2013_shimmerLocal_sma
orig_avec_2013_logHNR_sma

orig_avec_2013_audspec_lengthL1norm_sma_de
orig_avec_2013_pcm_zcr_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_fband250_650_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralFlux_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralEntropy_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralVariance_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralSkewness_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralKurtosis_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_psySharpness_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralHarmonicity_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_spectralFlatness_sma_de
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_1
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_2
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_3
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_4
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_5
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_6
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_7
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_8
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_9
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_10
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_11
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_12
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_13
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_14
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_15
orig_avec_2013_pcm_fftMag_mfcc_sma_de_16
orig_avec_2013_F0final_sma_de
orig_avec_2013_voicingFinalUnclipped_sma_de
orig_avec_2013_jitterLocal_sma_de
orig_avec_2013_jitterDDP_sma_de
orig_avec_2013_shimmerLocal_sma_de
orig_avec_2013_logHNR_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_LOGenergy_sma
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_0
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_1
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_2
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_3
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_4
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_5

ZALĄCZNIKI

orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_6
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_7
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_8
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_9
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_10
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_11
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_0
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_1
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_2
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_3
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_4
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_5
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_6
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_7
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_8
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_9
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_10
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_11
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_13
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_14
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_15
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_16
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_17
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_18
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_19
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_20
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_21
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_22
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_23
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_24
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_25
orig_emo_large_standalone_pcm_zcr_sma
orig_emo_large_standalone_voiceProb_sma
orig_emo_large_standalone_F0_sma
orig_emo_large_standalone_F0env_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_250_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_650_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband250_650_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma

orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralFlux_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralCentroid_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMaxPos_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMinPos_sma
orig_emo_large_standalone_pcm_LOGenergy_sma_de
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_0
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_1
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_2
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_3
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_4
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_5
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_6
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_7
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_8
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_9
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_10
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_11
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_0
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_1
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_2
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_3
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_4
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_5
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_6
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_7
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_8
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_9
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_10
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_11
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_13
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_14
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_15
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_16
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_17
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_18
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_19
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_20
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_21
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_22
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_23
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_24
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_25
orig_emo_large_standalone_pcm_zcr_sma_de

ZALĄCZNIKI

orig_emo_large_standalone_voiceProb_sma_de
orig_emo_large_standalone_F0_sma_de
orig_emo_large_standalone_F0env_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_250_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_650_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband250_650_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralFlux_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralCentroid_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMaxPos_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMinPos_sma_de
orig_emo_large_standalone_pcm_LOGenergy_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_0
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_1
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_2
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_3
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_4
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_5
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_6
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_7
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_8
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_9
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_10
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_11
orig_emo_large_standalone_mfcc_sma_de_de_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_0
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_1
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_2
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_3
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_4
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_5
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_6
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_7
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_8
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_9
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_10
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_11
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_12
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_13
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_14
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_15

orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_16
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_17
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_18
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_19
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_20
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_21
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_22
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_23
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_24
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_melspec_sma_de_de_25
orig_emo_large_standalone_pcm_zcr_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_voiceProb_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_F0_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_F0env_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_250_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband0_650_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband250_650_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralFlux_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralCentroid_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMaxPos_sma_de_de
orig_emo_large_standalone_pcm_fftMag_spectralMinPos_sma_de_de
orig_IS13_ComParE_F0final_sma
orig_IS13_ComParE_voicingFinalUnclipped_sma
orig_IS13_ComParE_jitterLocal_sma
orig_IS13_ComParE_jitterDDP_sma
orig_IS13_ComParE_shimmerLocal_sma
orig_IS13_ComParE_logHNR_sma
orig_IS13_ComParE_audspec_lengthL1norm_sma
orig_IS13_ComParE_audspecRasta_lengthL1norm_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_RMSenergy_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_zcr_sma
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_0
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_1
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_2
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_3
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_4
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_5
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_6
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_7
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_8

