

Autoreferat rozprawy doktorskiej

**Komputerowo wspomagana analiza
przebiegów pH-metrii i pH-metrii z
impedancją**

Autor: mgr inż. Piotr Mateusz Tojza

Promotor: dr hab. inż. Grzegorz Redlarski, prof. nadzw. PG

Promotor pomocniczy: dr inż. Magdalena Palacz

Gdańsk 2016

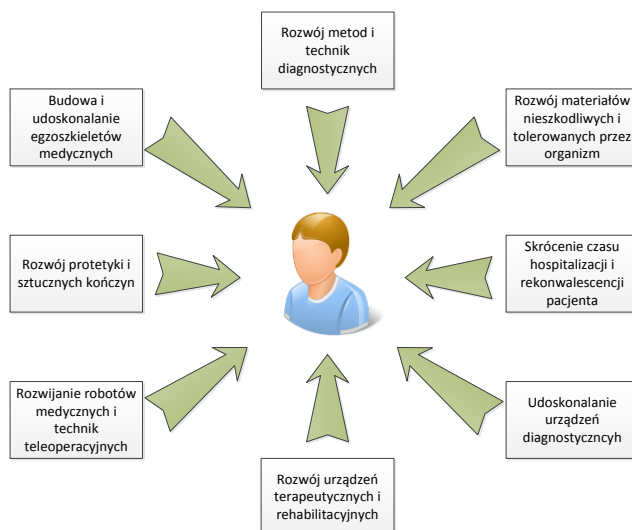
Spis treści

1. Wprowadzenie	3
1.1. Wpływ rozwoju inżynierii biomedycznej na jakość procedur medycznych	3
1.2. Rozwój techniki w badaniach gastroenterologicznych	4
1.3. Hipotezy badawcze oraz cel i zakres pracy	5
2. Diagnostyka chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego	6
2.1. Choroba refluksowa przełyku	6
2.2. Refluks krtaniowo-gardłowy	8
3. Metodyka przetwarzania sygnałów biomedycznych	9
3.1. Kondycjonowanie sygnałów pomiarowych	9
4. Kondycjonowanie sygnałów pH-metrii i pH-metrii z impedancją	12
4.1. Wybór przebiegów referencyjnych	12
4.2. Filtracja sygnałów pH-metrii i pH-metrii z impedancją	13
4.3. Zestawienie rezultatów filtracji oraz dyskusja	15
5. Identyfikacja cech sygnałów pH-metrii oraz pH-metrii z impedancją	17
5.1. Założenia i zakres badań	17
5.2. Zastosowanie metod czasowo-częstotliwościowych	17
5.3. Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów 21-godzinnych	18
5.4. Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów snu	20
5.5. Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów w stanach po spożyciu posiłków	21
6. Klasyfikacja wyników analizy z wykorzystaniem maszyny wektorów nośnych	23
6.1. Istota maszyny wektorów nośnych	23
6.2. Klasyfikacja wyników badań z wykorzystaniem funkcji opisujących.....	25
7. Propozycja systemu wspomaganie diagnostyki chorób układu pokarmowego	28
7.1. Założenia budowy systemu	28
7.2. Architektura opracowanej i wykonanej aplikacji	29
8. Podsumowanie i wnioski	31
9. Literatura	33

1. Wprowadzenie

1.1. Wpływ rozwoju inżynierii biomedycznej na jakość procedur medycznych

Zdrowie i bezpieczeństwo człowieka od zawsze było jednym z najważniejszych czynników w społeczeństwie zorganizowanym. Niezależnie od kultury i regionu budowano ośrodki zdrowia, szpitale, a lokalni lekarze czy szamani traktowani byli z najwyższą godnością. Najstarszych adeptów medycyny do odkryć naukowych zachęcały nie tylko korzyści w postaci większej liczby wyleczonych pacjentów, ale również pragnienie poznania istoty działania tego najbardziej skomplikowanego bytu jakim jest człowiek. Rozwój i praktykowanie nauk medycznych nie byłoby możliwe gdyby nie równoczesny rozwój sztuki konstruowania oraz unowocześniania narzędzi i przyrządów medycznych. Posiadanie odpowiednich narzędzi zawsze było kluczowe w pracy medycznej. Inżynieria biomedyczna jako nauka obejmuje obszary związane z medycznym wykorzystaniem wiedzy technicznej. To szerokie pole zawiera w sobie wiedzę techniczną z bardzo wielu dziedzin, takich jak: mechanika, elektronika, robotyka, chemia, fizyka, statystyka i wielu innych – rys.1. Inżynierowie z tej dziedziny nauki pracują nie tylko nad nowymi materiałami, ale również udoskonalają urządzenia medyczne. Inżynieria biomedyczna wychodzi naprzeciw wymaganiom dzisiejszego świata pod względem wspomaganie diagnostyki. Systemy wspomagające decyzję lekarza są niezwykle potrzebne, szczególnie w dobie narastającego zapotrzebowania na specjalistyczne usługi medyczne.



