

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

MODELE NEURONALE ARTIFICIALE ÎN REZULTATUL
FUNCȚIONAL AL TIMPANOPLASTILOR
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. CODRUȚ SARAFOLEANU

Student-doctorand

OANA ALEXANDRA STELEA

(căs. SANDU)

2019

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate

Lista cu abrevieri

Introducere

I. Partea generală	1
1. Anatomia și fiziologia urechii medii.....	2
1.1. Embriologia urechii medii.....	2
1.2. Anatomia urechii medii	3
1.3. Căsuța timpanică	5
1.4. Anatomia membranei timpanice	6
1.5. Lanțul osicular	8
1.6. Mușchii urechii medii	8
1.7. Vascularizația urechii medii	9
1.8. Rolul timpanului în funcția auditivă.....	9
2. Otita medie cronică și perforațiile timpanice	12
2.1. Tratamentul chirurgical în otita medie cronică	15
2.2. Tipuri de grefe utilizate pentru timpanoplastie	18
2.3. Recomandări posttimpanoplastie	19
2.4. Complicații postchirurgicale.....	19
2.5. Factori de predicție în rezultatul funcțional al timpanoplastiilor.....	20
2.6. Noutăți în timpanoplastie.....	21
3. Rețele neuronale artificiale în medicină	24
3.1. Scurt istoric al rețelelor neuronale artificiale	24
3.2. Creierul uman și rețelele neuronale artificiale	25
3.3. Definiția rețelelor neuronale artificiale	28
3.4. Aplicații ale rețelelor neuronale artificiale în medicină.....	32
II. Contribuții personale.....	37
4. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	38

4.1. Material și metodă	41
4.2. Protocol examinare	42
5. Analiza statistică descriptivă a lotului de pacienți	58
5.1. Rezultate	79
6. Studiul factorilor de risc care pot influența rezultatul funcțional al timpanoplastiilor ..	80
6.1. Introducere	80
6.2. Material și metode	80
6.3. Rezultate	81
6.4. Discuții	86
7. Predicția cu ajutorul rețelelor neuronale artificial a rezultatului funcțional al timpanoplastiilor utilizând un set de date redus	89
7.1. Introducere	89
7.2. Material și metodă (metodologia de simulare, predicție și interpretare).....	89
7.2.1. Simulare, predicție și interpretarea rezultatelor pentru pacienții de sex masculin...92	
7.2.2. Concluzii privind predicția pentru pacienții de sex masculin	101
7.2.3. Simulare, predicție și interpretarea rezultatelor pentru pacienții de sex feminin ..	102
7.2.4. Concluzii privind predicția pentru pacienții de sex feminin	114
7.3. Concluzii	115
8. Performanța rețelelor neuronale artificiale în predicția rezultatului funcțional al timpanoplastiilor	117
8.1. Introducere	117
8.2. Material.....	117
8.3. Rezultate	117
9. Argumente pro și contra implementării modelelor neuronale artificiale (din perspectiva specialității otologice)	133
10. Concluzii și contribuții personale.....	134
11. Bibliografie	137
12. Anexe	

Introducere

Motivația în alegerea acestei teme de cercetare a fost dată de faptul că, în urma unei timpanoplastii de tip I, se pot întâmpla să apară și cazuri de eșec chirurgical. Ne dorim să găsim o metodă, utilizând aplicațiile inteligenței artificiale, care să permită o predicție obiectivă a rezultatului funcțional pentru a veni în ajutorul pacientului și a medicului chirurg otolog.

Otita medie cronică este încă un subiect delicat și enigmatic. Această confuzie ar putea apărea în primul rând din cauza lipsei unui sistem de nomenclatură universală și, în al doilea rând, a multitudinii de proceduri chirurgicale asociate cu această condiție. Cu toate acestea, o definiție clară a otitei medii este orice modificare structurală a mucoasei care implică urechea medie (uneori și afectarea celulelor mastoidine) asociată cu un defect definitiv al membranei timpanice (perforația timpanală). Perforațiile timpanice au implicații sociale care pot afecta calitatea vieții la acești pacienți. Dintre acestea, cele mai importante ar fi pierderea auzului, absenteismul de la locul de muncă/școală până la rezolvarea episoadelor acute, imposibilitatea de a practica sporturi nautice. Prin urmare putem afirma că otita medie cronică și perforațiile membranei timpane reprezintă entități patologice cu impact major asupra vieții sociale a pacienților.

Timpanoplastia tip I este procedura chirurgicală care implică reconstrucția membranei timpanice. Timpanoplastia are rolul de a reface membrane timpanică și, prin urmare, de a îmbunătăți deficitul auditiv, asigurând astfel o ureche uscată și reducând, de asemenea, riscul la infecții ulterioare. Corecția chirurgicală a perforațiilor vechi timpanice (peste 3 luni) poate fi realizată utilizând cele două tehnici: tehnica medială sau tehnica laterală.

Din păcate literatura de specialitate nu asigură faptul că utilizarea unui anumit tip de grefă este superioară celeilalte. Deseori alegerea rămâne la discreția și expertiza chirurgului. În literatura de specialitate, ratele de succes ale timpanoplastiei folosind fascia de mușchi temporal, a cartilajului sau a pericondrului tragal, ating aproximativ 80-90%. [1,2]

Există mulți factori prognostici care pot influența starea auditivă după timpanoplastie. Succesul chirurgical poate fi influențat de mai mulți factori: pragul auditiv preoperator (va fi detectat după audiograma tonală liminară), modificările histologice de la nivelul căsuței urechii

mediei, extensia perforației membranei timpanice și eroziunea lanțului osicular, tehnica chirurgicală, fumatul și, nu în ultimul rând, experiența chirurgului. Unul dintre cele mai importante elemente care trebuie urmărit postoperator după intervenția este acceptarea grefei.