ZALĄCZNIKI

orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_9
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_10
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_11
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_12
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_13
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_14
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_15
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_16
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_17
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_18
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_19
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_20
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_21
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_22
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_23
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_24
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_25
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_fband250_650_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralFlux_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralCentroid_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralEntropy_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralVariance_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralSkewness_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralKurtosis_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralSlope_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_psySharpness_sma
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralHarmonicity_sma
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_1
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_2
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_3
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_4
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_5
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_6
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_7
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_8
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_9
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_10
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_11
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_12
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_13

orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_14
orig_IS13_ComParE_F0final_sma_de
orig_IS13_ComParE_voicingFinalUnclipped_sma_de
orig_IS13_ComParE_jitterLocal_sma_de
orig_IS13_ComParE_jitterDDP_sma_de
orig_IS13_ComParE_shimmerLocal_sma_de
orig_IS13_ComParE_logHNR_sma_de
orig_IS13_ComParE_audspec_lengthL1norm_sma_de
orig_IS13_ComParE_audspecRasta_lengthL1norm_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_RMSenergy_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_zcr_sma_de
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_0
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_1
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_2
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_3
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_4
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_5
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_6
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_7
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_8
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_9
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_10
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_11
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_12
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_13
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_14
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_15
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_16
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_17
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_18
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_19
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_20
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_21
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_22
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_23
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_24
orig_IS13_ComParE_audSpec_Rfilt_sma_de_25
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_fband250_650_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_fband1000_4000_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff25_0_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff50_0_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff75_0_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralRollOff90_0_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralFlux_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralCentroid_sma_de

ZALĄCZNIKI

orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralEntropy_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralVariance_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralSkewness_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralKurtosis_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralSlope_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_psySharpness_sma_de
orig_IS13_ComParE_pcm_fftMag_spectralHarmonicity_sma_de
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_1
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_2
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_3
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_4
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_5
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_6
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_7
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_8
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_9
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_10
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_11
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_12
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_13
orig_IS13_ComParE_mfcc_sma_de_14
orig_eGeMAPSv01a_Loudness_sma3
orig_eGeMAPSv01a_alphaRatio_sma3
orig_eGeMAPSv01a_hammarbergIndex_sma3
orig_eGeMAPSv01a_slope0_500_sma3
orig_eGeMAPSv01a_slope500_1500_sma3
orig_eGeMAPSv01a_spectralFlux_sma3
orig_eGeMAPSv01a_mfcc1_sma3
orig_eGeMAPSv01a_mfcc2_sma3
orig_eGeMAPSv01a_mfcc3_sma3
orig_eGeMAPSv01a_mfcc4_sma3

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

WSTĘP: Mowa stanowi podstawowy sposób wyrażania ludzkich myśli. W ostatnich latach coraz więcej badań dotyczy wpływu układu endokrynnego na proces powstawania głosu. Z danych z piśmiennictwa wynika, iż w fałdach głosowych występują receptory dla androgenów, estrogenów, progesteronu oraz hormonów obwodowych tarczycy. Do najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych prowadzących do nieprawidłowości w stężeniu wymienionych hormonów zaliczamy, odpowiednio, zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) oraz przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy, czyli chorobę Hashimoto (ChH).

PCOS stanowi najczęstszą endokrynopatię u kobiet w wieku rozrodczym. Aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne PCOS obejmują zaburzenia owulacji pod postacią oligo-/amenorrhoea, hiperandrogenizm stwierdzony klinicznie lub biochemicznie oraz morfologię policystycznych jajników w obrazie USG. Pojedyncze opracowania naukowe opisują obecność możliwych zmian w głosie, szczególnie pogłębienia jego brzmienia, wśród kobiet z PCOS. Jako możliwy patomechanizm wskazuje się hipertrofię mięśni krtani, będącą wynikiem podwyższonego stężenia androgenów.