Rys. 1. Najistotniejsze korzyści wynikające z rozwoju inżynierii biomedycznej

1.2. Rozwój techniki w badaniach gastroenterologicznych

Jednym z najważniejszych układów w organizmie człowieka jest układ pokarmowy. Stopniem skomplikowania budowy i działania nie odbiega on od innych ważnych układów biologicznych, a jego rola jest niepodważalna. Ponadto z racji różnego rodzaju funkcji jakie pełnią poszczególne części układu pokarmowego są one narażone na różnorodne uszkodzenia czy choroby. Stąd też w niniejszej rozprawie skupiono się wyłącznie na chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Jeden z podstawowych (a zarazem żmudnych i czasochłonnych) zabiegów diagnostycznych w procesie diagnostyki chorób refluksowych górnego odcinka przewodu pokarmowego wiąże się z koniecznością analizy wyników badania noszącego nazwę pH-metrii i/lub pH-metrii z impedancją. Poprawnie wykonana ocena wyników tego rodzaju badań przez lekarzy specjalistów jest pewną i skuteczną informacją o stanie zdrowia pacjenta, jednakże najpoważniejszym jej ograniczeniem jest żmudny i czasochłonny (skrajnie kilkugodzinny) proces analizy przebiegów pH oraz pH-impedancji przełykowej. Stąd też zautomatyzowanie procesu oceny danych pomiarowych mogłoby w istotnym zakresie skrócić czas oczekiwania na diagnozę. Ponadto opracowanie nowych procedur oceny przebiegów pH-metrii i pH-metrii z impedancją mogłoby znacząco zwiększyć jej skuteczność, jak również przyczynić się do wykrywania innego rodzaju zaburzeń czy chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego. Łącząc zatem odpowiednią wiedzę z zakresu przetwarzania oraz analizy sygnałów i wiedzę na temat natury zjawisk chorobowych górnego odcinka przewodu pokarmowego możliwe jest zastosowanie podejścia znanego z automatyki polegającego na podjęciu próby zautomatyzowania procesu analizy danych w celu polepszenia skuteczności badania pH-metrii i pH-metrii z impedancją, jednocześnie istotnie skracając czas potrzebny na ocenę wyników badań.

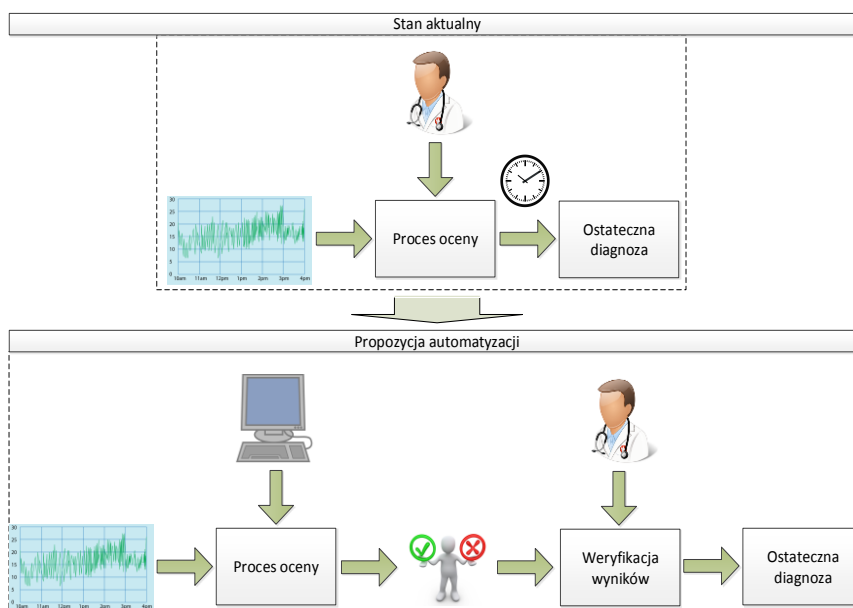
Początki diagnostyki chorób refluksowych bazowały na analizie zapisów pH dostarczanych do diagnosty bez dodatkowych informacji czy obliczeń. Dlatego też ocena badania nadal spoczywa na lekarzu diagnoście, który musi przeprowadzić żmudną i czasochłonną procedurę analizy 24-godzinnego zapisu badania. Opracowanie nowych procedur diagnostycznych przystosowanych do skutecznego wykorzystania w systemach autodiagnostyki medycznej umożliwiłoby skorzystanie z odpowiedniej aplikacji komputerowej pozwalającej na szybkie i pewne potwierdzenie potencjalnej diagnozy. W ten sposób lekarz diagnosta weryfikowałby jedynie sugestie algorytmu wykorzystując swoją wiedzę i doświadczenie, zamiast przeprowadzać całą procedurę żmudnej i czasochłonnej, a zarazem ściśle określonej analizy.

1.3. Hipotezy badawcze oraz cel i zakres pracy

Biorąc pod uwagę zapotrzebowanie na proponowane rozwiązanie oraz dotychczasowy stan wiedzy z dziedziny medycyny i automatyki sformułowano następującą tezę:

Metody czasowo-częstotliwościowe oraz algorytmy rojowe zastosowane do przebiegów pH-metrii i pH-metrii z impedancją umożliwiają klasyfikację wybranych chorób układu pokarmowego.