Complexitatea practicii medicale face ca în momentul actual, abordările de analiză statistică clasică să fie insuficiente. Tradițional succesul unei timpanoplastii era măsurat postoperator și acesta se referea strict la integritatea grefei plasate. În acest moment, aplicațiile dezvoltate cu ajutorul inteligenței artificiale, este posibil ca prin utilizarea unor variabile (cum ar fi de exemplu aspectul mucoasei căsuței timpanului) să fie folosite pentru a determina succesul chirurgical.

În ultimile decenii inteligența artificială a dezvoltat aplicații ce apar în toate domeniile (în meteorologie - prin predicția vremii, în economie - în predicția cursului valutar). În medicină, inteligența artificială și-a demonstrat eficacitatea în multe specialități. Cu ajutorul aplicațiilor pot fi dezvoltate modele neurale artificiale ce pot fi utile în susținerea unui diagnostic, întrucât este bine știut faptul că diagnosticul unei patologii implică mai multe date imprecise și anumite niveluri de incertitudine, absolute inerente în practica medicală. De asemenea pot fi utilizate în urmărirea evoluției stării pacienților, în demonstrarea eficacității unui anumit tratament sau a unei anumite tehnici chirurgicale, pot prezice riscul de îmbolnăvire.

Capitolul 4 al tezei doctorale aduce în atenție aplicațiile rețelelor neuronale artificiale. În literatura medicală de specialitate se găsesc o multitudine de exemple ale unor aplicații medicale ce au utilizat cu succes rețele neuronale artificiale (pornind de la motorul de căutare PubMed, au fost identificate un număr de 12178 lucrări care au avut în titlul aplicațiile rețelelor neuronale artificiale în medicină). În continuare doresc să exemplific câteva dintre acestea. Unul din primele studii efectuat în anul 1971 a fost condus de către De Dombal [86]. Studiul a inclus un număr de 472 de pacienți diagnosticați cu durere abdominală acută. Datele pacienților au fost utilizate pentru crearea unei baze de date computerizate. De asemenea, pentru testul observator, s-a cerut ajutorul 6 medici cu experiență, care au examinat datele lotului de pacienți. Rezultatele studiului au arătat că media diagnosticelor realizate de către medici a avut o acuratețe de 79.7%, în comparație cu baza de date computerizată care a realizat o acuratețe a diagnosticelor de 91.1%. Concluzia studiului a fost că atunci când numărul de pacienți este foarte mare, medicii pot fi depășiți de situație și astfel pot să apară erori medicale. O parte din erori ar putea fi evitate dacă în munca zilnică a medicilor ar fi introduse și bazele de date computerizate.

O cercetare condusă de Baxt [87] a dus la realizarea unei rețele neuronale artificiale pentru predicția infarctului miocardic acut. Studiul s-a concentrat pe un număr de 356 de pacienți aflați în secția de Terapie Intensivă. Din lotul de pacienți 120 au fost diagnosticați cu infarct miocardic acut. Rețeaua neuronală artificială creată a obținut o sensibilitate de 92% și o specificitate de 96%.

PARTEA SPECIALĂ

Relevanța științifică și gradul de noutate al tezei este dată de inovația pe care o aduce rețeaua neuronală artificială în realizarea unei predicții obiective asupra rezultatului funcțional al timpanoplastiei. Cercetarea doctorală a implicat teme interdisciplinare ca matematica, medicina experimentală, ingineria. În cadrul literaturii de specialitate și în praxisul curent nu există încă soluții eficiente sută la sută în privința unei predicții a rezultatului funcțional al timpanoplastiilor.

Obiectivele generale ale cercetării noastre vizează:

- crearea unui **protocol terapeutic reproductibil și ușor de aplicat** în tratamentul otitelor medii cronice cu perforații timpanale;
- identificarea **factorilor de risc** ce pot influența rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I;
- realizarea unor **modele de rețele neuronale artificiale**, pentru a predicționa succesul tratamentului chirurgical la pacienții cu perforații timpanale, precum și descrierea modului de procesare a datelor clinice pentru învățarea și interpretarea rețelei neuronale artificiale.

Obiectivele secundare ale cercetării noastre vizează:

- evaluarea gradului de corelație între anumiți factori de risc asociați și rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I;
- analizarea parametrilor audiometrici pentru stabilirea rezultatului funcțional al timpanoplastiei tip I.

Metodologia generală a cercetării. Am realizat un studiu prospectiv pe un lot de 50 pacienți internați și tratați în cadrul Clinicii de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială a Spitalului Clinic „Sfânta Maria”, București. Pacienții au fost selecționați dintre cei care au fost internați cu diagnosticul de Otită medie cronică (incluzând perforații timpanale și hipoacuzii de transmisie) în Clinica de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială a Spitalului Clinic „Sfânta Maria”, București. Toți pacienții incluși în studiu au semnat un formular de consimțământ informat în legătură cu participarea la studiu.