ChH definiowana jest jako przewlekły stan zapalny gruczołu tarczowego o etiologii autoimmunologicznej z towarzyszącą destrukcją pęcherzyków tarczycy. Kryteria diagnostyczne ChH obejmują podwyższone miano przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i/lub przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), współistniejące z obniżoną echogenicznością tarczycy w USG. Najczęściej zgłaszane objawy jawnej niedoczynności tarczycy to uczucie zmęczenia, zimna oraz przyrost masy ciała. Innym obserwowanym objawem mogą być zmiany brzmienia głosu, często pod postacią chrypki. Jako możliwy mechanizm rozważa się obrzęk fałdów głosowych w wyniku akumulacji mukopolisacharydów w ich blaszce właściwej, obrzęk i męczliwość mięśni krtani lub bezpośredni ucisk na krtani przez wole.

Towarzyszące licznym chorobom zmiany w głosie stały się w ostatnim czasie przedmiotem zainteresowania naukowców jako potencjalne metody diagnostyczne przy zastosowaniu technik uczenia maszynowego (machine learning, ML). ML stanowi gałąź sztucznej inteligencji skoncentrowaną na algorytmach, które, dzięki wielokrotnej analizie danych, automatycznie i stopniowo poprawiają swoją dokładność.

CEL PRACY: Celem przeprowadzonego badania była analiza głosu pacjentek z PCOS i ChH z wyszczególnieniem postaci - PCOS z laboratoryjnym hiperandrogenizmem (PCOS-HA) oraz ChH w stadium hipotyreozy. Analiza obejmowała ocenę użyteczności wybranych cech akustycznych w predykcji wybranych endokrynopatii, a także opracowanie czterech klasyfikatorów szacujących prawdopodobieństwo, z jakim analiza głosu danej kobiety wskazuje na jej przynależność do grupy, odpowiednio, PCOS, PCOS-HA, ChH lub ChH w stadium hipotyreozy.

MATERIAŁ I METODY: W części badania poświęconej analizie głosu w PCOS, do grupy badawczej włączono 39 pacjentek z PCOS rozpoznanym na podstawie kryteriów Rotterdamskich; do grupy kontrolnej zakwalifikowano 56 zdrowych kobiet. Do podgrupy PCOS-HA, wyodrębnionej z grupy PCOS, zakwalifikowano 17 chorych; do grupy kontrolnej włączono 49 zdrowych kobiet. W części badania poświęconej analizie głosu w ChH, do grupy badawczej włączono 106 pacjentek z ChH, spośród których 14 chorych spełniało kryterium hipotyreozy. Do grupy kontrolnej, identycznej zarówno dla podgrupy ChH jak i ChH w stadium hipotyreozy, zakwalifikowano 186 zdrowych kobiet. U wszystkich uczestniczek badania przeprowadzono pomiary antropometryczne, test doustnego obciążenia glukozą, oznaczenie stężenia lipidów oraz oznaczenia stężeń hormonów. U kobiet z PCOS i PCOS-HA oraz odpowiadających im grup kontrolnych oznaczono stężenie hormonów płciowych, natomiast w grupach z ChH i ChH w stadium hipotyreozy oraz odpowiadającej im grupy kontrolnej oznaczono stężenia TSH, fT3, fT4 oraz miano przeciwciał przeciwarczycowych. Pacjentki z PCOS oraz PCOS-HA miały wykonane transwaginalne USG, kobietom z ChH i ChH w stadium hipotyreozy wykonano USG tarczycy. U wszystkich uczestniczek badania przeprowadzono nagranie głosu, składające się z czytania wystandaryzowanego tekstu, rozmowy z ankietą oraz swobodnej wypowiedzi na dowolny temat. Nagranie poddano następnie analizie akustycznej przy użyciu technik ML.

WYNIKI: Analiza akustyczna wykazała obecność różnic w zakresie kilkudziesięciu cech akustycznych pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami, a odpowiadającymi im grupami kontrolnymi. W grupie PCOS stwierdzono, iż cechy akustyczne