Celem rozprawy jest udowodnienie powyższej tezy poprzez opracowanie algorytmów i procedur pozwalających na zautomatyzowanie procesu diagnozowania chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego poprzez zautomatyzowanie procesu analizy wyników pH-metrii i pH-metrii z impedancją. Zakłada się, że opracowany w tym celu system komputerowy będzie pozwalał na realizację powyższego działania na różnych poziomach Systemu Opieki Medycznej. Na uniwersytetach medycznych opracowany system umożliwi zaznajomienie przyszłych lekarzy z zasadami diagnozowania chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, co korzystnie wpłynie na zwiększenie ich świadomości o chorobach refluksowych i towarzyszących im objawach. Z kolei w wykorzystaniu klinicznym pozwoli na zwiększenie pewności oraz dokładności badania. Schemat propozycji tego rodzaju rozwiązania pokazano na rys. 2.



Rys. 2. Automatyzacja procesu oceny przebiegów pH-metrii i pH-metrii z impedancją

2. Diagnostyka chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego

Mechanizm zarzucania treści żołądkowej z żołądka do przełyku jest procesem fizjologicznym, występującym naturalnie w cyklu dobowym człowieka [1]–[3]. Przed nadmierną ekspozycją tkanek przełyku na działanie materiału zarzucanego do przełyku – głównie kwasu solnego i pepsyny – chroni bariera antyrefluksowa – tak zwany klirens kwasu, górnego zwieracza przełyku oraz odporności przełykowej błony śluzowej [4]. Do patologicznej sytuacji dochodzi natomiast, gdy z różnych przyczyn, fizjologiczne mechanizmy ochrony przełyku przed działaniem kwasu żołądkowego zawodzą.

2.1. Choroba refluksowa przełyku

Choroba refluksowa przełyku (*Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD) jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, szczególnie wśród mieszkańców krajów rozwiniętych [2], [5], [6]. Szacuje się, iż objawy choroby występują co najmniej raz w miesiącu u 44% dorosłych Amerykanów, u około 20% Europejczyków, 6,6% Japończyków oraz Singapurczyków czy 3,5% Koreańczyków. Natomiast wśród mieszkańców Afryki i niektórych krajów Azjatyckich choroba jest diagnozowana bardzo rzadko [2]. Wpływ na występowanie i rozwój choroby ma w dużej mierze styl życia mieszkańców krajów cywilizacyjnie rozwiniętych, w tym: rodzaj diety, stosowanie używek (alkohol, kawa, palenie papierosów) czy stres. Dodatkowo, objawy GERD mogą nasilać się na skutek nieprawidłowego ułożenia w czasie snu czy podczas wzmożonego wysiłku fizycznego (np. w trakcie ćwiczeń na siłowni) [7]. Badania pozwalają przypuszczać, że wiele osób nie jest do końca świadomych choroby mimo występowania objawów, zgłaszając się do lekarza dopiero przy rozwiniętej postaci choroby [7].

Wczesne wykrywanie GERD oraz wdrożenie stosownego leczenia pozwala na uniknięcie i ograniczenie możliwych licznych powikłań będących skutkiem choroby. Nielezione, zmiany patologiczne skutkują pogorszeniem jakości życia chorych, a w skrajnym przypadku zmianami nowotworowymi prowadzącymi do zgonu chorego [1], [2]. Stąd też proces diagnostyczny GERD powinien być możliwie krótki oraz dokładny. Wśród licznych metod diagnozowania GERD do najpopularniejszych należą 24-godzinna pH-metria i 24-godzinna pH-metria z impedancją. Analiza 24-godzinnego zapisu pH i impedancji jest procesem żmudnym i czasochłonnym, co znacznie ogranicza możliwość lekarza specjalisty w wykonywaniu większej liczby badań pacjentów [8]–[10].

Diagnostyka GERD – metoda DeMeestera

Zdecydowanie najczęściej wykorzystywaną inwazyjną metodą rozpoznawania zmian chorobowych związanych z GERD jest pomiar pH przełyku oraz rozpowszechniony w ciągu kilku ostatnich lat pomiar impedancji przełyku [2], [7], [11]–[18]. Badanie MII-pH – (*Multichannel Intraluminal Impedance-pH metry*) – stało się obecnie „złotym standardem” w diagnostyce chorób refluksowych. Oba badania można wykonywać w tym samym czasie, co nie tylko nie naraża badanego na dodatkowe nieprzyjemności związane z koniecznością powtórzenia zabiegu umiejscowienia sond pomiarowych w przełyku, ale również pozwala obserwować zarejestrowane pH i impedancje w takich samym środowisku, warunkach i czasie.