Datele au fost colectate între ianuarie 2015 - mai 2018 și apoi au fost introduse într-un tabel Excel. Într-o primă etapă a cercetării am efectuat o analiză descriptivă cu ajutorul programului SPSS 13 pentru Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Rezultatele obținute au fost redate ca variabile. Apoi au fost realizate corelații pentru tipurile de variabile obținute prin

analiză univariată utilizând testul Student t și testul ANOVA/Kruskall-Wallis. Pentru realizarea de corelații între variabile cu distribuție gaussiană și, respectiv, non-gaussiană, s-a utilizat testul Spearman rho și coeficientul de corelație Kendall tau-b.

Analiza multivariată s-a realizat cu ajutorul regresiei logistice sau regresiei liniare, pentru a afla astfel rolul pe care anumite covariabile (cum ar fi sexul, vârsta, mărimea sau localizarea perforației timpanale) l-ar putea avea asupra variabilelor țintă. S-au considerat ca fiind semnificative statistic ipotezele la care s-a obținut un p mai mic de 0.05.

Ulterior, cercetarea noastră s-a axat pe dezvoltarea unei rețele neuronale artificiale. Prima etapă a dezvoltării rețelei neuronale artificiale a avut ca metodologie aplicată un set redus de date de intrare, una/două intrări în stratul de intrare și ieșiri multiple la stratul de ieșire. Dezvoltarea rețelei neuronale s-a realizat utilizând Softul Visual Gene Developer 1.7 (VGD). Ultima etapă a cercetării s-a axat pe performanța modelelor de rețele neuronale create în predicția rezultatului funcțional al timpanoplastiilor tip I.

Metodologia de construcție a rețelei neuronale a presupus mai multe etape. În prima etapă s-a stabilit setul de date de intrare (prin informațiile provenite de la pacienții incluși în studiul nostru). Apoi s-a ales modul de utilizare a setului de date prin împărțirea în clase a setului de date în configurarea rețelei neuronale artificiale. Următoarea etapă a presupus demultiplicarea seturilor de date care conțin valori în afara domeniului [-1, 1]. Pasul următor a constat în stabilirea setului de date pentru instruire/validare și a celui pentru predicție. Prin simulare s-a determinat arhitectura optimă a rețelei neuronale, astfel încât să se obțină cele mai bune predicții. În penultima etapă s-a efectuat multiplicarea valorilor din seturile de date care au fost supuse demultiplicării cu același coeficient. Ultima etapă a presupus analiza și interpretarea valorilor predicționate.

În **capitolul 5** al tezei doctorale, s-a realizat analiza statistică descriptivă a lotului de pacienți în studiu prin investigarea a numeroși parametrii preoperatori în relație cu rezultatul funcțional obținut postoperator.

Dintre toți parametrii studiați, următorii au fost semnificativi din punct de vedere statistic: referitor la tipurile de hipoacuzie ale pacienților putem infera că o caracteristică a lotului nostru este că majoritatea pacienților au prezentat hipoacuzie de transmisie formă medie. S-a remarcat faptul că 2/3 dintre pacienți au avut o perforație timpanică localizată la nivelul cadranelor posterioare. Diferențele sunt cu semnificație statistică ($p < 0.01$), caracteristic pentru

lotul nostru de pacienți fiind că localizarea perforației a fost în cadrul posterior al membranei timpanice.

În cazul analizei mărimii perforației timpanice majoritatea pacienților au prezentat o perforație medie. Diferența este semnificativă statistic ($p < 0.01$), în lotul analizat de noi majoritatea pacienților a avut o perforație timpanică de mărime medie.

Am analizat de asemenea și AB gap preoperator, unde am obținut o medie de 21.55 dB și am analizat cu AB gap postoperator, unde am obținut o medie de 15.67 dB. Această analiză concluzionează faptul că pacienții din lotul nostru, care au prezentat succes chirurgical, au obținut și scăderea diferenței gapului postoperator. Afirmatia are și semnificație statistic ($p < 0.000001$). În cadrul studiului nostru 11 pacienți, care reprezintă 22%, au respins greșa și au fost considerați eșec chirurgical. Datele obținute în cadrul analizei descriptive au fost esențiale în realizarea setului de intrare a rețelei neuronale artificiale.

Capitolul 6 s-a centrat pe **identificarea factorilor de risc** care pot influența rezultatul funcțional al timpanoplastiilor. În acest capitolul s-a folosit modelul regresiei logistice binominale, la care variabila dependentă a fost apariția rețetului de greșa iar ca variabile independente toate variabilele urmărite în studiul nostru.

În cadrul analizei univariate, au fost identificați ca factori de risc următorii parametri:

1. Diferența dintre pragul pentru conducerea aeriană și pragul pentru conducerea osoasă, adică **AB gap preoperator**, 10 dB al acestei diferențe a fost asociat cu un **risc de 1.6 ori mai mare de respingere** al greșei.
2. **Modificările mucoasei căsuței timpanului** (prezența de timpanoscleroză, țesut de granulație, mucoasă transformată polipod) au fost asociate cu un **risc de 87.50 de ori mai mare de respingere** al greșei.

În cadrul modelului multivariat s-au identificat ca factori de risc și anume:

1. Modificarea **mucoasei căsuței timpanului**, care a fost asociată cu un **risc de 17 ori mai mare de respingere** a greșei.
2. Diferența dintre pragul pentru conducerea aeriană și pragul pentru conducerea osoasă, adică **AB gap preoperator**, o diferență de 10 dB este asociată cu un **risc de 1.4 ori mai mare de respingere a greșei**.