pcm_fftMag_mfcc_sd[16] oraz *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* wykazywały związek z rozpoznaniem PCOS niezależnie od wieku, FAI oraz stężenia glukozy na czczo. Klasyfikator szacujący prawdopodobieństwo, z jakim nagrywana kobieta należy do grupy PCOS odznaczał się dokładnością na poziomie 74,4%, czułością 57,1% oraz swoistością 91,7%. W podgrupie PCOS-HA wykazano, iż cechy akustyczne *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]*, *mfcc_sdd[3]*, *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*, *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd*, *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* wykazywały związek z rozpoznaniem PCOS-HA niezależnie od wieku, BMI oraz stężenia glukozy na czczo. Klasyfikator szacujący prawdopodobieństwo, z jakim nagrywana kobieta należy do grupy PCOS-HA odznaczał się dokładnością na poziomie 85%, czułością 100% oraz swoistością 70%. W grupie ChH wykazano, iż cechy akustyczne *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*, *pcm_fftMag_melspec_s[20]*, *pcm_fftMag_melspec_sd[20]* oraz *pcm_fftMag_melspec_sd[21]* wykazywały związek z rozpoznaniem ChH niezależnie od wieku, BMI oraz stężenia TSH. Klasyfikator szacujący prawdopodobieństwo, z jakim nagrywana kobieta należy do grupy ChH odznaczał się dokładnością na poziomie 58,9%, czułością 42,9% oraz swoistością 75%. W podgrupie ChH w stadium hipotyreozy wykazano, iż cechy akustyczne *voiceProb_s*, *F0_s*, *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s* oraz *pcm_fftMag_melspec_sdd[16]* wykazywały związek z rozpoznaniem ChH w stadium hipotyreozy niezależnie od wieku, BMI oraz stężenia cholesterolu całkowitego. Klasyfikator szacujący prawdopodobieństwo, z jakim nagrywana kobieta należy do grupy ChH w stadium hipotyreozy odznaczał się dokładnością na poziomie 66,7%, czułością 66,7% oraz swoistością 66,7%.

WNIOSKI: PCOS oraz PCOS-HA wykazują wpływ na zmiany głosu, podczas gdy ChH w stadium hipotyreozy wykazuje prawdopodobny wpływ na zmiany w głosie. Klasyfikator przewidujący rozpoznanie PCOS-HA w oparciu o analizę głosu spełnia warunki użytecznego testu screeningowego. 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.

12. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION: Speech represents the fundamental medium of human thoughts expression. An increasing number of scientific research studies analyzing the influence of the endocrine system on voice formation have been published over the last years. Several investigations proved the occurrence of receptors for androgens, estrogens, progesterone, as well as free thyroid hormones in vocal folds. The most common endocrine disorders causing alterations in the concentrations of the aforementioned hormones include polycystic ovary syndrome (PCOS) and chronic lymphocytic thyroiditis, also known as Hashimoto disease (HD), respectively.

PCOS is the most common hormonal disorder in women in reproductive age. The diagnostic criteria for this endocrinopathy include ovulation dysregulation manifested by oligo/amenorrhoea, clinical or laboratory hyperandrogenism, as well as polycystic ovarian morphology on ultrasonography. Several scientific reports indicate possible voice changes, especially deepening of its timbre, which can accompany women with PCOS. The potential mechanism of reported vocal changes is considered as a laryngeal muscles hypertrophy stemming from the increased androgens concentrations.

HD is defined as the continuous autoinflammatory state of the thyroid gland, coexisting with the damage of the thyroid follicles. Diagnostic criteria for HD include an increased titer of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and/or anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies, concomitant with thyroid hypoechogenicity on ultrasonography. The most common manifestations of overt hypothyroidism include chronic fatigue, cold intolerance and weight gain. Other symptoms are vocal changes, often recognizable as hoarseness. This change in voice can stem from the mucopolysaccharides accumulation in focal folds lamina propria resulting in their oedema, laryngeal muscles oedema and weakness, as well as direct pressure on the larynx by the goiter.

Over the last few years, vocal changes accompanying many other disorders have become the field of interest for many scientists working with machine learning (ML). ML is an algorithm-centered branch of artificial intelligence. Performing multiple analyses, the algorithms automatically and gradually self-increase their accuracy in predicting data.

AIM: The aim of this work was voice analysis in patients with PCOS and HD, as well as their subgroups - PCOS with laboratory hyperandrogenism (PCOS-HA) and HD with overt hypothyroidism. The analysis of voice samples comprised evaluation of the chosen acoustic features in terms of their ability to predict selected endocrinopathies, as well as training four classifiers evaluating the probability of a given voice sample's owner belonging to PCOS, PCOS-HA, HD or HD with overt hypothyroidism patient group.