Badanie pH oraz impedancji przełyku realizuje się poprzez umieszczenie w przełyku pacjenta zestawu sześciu sond impedancyjnych oraz od jednej do dwóch sond pH, połączonych z przenośnym rejestratorem osobistym [19]. Pomiar pH-impedancji trwa około 24 godzin, przy czym zachęca się pacjenta, aby w trakcie badania zachowywał zwykłą dla siebie rutynę dnia. Diagnozę pacjenta przeprowadza się na podstawie obliczonych parametrów, takich jak *Całkowita Liczba DeMeestera* [20]. W tab. 1. podano zdarzenia charakterystyczne odnośnego algorytmu dla potrzeb obliczania *Całkowitej Liczby DeMeestera*.

Tab. 1. Parametry wymagane przy obliczaniu *Całkowitej Liczby DeMeestera* [20]

Lp.	Wymagany parametr
1	Liczba epizodów refluksu (w których pH <4)
2	Liczba długich epizodów refluksu (powyżej 5 minut)
3	Czas najdłuższego refluksu [min]
4	Czas, w którym pH < 4 w pozycji leżącej [%]
5	Czas, w którym pH < 4 w pozycji stojącej [%]
6	Całkowity czas, w którym pH < 4 [%]

W przypadku badania pH swoją subiektywną ocenę badania można opierać na skalach *DeMeestera* i *Ryana*, jednak przy badaniu impedancji przełykowej nie opracowano do tej pory metod o analogicznym schemacie. Brak jasnych, liczbowych wartości odniesienia impedancji przełykowej, w stosunku do których można by określić czy przebieg reprezentuje zmiany patologiczne, utrudnia całkowitą ewaluację badania. W około 22% przypadków może to prowadzić do błędnej diagnozy zakwalifikowywania zdrowych osób jako chorych na GERD czy LPR.

2.2. Refluks krtaniowo-gardłowy

Refluks krtaniowo-gardłowy (*Laryngopharyngeal Reflux, LPR*) jest jednostką chorobową bardzo podobną do GERD, jednak dotyczącą innych struktur anatomicznych – gardła i krtani [21]. Nieprawidłowości związane ze zwiększoną ilością refluksów są przyczyną dolegliwości i objawów zmian laryngologicznych, wśród których najczęściej występuje zapalenie refluksowe krtani, ale również zapalenie ucha, nosa i gardła. W samym tylko USA roczny koszt leków zobojętniających kwas szacuje się na 4-5 miliardów dolarów [7].

Diagnostyka LPR – metoda Ryana oraz metoda RFS

W związku z zaletami metody, badanie pH-metrii z impedancją polecane jest również w przypadku diagnostyki LPR [15]. Badanie MII-pH pozwala wykryć gazowe epizody refluksowe jak również kwasowe i nie kwasowe refluksy. Jest to szczególnie istotne, gdyż, jak dowodzą badania, epizody refluksowe typu gazowego mają największy wpływ na rozwój LPR z racji ich ułatwionej możliwości dotarcia do krtani [19]. Wykonując badanie pH-metrii lub pH-metrii z impedancją, diagnostykę prowadzi się bazując na metodzie *Ryana* [22] (w sposób analogiczny do diagnozowania GERD wykorzystując *skalę DeMeestera*). Przebiegi pH i impedancji przełykowej analizowane są pod kątem wyszukania oraz oznaczenia konkretnych parametrów charakterystycznych *skali Ryana* [20], [22]. Podobnie jak w przypadku diagnozowania GERD, ocena wyników 24-godzinnej pH-metrii i pH-metrii z impedancją jest procesem żmudnym i czasochłonnym, przez co również w tym przypadku lekarz specjalista poświęca znaczną część czasu pracy na analizę przebiegów.

3. Metodyka przetwarzania sygnałów biomedycznych

Obecnie diagnozowanie stanu pacjenta jest często wspomagane pracą elektronicznych urządzeń pomiarowych. Efektem pomiaru jest najczęściej sygnał cyfrowy, który następnie jest poddawany stosownej obróbce i analizie. Proces ten będzie zatem obejmował kondycjonowanie sygnału pomiarowego (m.in. jego rekonstrukcję i filtrację), następnie identyfikację cech charakterystycznych oraz proces klasyfikacji.

W celu realizacji ww. zagadnienia celowe oraz możliwe jest zastosowanie szeregu metod, znanych z dziedziny techniki. Niemniej jednak z uwagi na dużą liczbę i różnorodność tych metod, w dalszej części rozprawy zostaną przedstawione jedynie te, których zastosowanie jest niezbędne w celu wykazania słuszności postawionej na wstępie tezy rozprawy.