Așa cum era de așteptat, cele două modele de clasificare (modelul univariat și modelul multivariate) au identificat aceiași factori de risc în rezultatul funcțional al timpanoplastiei. Rata

de eroare obținută pentru regresia logistică, folosind metoda validării încrucișate pe 10 grupuri a fost de 0.21, cu alte cuvinte **modelul clasifică corect aproximativ 80% dintre observații**.

Capitolul 7 al tezei s-a axat pe realizarea predicției cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale a rezultatului funcțional al timpanoplastiilor utilizând un set de date redus. Softul Visual Gene Developer 1.7 (VGD) utilizat pentru predicție are un modul RNA-BP. Deoarece VGD lucrează cu seturi de date de intrare în domeniul $[-1, 1]$, seturile de date prezentate în Tabelul 7.3 și 7.4 fiind supraunitare acestea trebuie să fie demultiplicate. La final rezultatul predicției va fi multiplicat cu mărimea factorului cu care a fost demultiplicat

Vârsta	Rezultate			Mărimea perforației timpanului		
	Pre-operator	Post-operator	Hipoacuzie	1	2	3
12	16.25	13.75	53	2	2	1
25	23.75	18.75	53	3	2	2
29	23.75	0	53	1	2	2
31	16.25	12.5	53	3	2	1
32	21.5	17.75	53	3	2	1
33	25	20	53	3	2	2
35	26.25	22.5	53	3	2	1
37	30	0	83	1	3	2
39	25	20	53	1	2	1
39	21.25	17.5	53	3	2	1
40	26.25	21.25	53	3	2	1
42	10	7.5	20	3	1	1
43	21.25	17.5	53	3	2	1
44	11.25	8.75	20	2	1	1
45	32.5	0	83	1	3	2
49	10	6.25	20	3	1	1
50	25	21.25	53	3	2	1
51	31.25	0	83	1	3	1
55	11.25	8.75	20	2	1	2
58	15	12.5	20	3	1	1

Tabel 7.3 - Caracteristicile subsetului de date corespunzător pacienților de sex masculin

Vârsta	Rezultate		Hipoacuzie	Mărimea perforației timpanului		
	Pre-operator	Post-operator		1	2	3
15	30	23.75	83	3	2	1
16	16.25	13.75	53	3	2	1
18	25	20	53	3	2	1
23	27.5	21.25	83	1	3	2
25	22.5	18.75	53	3	2	2
27	32.5	0	83	3	3	1
27	25	21.25	53	1	3	2
27	25	21.25	53	3	2	2
29	16.25	13.75	53	3	2	2
29	26.25	0	53	3	2	2
29	26.25	0	53	3	2	2
30	23.75	20	53	2	2	1
31	32.5	0	83	3	3	1
33	27.5	21.25	83	3	3	2
37	10	7.5	20	2	1	1
38	27.5	0	83	1	3	1
39	12.5	10	20	3	1	2
40	17.5	13.75	53	3	2	2
41	21.25	17.5	53	3	2	2
42	12.5	10	20	2	1	1
42	31.25	0	83	3	3	2
43	12.5	10	20	3	2	2
47	12.5	10	20	2	1	2
50	25	20	53	3	2	1
53	16.25	12.5	53	2	2	1
55	11.25	7.5	20	3	1	1
56	23.7	19.95	53	3	2	1
58	22.5	18.75	53	3	2	2
59	21.25	16.25	53	3	2	1
61	21.25	16.25	53	2	2	1

Tabel 7.4 - Caracteristicile subsetului de date corespunzător pacienților de sex feminine

Concluziile pentru această cercetare parțială a lotului nostru de pacienți pot fi sintetizate astfel:

- pentru ambele categorii de pacienți repartizați pe sex a fost păstrată proporția între mărimea setului de măsurători (57%) și cel predicționat (43%);
- pantele de regresie în cazul pacienților de sex masculin au o medie generală de 0,964 față de cazul pacienților de sex feminin care este de 0,378;
- arhitectura RNA variază numai din punct de vedere al numărului de noduri per strat ascuns, respectiv 5, 7 și 10 nu și al numărului de straturi ascunse;
- fluxul informațional între stratul de intrare și primul strat ascuns, în 5 cazuri din 10, cuprinde domeniul [-1, 1] iar importanța (greutatea) legăturilor este foarte mare. Aceste RNA sunt caracterizate de flux negativ între stratul de intrare și cel de ieșire. În trei

cazuri între stratul de intrare și cel de ieșire se stabilește un flux informațional central cu o importanță (greutatea) legăturilor moderată și omogenă;

- numărul de cicluri de instruire necesare este între 65.000 și 130.000 cu centrare pe 100.000, adică 57%;
- suma erorilor de predicție este cuprinsă între 0,00001-0,3198, RNA masculin fiind centrate către erorile de valori mici iar cele pentru feminin către erorile de valori mari. Pentru RNA pentru pacienții de sex masculin se obține o eroare medie de 10,9% iar pentru pacienții de sex feminin de 18,3%;
- din punct de vedere al preciziei predicției de valori numerice media pentru pacienții de sex masculin este de 56,95% iar pentru pacienții de sex feminin de 62,72% deci mai bune cu 5,77%, media generală a preciziei predicției este de 59,83%;
- din punct de vedere al preciziei predicției de valori lingvistice media pentru pacienții de sex masculin este de 58,26% iar pentru pacienții de sex feminin de 77,81%, deci mai bune cu 19,56%, media generală a preciziei predicției este de 68,03%.