MATERIALS AND METHODS: In the part of voice analysis in PCOS, the study group comprised 39 patients with PCOS diagnosed with the Rotterdam criteria. The control group consisted of 56 healthy women. The PCOS-HA subgroup, which was selected from the PCOS group, comprised 17 patients and 49 healthy women as a control group. In the part of voice analysis in HD, the study group comprised 106 patients with HD. 14 of them fulfilled the criteria for overt hypothyroidism. In the control group, identical both for patient groups with HD and HD with overt hypothyroidism, 186 healthy women were included. All participants underwent anthropometric measurements, oral glucose tolerance test, as well as lipids concentrations and hormonal assessment.

For women with PCOS and PCOS-HA, as well as for those in matched control groups, the hormonal measurements involved the assessment of the sex hormones. For women with HD, HD with overt hypothyroidism and those in matched control groups, the levels of TSH, FT3, FT4, as well as the titer of the antithyroid antibodies were measured. Moreover, the patients belonging to the PCOS and PCOS-HA groups underwent transvaginal ovarian ultrasonography, while women with HD and HD with overt hypothyroidism underwent thyroid gland ultrasonography. All participants provided voice recordings, which included the reading of the standardized text, a short talk with the interviewer and a speech about a discretionary topic. Afterwards, the recording was submitted for analysis by ML.

RESULTS: The acoustic analysis revealed the differences between all study groups and their healthy counterparts in terms of several dozen of acoustic features. In PCOS group, the acoustic features *pcm_fftMag_mfcc_sd[16]* and *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* were associated with the diagnosis of PCOS independently of age, FAI and fasting glucose concentration. The classifier evaluating the probability that the voice analysis of the recorded woman indicates her belongingness to the group of PCOS was distinguished

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

by the balanced accuracy equal to 74.4%, the sensitivity of 57.1% and the specificity of 91.7%. In PCOS-HA subgroup, the acoustic features *pcm_fftMag_mfcc_sd*[16], *mfcc_sdd*[3], *pcm_fftMag_spectralRollOff25_sdd*, *pcm_fftMag_spectralRollOff50_sdd* and *pcm_fftMag_spectralCentroid_sdd* were associated with the diagnosis of PCOS-HA independently of age, BMI and fasting glucose concentration. The classifier evaluating the probability that the recorded woman belongs to the PCOS-HA group was distinguished by the balanced accuracy equal to 85%, the sensitivity of 100% and the specificity of 70%. In HD group, the acoustic features *pcm_fftMag_spectralFlatness_sd*, *pcm_fftMag_melspec_s*[20], *pcm_fftMag_melspec_sd* [20] and *pcm_fftMag_melspec_sd* [21] were associated with the diagnosis of HD independently of age, BMI and TSH concentration. The classifier evaluating the probability that the recorded woman belongs to the HD group was distinguished by the balanced accuracy equal to 58.9%, the sensitivity of 42.9% and the specificity of 75%. In the subgroup of HD with overt hypothyroidism, the acoustic features *voiceProb_s*, *F0_s*, *pcm_fftMag_spectralRollOff90_s* and *pcm_fftMag_melspec_sdd* [16] were associated with the diagnosis of HD with hypothyroidism, independently of age, BMI and total cholesterol concentration. The classifier evaluating the probability that the recorded woman belongs to the HD with overt hypothyroidism group was distinguished by the balanced accuracy equal to 66.7%, the sensitivity of 66.7% and the specificity of 66.7%.

CONCLUSIONS: PCOS and PCOS-HA have an influence on vocal changes, while HD with overt hypothyroidism has a possible influence on the patient's voice. The classifier predicting the probability of the diagnosis of PCOS-HA, basing on voice analysis, fulfils the criteria of a useful screening test. The classifiers predicting the probability of the diagnosis of PCOS, HD, as well as HD with overt hypothyroidism, basing on the voice analysis, do not fulfil the criteria of a useful screening test in case of lack of additional information about the recorded patient.