3.1. Kondycjonowanie sygnałów pomiarowych

Z uwagi na formę większości dostępnych do analizy przebiegów – wydruki z aparatury medycznej – proces kondycjonowania przedmiotowych sygnałów będzie obejmował ich rekonstrukcję oraz filtrację. W celu określenia jakości rekonstrukcji sygnału na podstawie ww. metod konieczne jest zdefiniowanie odpowiedniego kryterium, które będzie stanowiło miarę dopasowania przebiegu wzorcowego (rzeczywistego) z jego cyfrową reprezentacją (postacią finalną). Przyjęto, że kryterium to będzie postaci:

$$f_{it} = \left| \frac{y_{oryginalny} - y_{nowy}}{y_{oryginalny}} \right| \times 100\% \quad (1)$$

gdzie: $y_{oryginalny}$ – oznacza wartość dyskretnej całki wyznaczonej metodą trapezów z oryginalnego przebiegu, a y_{nowy} – wartość dyskretnej całki wyznaczonej metodą trapezów z funkcji po przepróbkowaniu. Na tej podstawie możliwe będzie zarówno dokonanie wyboru najlepszej z metod rekonstrukcji sygnału, jak również określenie satysfakcjonującej częstotliwości próbkowania.

Obecnie, klasyfikacja filtrów (i metod filtracji) bazuje na różnorodnych kryteriach podziału m.in. ze względu na budowę filtru, zasadę działania, typ sygnału filtrowanego (analogowy/cyfrowy). Celem samej filtracji jest natomiast potrzeba usunięcia niepożądanych składowych (pochodzących ze źródeł i procesów nie będących przedmiotem analizy) i/lub odseparowania istotnych cech tych sygnałów [23]. Należy podkreślić, że powyższa zasada dotyczy analizy wszystkich przebiegów niestacjonarnych, a zatem w szczególności wszelkich sygnałów

biomedycznych. Metoda filtracji, jak również parametry filtru muszą być jednak dobrane tak, aby nie usunąć z sygnału pomiarowego istotnych danych. W tym celu można wykorzystać filtry statystyczne np. medianowe i uśredniające, lub filtry częstotliwościowe np. *Butterwortha*, *Chebysheva* czy *Besela*.

Metodyka identyfikacji cech sygnałów

Identyfikację cech sygnałów przeprowadzono na podstawie transformaty falkowej, która jest obecnie jedną z najsilniej rozwijanych technik przetwarzania sygnałów [24]–[32]. Pozwala ona bowiem na zastosowanie innej niż sinusoida funkcji bazowej (analiza *Fouriera* pozwala rozłożyć sygnał na składowe o charakterze sinusoidalnym). W wyniku tego możliwe jest rozłożenie analizowanego sygnału na składowe o innych kształtach, co niejednokrotnie jest wysoce przydatne w procesie identyfikacji jego cech. Ponadto, *transformata Fouriera* pozwala na uzyskanie danych wyłącznie w dziedzinie częstotliwości, podczas gdy transformata falkowa niesie informację zarówno w dziedzinie czasu jak i częstotliwości. Zgodnie z literaturą [25]–[32] przekształcenie falkowe jest procesem dekompozycji sygnału źródłowego w celu przedstawienia go jako liniowej kombinacji funkcji bazowych zwanych falkami. Do najpowszechniejszych reprezentantów każdej z rodzin najczęściej zalicza się falki typu: *Daubechies*, *Bior*, *Meyr*, *Morlet*, *Shannon*.

Metodyka klasyfikacji sygnałów

Maszyny Wektorów Nośnych (*Support Vector Machines*, SVM) są w ostatnich latach jednymi z najczęściej wykorzystywanych technik komputerowych do rozwiązywania zadań klasyfikacji [33]–[35]. Badania i aplikacje techniczne wykorzystują SVM przy optymalizacji, analizie funkcjonalnej czy statystyce. SVM znajdują coraz częstsze zastosowanie w różnych dziedzinach nauki, np. bioinformatyce, genetyce czy inżynierii biomedycznej [36]–[41].

Maszyny SVM okazały się bardzo pomocne przy rozwiązywaniu zadań klasyfikacji [42]. Podstawowymi zaletami SVM są: prostota działania metody pozwalająca uzyskać jasny i przejrzysty algorytm działania oraz wysoka sprawność metody klasyfikacji. Obie zalety pozwalają na osiągnięcie bardzo dobrych wyników klasyfikacji nawet skomplikowanych zestawów danych przy jednoczesnej możliwości analitycznego śledzenia pracy algorytmu, co jest o wiele trudniejsze do osiągnięcia wykorzystując np. sieci neuronowe. Zasada działania SVM pozwala nawet na podejmowanie złożonych problemów o naturze nieliniowej. Rozwiązując zadanie klasyfikacji uzyskuje się szereg hiperpłaszczyzn opisanych przez indywidualne wektory.

Ostatecznie dąży się do wyznaczenia takiej pojedynczej hiperpłaszczyzny, która rozgraniczy obiekty obu klas od siebie.