Capitolul 8 al acestei lucrări s-a axat pe performanța rețelelor neuronale artificiale în predicția rezultatului funcțional al timpanoplastiilor în comparație cu alte metode de clasificare (modele cu kernel linear, cu kernel Bessel, unde sunt folosite funcțiile Bessel și cu kernel de tip ANOVA).

Primul model realizat a avut ca variabilă prognozată (ieșire) acceptarea grefei. Variabilele de intrare (setul de intrare) a inclus cele 3 tipuri de grefe pe care le-am utilizat în cadrul studiului nostru (fascia de mușchi temporal, pericondrul tragal și cartilajul tragal). Schema rețelei neuronale artificiale este redată mai jos (Figura 8.3):

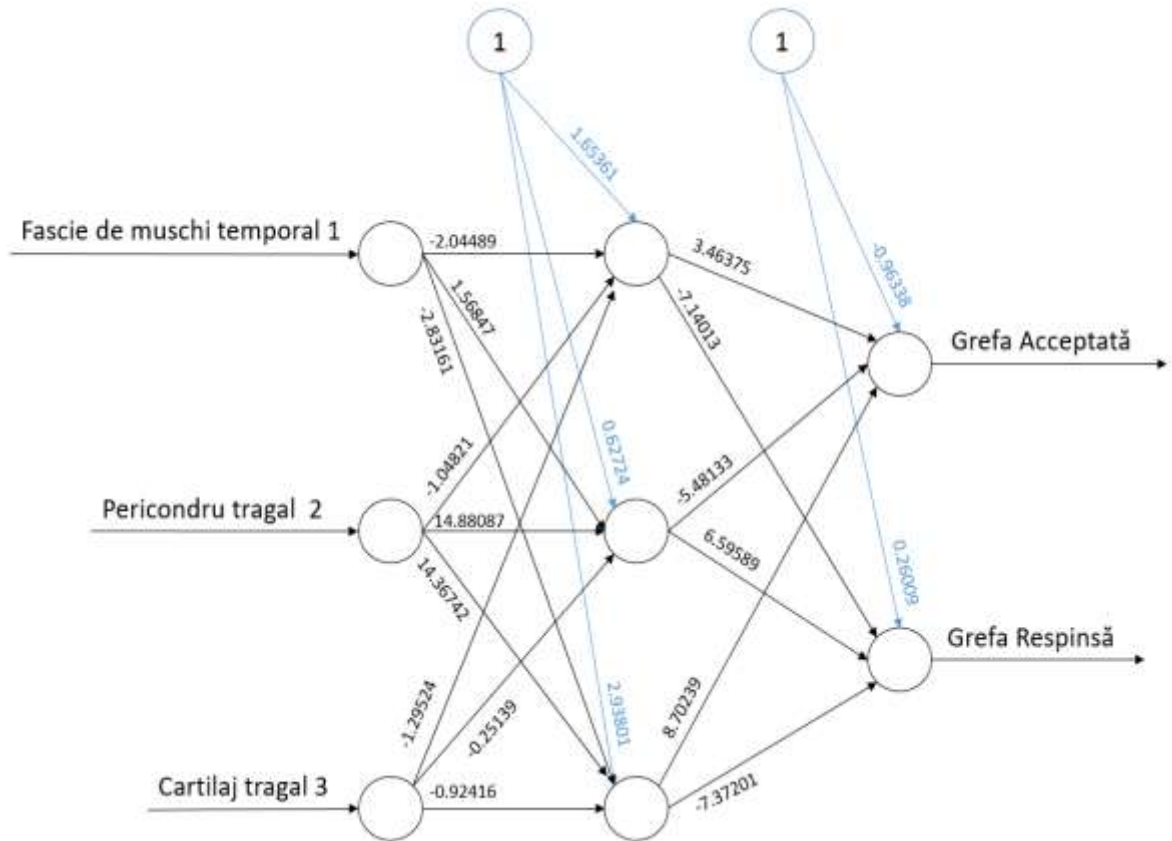


Figura 8.3 - Schema rețelei neuronale artificiale

Codificările în graficul de mai sus: 0 = Fascie de muschi temporal, 1 = Cartilaj tragal, 2 = Pericondru tragal, OutcomeGrefa.0 = Grefa Acceptată, OutcomeGrefa.1 = Grefa Respinsă.

Media performanței rețelei neuronale pentru acest model, folosind o validare încrucișată pe zece grupuri (la fel ca în cazul regresiei logistice și SVM) **a fost de 90%**, rata de eroare fiind 0.10, identic ca la modelele SVM cu un cost de unu și cu kernel linear, respectiv kernel bazat pe funcțiile Bessel.

Al doilea model de rețele neuronale artificiale (Figura 8.5) a fost cel cu toți parametrii găsiți importanți la analiza descriptivă și anume: hipoacuzia, mărimea perforației, localizarea perforației, antecedentele de otită.