Algorytm rojowy oparty na metodzie poszukiwań kukulek

Spośród wszystkich metod optymalizacyjnych szczególną grupę stanowią algorytmy rojowe [43]. W celu wyboru odpowiednich parametrów opisujących przebiegi pH pacjentów 20 minut po zakończeniu posiłku zdecydowano się na wykorzystanie optymalizującego algorytmu rojowego opartego na metodzie poszukiwań kukulek [44]–[46]. Algorytm poszukiwań kukulek oparty jest na naturalnym zachowaniu ptaków kukulek składających jaja do gniazd ptaków innego gatunku. Jeżeli podłożone jajko kukulki nie jest zidentyfikowane jako obce, zostaje wysiedziane przez ptaka zajmującego gniazdo. W przypadku odkrycia podłożonego jajka, jest ono albo wyrzucane z gniazda, albo całe gniazdo jest opuszczane. Działanie algorytmu opiera się na założeniu, że jajko w gnieździe odpowiada rozwiązaniu zagadnienia optymalizacyjnego, natomiast pojawienie się kukulczego jajka w gnieździe jest synonimem nowego rozwiązania zagadnienia optymalizacyjnego. Zastosowanie nowego elementu, wcześniej nie branego pod uwagę (jajko kukulki), może prowadzić do osiągnięcia lepszego wyniku niż w przypadku wykorzystania przewidzianego elementu. Innymi przyjętymi w algorytmie założeniami są:

- jedno gniazdo może zawierać tylko jedno jajko,
- ilość gniazd jest stała i zdefiniowana,
- każda kukulka składa jedno jajko w danej chwili czasu i składa je w losowym gnieździe,
- prawdopodobieństwo odkrycia przez gospodarza gniazda podłożonego jajka jest stała i zdefiniowana,
- liczba iteracji algorytmu jest stała i zdefiniowana,
- w przypadku odkrycia podłożonego jajka, gospodarz może wyrzucić jajko lub opuścić gniazdo i zbudować nowe w zupełnie innym miejscu.

Jednym z najistotniejszych czynników, które należy wziąć pod uwagę jest sposób poruszania się kukulek w celu podłożenia jajka [44]. Ruch ten nie może cechować się przewidywalnością i powinien umożliwiać losowość składania jajek przez kukulki. Powyższa metoda charakteryzuje się tym, że zarówno długość kroku jak i kierunek podążania jest losowy. W przypadku algorytmu rojowego kukulek ten lot zamodelowano poprzez wykorzystanie algorytmu losowego kroku zwanego *lotami Levy'ego* [47].

4. Kondycjonowanie sygnałów pH-metrii i pH-metrii z impedancją

4.1. Wybór przebiegów referencyjnych

Rozpoczynając proces kondycjonowania sygnałów, w pierwszej kolejności, z obszernego grona dostępnych sygnałów, dokonano selekcji tzw. przebiegów referencyjnych. Przebiegi te (w przypadku pH-metrii oraz pH-metrii z impedancją cechuje najwyższa dynamika zmian reprezentująca zmienność wartości pH oraz pH z impedancją w trakcie czasu trwania badania. Procedurę próbkowania reprezentatywnych sygnałów pomiarowych i zapisu do plików komputerowych przeprowadzano z wykorzystaniem programu Engauge w wersji 4.1.

Dane pomiarowe (wejściowe) nie były próbkowane ze stałą częstotliwością (jest to jedna z niedogodności zastosowanej metody digitalizacji przebiegów z urządzenia pomiarowego). Stąd też w kolejnym kroku zabiegiem koniecznym było przystosowanie wyników badań pH i impedancji do wersji cyfrowej o żądanych parametrach sygnału. Tego rodzaju działanie wiązało się z kolei z potrzebą ustalenia nowej – stałej – częstotliwości próbkowania odnośnych pomiarowych (poprzez usunięcie próbek sygnałów, określonych w nierównomiernych odstępach czasu i wyznaczenie nowych wartości próbek, w ściśle zdefiniowanych chwilach).

W celu realizacji wyżej opisanego zadania zastosowano metody interpolacji: *funkcjami sklejanymi, najbliższego sąsiada, wielomianem Hermita oraz liniową*. Natomiast w celu weryfikacji jakości dopasowania obliczono błędy pomiędzy wartościami oryginalnymi i odwzorowanymi (w tym celu brano pod uwagę charakter zrekonstruowanego sygnału, szczególnie pomiędzy oryginalnymi punktami pomiarowymi w miejscach węzłowych). Współczynnik dopasowania *fit*, reprezentujący błędy, wyznaczono na podstawie zależności (1).

Wyżej opisanego procesu rekonstrukcji sygnałów dokonywano za pomocą opracowanej i wykonanej aplikacji autorskiej, przy wykorzystaniu środowiska *LabView* firmy *National Instruments* v. 2012. Wartości błędów pomiędzy oryginalnymi a interpolowanymi przebiegami po rekonstrukcji sygnałów pH oraz impedancji metodami *liniową, najbliższego sąsiada, funkcji sklepanych* oraz *wielomianem Hermita* zestawiono w tab. 2.

Tab. 2. Wartości błędów rekonstrukcji sygnałów referencyjnych poszczególnymi metodami

Metoda	Błąd <i>fit</i> pH	Błąd <i>fit</i> impedancji
<i>liniowa</i>	0,0184%	0,0158%
<i>najbliższego sąsiada</i>	0,0184%	0,0227%
<i>funkcji sklepanych</i>	0,1456%	0,5617%
<i>wielomianu Hermita</i>	0,0063%	0,1226%

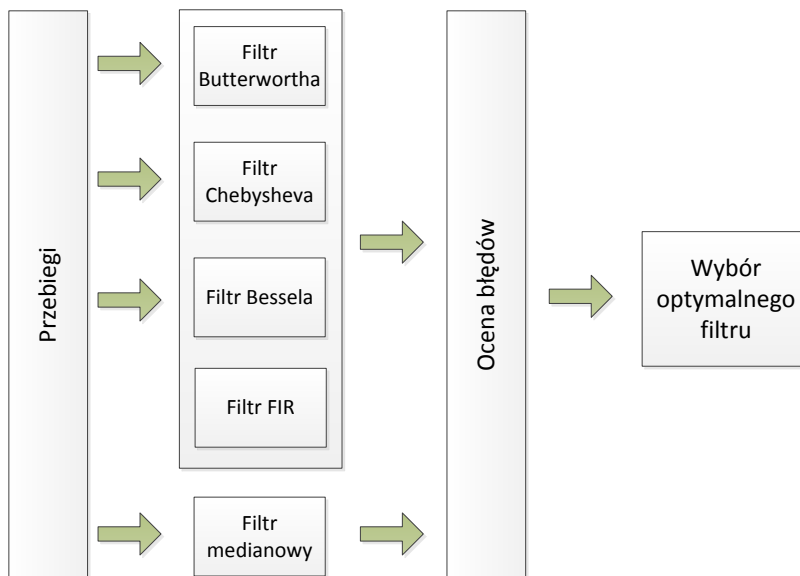
Porównując błędy dopasowania *fit* podane w tab. 2 należy zauważyć, że metoda *funkcji sklepanych* rekonstrukcji sygnału nie spełniła oczekiwań. Świadczy o tym najniższa wartość dopasowania przebiegów oryginalnego (referencyjnego) oraz zrekonstruowanego. Zastosowanie metody *najbliższego sąsiada* pozwala na uzyskanie zdecydowanie niższego błędu. Najmniejszy błąd w przypadku przebiegów pH uzyskuje się po zastosowaniu metody *wielomianu Hermita*. Na tej podstawie metodę *wielomianu Hermita* uznaje się za najwłaściwszą z punktu widzenia przedmiotowego zagadnienia rekonstrukcji sygnałów pH-metrii i stosuje się ją podczas dalszych rozważań. W przypadku impedancji do dalszych badań wykorzystano przebiegi interpolowane metodą *liniową*. Przy sposobności, należy nadmienić, iż stosując wybraną metodę uzyskuje się częstotliwość próbkowania o wartości $f_s = 1,66$ Hz, która odpowiada gęstości 100 próbek w przedziale równym 60 s.

4.2. Filtracja sygnałów pH-metrii i pH-metrii z impedancją

Zakres filtracji

Najważniejszym celem filtracji na etapie kondycjonowania sygnałów pomiarowych (wejściowych) było usunięcie zakłóceń o dużej dynamice zmian (wygładzenie przebiegów) bez straty informacji istotnych z punktu widzenia procesu diagnostyki. W celu realizacji tego zadania przyjęto procedurę filtracji przedstawioną na rys. 3.

Nadrzędnym celem filtracji przedmiotowych przebiegów jest usunięcie i/lub ograniczenie mocy składowych o częstotliwościach pasożytniczych. W inżynierii biomedycznej taka cecha filtrów jest szczególnie ważna, gdyż znajomość badanego zjawiska pozwala na reguły określić częstotliwości sygnałów będących szumem, zarówno natury technicznej (np. wyższe harmoniczne napięcia zasilającego) jak i medycznej (np. spowodowanych skurczami mięśni międzyżebrowych podczas oddychania). Zatem odpowiednio dobierając parametry filtrów można usunąć z sygnału pomiarowego te składowe, których obecność utrudnia czytelny odbiór istotnych diagnostycznie informacji.



Rys. 3. Schemat przyjętej procedury filtracji sygnałów

W przypadku filtracji wyników pH-metrii oraz pH-metrii z impedancją szczególnie istotne jest zachowanie wysokiej wierności tych sygnałów w otoczeniu wartości pH równej 4 (z racji konieczności odnoszenia się do tej wartości jako referencyjnej w przypadku oceny stanu zdrowia pacjenta metodą *DeMeestera* i/lub *Ryana*). W celu ilościowego określenia jakości proponowanej filtracji należy zdefiniować stosowną miarę. Przyjęto, że dla każdej z wykonanych analiz miarę tę będzie stanowił wyliczony każdorazowo współczynnik wartości zawartości harmonicznych (*Total Harmonic Distortion*, THD), zgodnie ze wzorem:

$$\text{THD} = \frac{\sqrt{\sum_{k=2}^n h_k^2}}{h_1} \quad (2)$$

gdzie: h_1 – amplituda pierwszej harmonicznej, a h_k – amplituda k -tej harmonicznej.