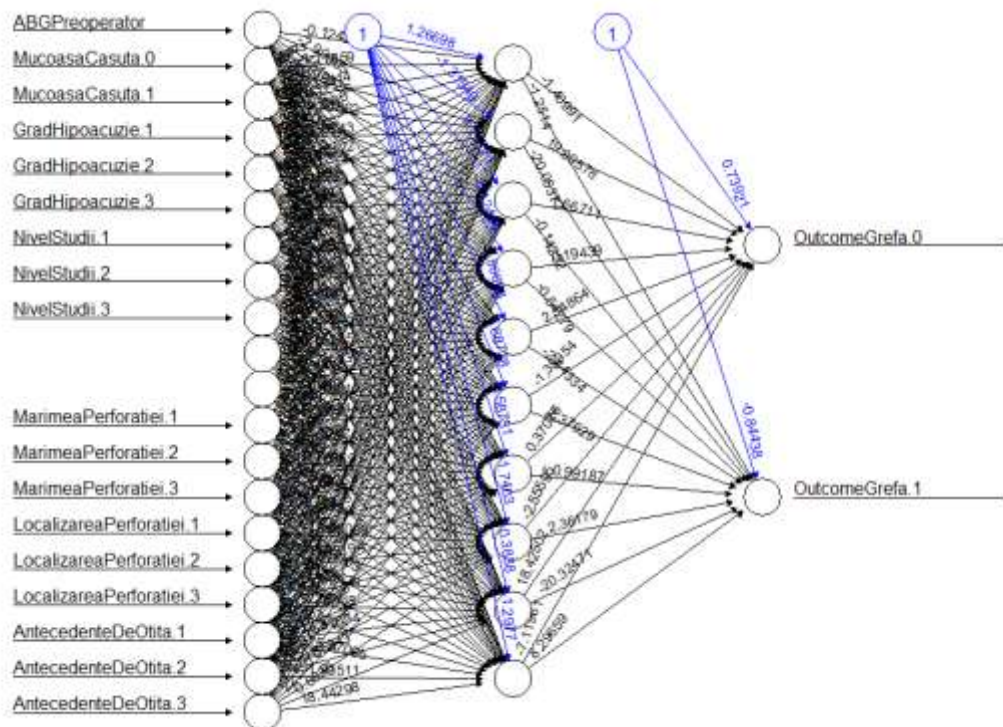


Figura 8.5 - Schema rețelei neuronale artificiale cu multiplii parametri

Modelul la validarea încrucișată pe zece grupuri clasificând corect **95%** dintre observatii, **rata de eroare a fost de 0.05**. Un astfel de tip de model de rețea neuronală artificială poate veni în ajutorul pacienților pentru a-i ajuta să înțeleagă mai bine patologia pe care o au dar să și poată alege tratamentul propus în cunoștință de cauză.

Cele două modele de rețele neuronale artificiale dezvoltate în cadrul studiului nostru se referă la rezultatele obținute postchirurgical (evaluate la 3 luni postoperator). Trebuie menționat faptul că rezultatul funcțional posttimpanoplastie (inclusiv scăderea diferenței AB gapului preoperator) este variabil în timp. De aceea recomandăm ca acest studiu să fie un punct de plecare pentru studii ulterioare ce ar trebui să se axeze pe evaluarea rezultatului funcțional posttimpanoplastie la interval de timp variat.

În continuare s-a realizat o analiză a parametrilor cu importanță în îmbunătățirea condiției auditive postoperatorii. Un alt obiectiv secundar al studiului nostru, a fost analizarea îmbunătățirii pragului diferenței dintre conducerea aeriană și conducerea osoasă preoperator și postoperator (AB gap) pentru pacienții care au acceptat grefa timpanică. Estimarea îmbunătățirii AB gap postoperator s-a realizat prin utilizarea **celui mai sofisticat model de rețea neuronală**

(**deep learning**). Rata de eroare a rețelei a fost de **0.70** pe setul de training și de **0.66** la cross validare.

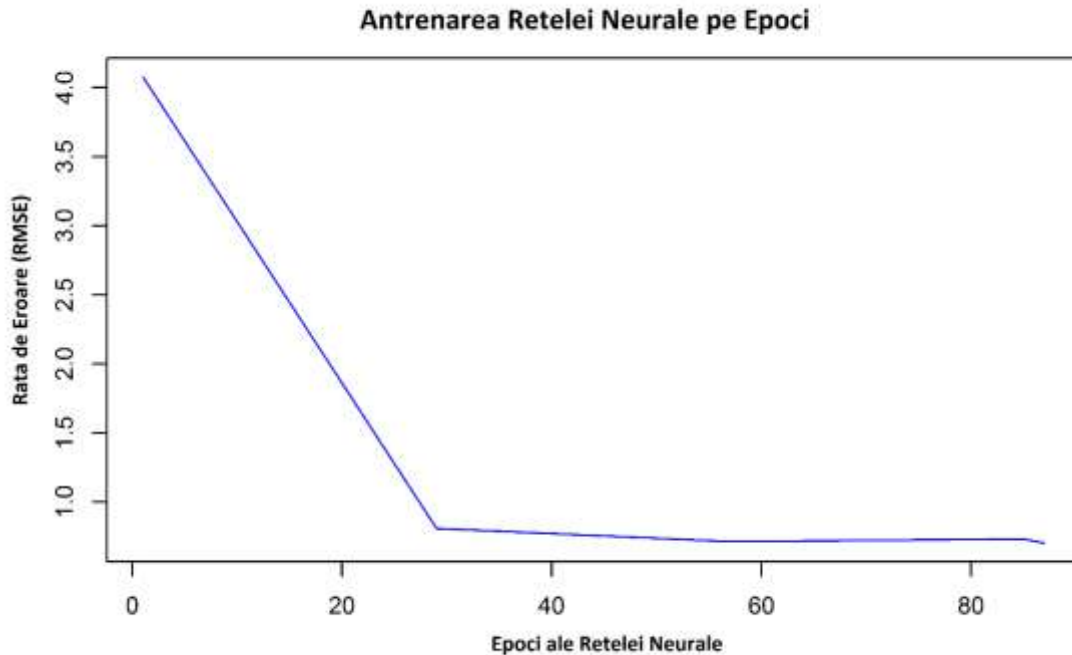


Figura 8.11 - Evoluția ratei de eroare pe setul de training al RNA (linia orizontală reprezintă evoluția ratei de eroare a rețelei neuronale artificiale, linia median reprezintă de câte ori a fost antrenată rețeaua neuronală artificială)

În **Capitolul 9** al tezei s-au evidențiat o serie de aprecieri asupra posibilei implementări a rețelelor neuronale artificiale în deciziile diagnostice și terapeutice ale otitei medii cronice și a perforațiilor timpanale.

Concluzii și contribuții personale

Ne aflăm într-o perioadă în care toate aspectele vieții sunt influențate de inteligența artificială. Medicina modernă a beneficiat de aplicațiile dezvoltate cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale. La momentul actual se impune realizarea unui tratament personalizat pentru că pacienții doresc să știe cât mai multe despre patologia pe care o au și despre rezultatele tratamentelor recomandate. De asemenea, medicii au nevoie de date cât mai precise pentru ca împreună cu pacienții lor să poată lua decizii asupra celui mai bun tratament.

Studiul realizat și-a propus și a reușit să creeze o rețea neuronală artificială având aplicație personalizată pentru pacienții ce urmează a efectua timpanoplastie tip I. Rețeaua neuronală artificială îi permite utilizatorului să analizeze cele mai relevante aspecte care ar putea impacta succesul chirurgical și anume refacerea atât a membranei timpanice, cât și a funcționalității acesteia.

Relevanța studiului nostru rezultă din importanța și noutatea tematicii abordate. Studiul nostru aduce în discuție implementarea tehnologiilor dezvoltate cu ajutorul inteligenței artificiale în deciziile diagnostice și terapeutice ale otitei medii cronice și ale perforațiilor timpanale. S-a realizat un algoritm de predicționare a rezultatului funcțional al timpanoplastiei tip I, care va permite medicului chirurg otolog să aleagă cea mai bună metodă de grefare a perforațiilor timpanale (cartilaj tragal, pericondru tragal sau fascie de mușchi temporal). De asemenea, rețeaua neuronală creată de noi poate veni în ajutorul pacienților pentru a-i ajuta să înțeleagă mai bine patologia pe care o au dar să și poată alege tratamentul propus în cunoștință de cauză. Algoritmul rețelei neuronale artificiale încorporează parametrii preoperatori care pot predicționa rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I.

Partea originală a tezei de doctorat a cuprins pe lângă crearea unor modele de rețele neuronale artificiale, și identificarea factorilor de risc ce influențează rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I. S-a realizat, de asemenea, și o comparație între modelele neuronale artificiale și metodele clasice de statistică demonstrând astfel, atât complexitatea, cât și utilitatea unei rețele neuronale artificiale pentru prognosticul funcțional al timpanoplastiei tip I.

Din cauza complicațiilor potențiale și imprevizibile ce pot să apară introoperator sau postoperator, niciun model nu poate atinge precizia absolută în predicțiile pentru îmbunătățirea auzului postoperator. Cu toate acestea, rețelele neuronale artificiale par a fi mai bune decât alte abordări tradiționale de clasificare (de exemplu regresia logistică) astfel încât acestea pot fi, prin urmare, recomandate pentru utilizare practică.

Prin activitățile de cercetare realizate în cadrul acestei teze de doctorat și analiza complexă a rezultatelor privind rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I, concluzionăm următoarele privind importanța parametrilor studiați:

1. Datorită dezavantajelor sociale pe care un pacient cu perforație timpanală le resimte, se poate afirma faptul că această patologie are un impact major în viața pacienților.
2. Analiza descriptivă a lotului de pacienți este un pas esențial în realizarea setului de date de intrare (input) pentru crearea viitoarei rețele neuronale artificiale.
3. Modificările patologice de la nivelul căsuței timpanului (mucoasa transformată polipoid, timpanoscleroză, țesut de granulație) precum și o diferență mai mare de 10 dB a AB gapului preoperator, reprezintă factori de risc nefavorabili în rezultatul funcțional al timpanoplastiei tip I.
4. Până în acest moment, în România, nu a mai fost publicat niciun studiu care să își propună ca obiectiv, predicția rezultatului funcțional al timpanoplastiei tip I. Așadar teza de cercetare doctorală reprezintă o contribuție personală la posibilitatea realizării unei predicții obiective preoperatorii.
5. Calitatea predicției produsă de primul model de rețea neuronală artificială (cu o medie a performanței de 90%) denotă abilitatea rețelei neuronale artificiale pentru generalizare și pentru posibilitatea aplicării practice pentru cazuistica medicală. Acest model de rețea neuronală poate fi introdus în activitatea clinică a chirurgilor întrucât va realiza o predicție utilă în alegerea materialului pentru grefă (în acest moment, alegerea tipului de grefă rămâne la latitudinea chirurgului, în funcție de experiența acestuia).
6. Cel de-al doilea model de rețea neuronală artificială creat (în care au fost folosiți parametri găsiți importanți la analiza descriptivă: hipoacuzia, mărimea perforației, localizarea perforației, antecedentele de otită, nivelul de studii) a clasificat corect 95% dintre observații, rata de eroare fiind de 0.05. Studiul nostru a fost gândit astfel încât să vină și în ajutorul pacienților.

Prin utilizarea acestui algoritm, aceștia vor primi o predicție personalizată a rezultatului funcțional posttimpanoplastie.

7. Sunt necesare efectuarea de studii viitoare și mai ample, care să înroleze un număr și mai mare de pacienți, cu patologii diferite pentru a valida ipotezele emise în această teză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- de Freitas MR, de Oliveira TC. The role of different types of grafts in tympanoplasty. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:275-6.
- Lee JC, Lee SR, Nam JK, Lee TH, Kwon JK. Comparison of different grafting techniques in type I tympanoplasty in cases of significant middle ear granulation. *Otol Neurotol.* 2012;33: 586-90.
- Carson, B.M. (1994). *Human embryology and developmental biology.* MosbyYear Book, Inc., 51. LouiS.
- Mallo, M. and GRIDLEY, T. (1996). Development of the mammalian ear: coordinate regulation of formation of the tympanic ring and external acoustic meatus. *Development* 122: 173-179.
- Mallo, M. (1997). Aetinoic acid disturbs mouse middle ear development in a stagespecific fashion. *Dev. Bioi.* 184: 175-186.
- Mallo, M. and BRANDUN. I. (1997). Segmental identity can change independently in the hindbrain and rhombencephalic neural crest. *Dev. Oynamics*210: 146-156.
- Costinescu N., Gârbea St. – *Otorinolaringologie,* Ed. Medicală, Bucuresti1964.
- Cauldwell. EW, ANSON, B.J. (1942). Stapes, fissutas ante tenestrum and associated structures in man from 6, 7 to 50 mm in length. *Arch. Otolaryngol.* 36: 891-925.
- MCPHEE, J.R. and VAN DER WATER, T.R. (1988). Structural and functional development of the ear. In *Physiology of the ear* (Eds. A. F. Jahn and J. SantosSacchi). Raven, New York, pp 221-242
- MICHAELS,L. and Soucek, S. (1989). Development of the stratified squamous epithelium of the human tympanic membrane and external canal: the origin of auditory epithelial migration. *Am. J. Anat.* 184: 334-344.
- St. Gârbea, V. Ciuchi, P.Miloşescu, B.Olariu, D.Sarafoleanu- *Otologie,* Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică,1987.
- GRAVES, JAM, (1997). Two uses for old SOX. *Nature Genet.* 16: 114-115.

GENDRON-MAGUIRE, M., MALLO, M., ZHANG, M. and GRIDLEY, T. (1993). HOKa- 2 mutant mice exhibit homeotic transformation of skeletal elements derived from cranial neural crest. *Cell* 75: 1317-1331.

Arteni V. – Chirurgie otorinolaringologică, Ed. Medicală, București, 1957.

Aubry M. și col. – Chirurgie cervico-faciale et otorhinolaryngologique, Masson Ed., Paris, 1966.

Lista cu lucrări științifice publicate

- 1. Oana Alexandra Sandu, Codruț Sarafoleanu. What is new in tympanoplasty? Romanian Journal of Rhinology, Vol. 6, No. 23, July - September 2016.**
<http://rjr.ro/files/library/23%20RJR%2009.pdf>
- 2. Oana Alexandra Sandu, Daniel-Petru Ghencea, Miron Zapciu, Codruț Sarafoleanu. Predicția cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale a rezultatului funcțional al timpanoplastiilor utilizând un set de date de intrare redus. NATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE ACADEMY OF ROMANIAN SCIENTISTS Scientific Research for Sustainable Development BOOK OF ABSTRACTS Volume 12 issue 1, 2018 ISSN 2601-5102**
<http://www.aosr.ro/wp-content/uploads/2018/09/PROGRAM-si-VOLUM-REZUMATE-Conferin%C8%9Ba-Targoviste-2018.pdf>
- 3. Oana Alexandra Sandu. Social perspectives at patients after tympanoplasty type I- retrospective study and case report. Revista Universitară de Sociologie, year XIV no.2/2018**
<http://www.sociologiecraiova.ro/revista/revista-universitara-de-sociologie-no-2-2018/>

Prezentări la congrese naționale și internaționale:

1. **Oana Alexandra Stelea**, Codruț Sarafoleanu, Gabriela Mușat. Management of hearing loss in children with mental retardation. Fifth Pediatric ENT National Conference. Timișoara, 16-18 Octombrie, 2014.
2. **Oana Alexandra Stelea**, Codruț Sarafoleanu, Elena Tatiana Pătrașcu. Prognostic factors in tympanoplasty type I success performed by junior surgeon-retrospective study. 3th Congress of European ORL-HNS, June 7-11, 2015, Prague, Czech Republic.
3. **Oana Alexandra Sandu**, Codruț Sarafoleanu. Sigmoid sinus thrombosis and facial paralysis associated to mastoiditis: A case report. 10th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery in Edinburgh, Scotland, 5-8 June 2016.
4. **Oana Alexandra Sandu**, Marian Petrica. Steril-Strip patching in tympanoplasty- literature preview and case report. 42nd Conventus Societas ORL LATINA, 4th Congress of the Romania Rhinologic Society, Sinaia, 6-9 Septembrie, 2017.
5. **Oana Alexandra Sandu**, Daniel Ghenea, Miron Zapciu, Codruț Sarafoleanu. Predicția cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale a rezultatului funcțional al timpanoplastiilor utilizând un set de date redus. Conferința Națională Științifică de Toamnă 2018 a Academiei Oamenilor de Știință din România, 20-22 Septembrie, 2018, Târgoviște.