Realizacja badań w tym zakresie polegała na zastosowaniu filtrów *Butterwortha*, *Chebysheva*, *Bessela*, FIR i filtru medianowego, którego sposób doboru wymagał czasochłonnej analizy wyników w funkcji szerokości okna (od 2 do 60 próbek). W pozostałych przypadkach jakość filtracji uzależniano od doboru nastaw filtrów, m. in. częstotliwości odcięcia.

4.3. Zestawienie rezultatów filtracji oraz dyskusja

W celu wyboru najefektywniejszej metody filtracji w tab. 3 podano zestawienie wartości wszystkich współczynników THD w odniesieniu do wszystkich analizowanych przypadków. Współczynnik THD obliczono dla 50 harmonicznego sygnału (THD 50), 100 harmonicznego sygnału (THD 100) oraz 150 harmonicznego sygnału (THD 150). Ponadto, w sytuacjach w których było to możliwe, wyznaczono współczynnik THD_{max} określający maksymalną harmoniczną sygnału powyżej której THD nie ulega już zmianie.

Z analizy danych przedstawionych w tab. 3 wynika, że jedne z najmniejszych wartości błędu uzyskano dla filtru medianowego. Po wykonaniu serii badań symulacyjnych stwierdzono, że dobór szerokości okna jest zabiegiem koniecznym, wymagającym każdorazowego ustalenia w zależności od specyfiki przebiegu. Stwierdzono również, że efekty filtracji są wysoce niesatysfakcjonujące, bowiem można zaobserwować zarówno przedziały, w których rozpatrywane przebiegi zostały odfiltrowane właściwie (z zachowaniem właściwego trendu zmian), ale i takie, w których nadal występują liczne oscylacje i szумы pomiarowe, których charakter jest wysoce dynamiczny, a wartości zmian sygnału zbyt wysokie. Zdecydowanie lepsze rezultaty osiągnęte są w przypadku filtracji przebiegu pH, w przypadku którego wartość THD przy 50 harmonicznym wynosi 1,547, a zdecydowana większość zakłóceń jest zredukowana właściwie (obserwowane jest jednak wysokie spłaszczenie szczytów przebiegu po filtracji, pomimo zachowania prawidłowego trendu zmian).

W przypadku filtracji metodami częstotliwościowymi, najmniejszy błąd uzyskano dla dolnoprzepustowego filtru *Bessela*. Obliczone THD były jednakże podobne w przypadku powyższych metod, a istniejące różnice wynikały głównie z przesunięcia w osi czasu. Celem filtracji pH i impedancji było głównie pozbycie się pików związanych z zakłóceniami i wszystkie metody sprawdziły się do tego celu, aczkolwiek najmniejszy błąd uzyskano przy zastosowaniu filtru *Bessela*. Ostateczny wynik składowej THD_{max} jest zdecydowanie najniższy przy filtracji metodą *Bessela* (zarówno dla pH jak i impedancji) w porównaniu do pozostałych metod filtracji.

Tab. 3. Wartości współczynników błędów THD dla poszczególnych metod filtracji

Lp.	Metoda filtracji	Przebieg	THD50	THD100	THD150	THDmax
1	Przed filtracją	pH	1,963	2,355	2,539	nieokreślona
		Impedancja	1,464	1,649	1,795	nieokreślona
2.	<i>Butterwortha</i>	pH	1,561	1,656	1,696	1100: 1,711
		Impedancja	1,341	1,378	1,383	550: 1,385
3.	<i>Chebyszewa</i>	pH	1,558	1,667	1,740	1050: 1,815
		Impedancja	1,372	1,471	1,512	600: 1,526
4.	<i>Bessela</i>	pH	1,547	1,632	1,671	1000: 1,694
		Impedancja	1,316	1,359	1,368	500: 1,371
5.	Filtr FIR	pH	1,559	1,667	1,736	2650: 1,916
		Impedancja	1,369	1,473	1,566	1550: 1,776
6.	Filtr medianowy	pH	1,557	1,644	1,690	nieokreślona
		Impedancja	1,253	1,313	1,330	nieokreślona

Na podstawie powyższej argumentacji oraz po uwzględnieniu wyników jako najlepszą metodę filtracji pH należy uznać dolnoprzepustowy filtr *Bessela* o częstotliwości odcięcia 0,007 Hz, który zastosowano do pozostałych przebiegów pH.

5. Identyfikacja cech sygnałów pH-metrii i pH-metrii z impedancją

5.1. Założenia i zakres badań

Badania miały na celu opracowanie nowych mechanizmów przyspieszających ocenę badań przez lekarza gastroenterologa. W niniejszej rozprawie podjęto próbę opracowania alternatywnej metody oceny przebiegów pH na bazie metod i współczynników wykorzystywanych w technice cyfrowego przetwarzania sygnałów. W celu określenia skuteczności metod diagnostycznych wykorzystuje się pojęcia czułości i swoistości badania [48]. Czułość oblicza się zgodnie ze wzorem:

$$\text{czułość} = \frac{\text{liczba zdiagnozowanych chorych}}{\text{liczba wszystkich chorych w grupie badanej}} \quad (3)$$

Swoistość badania natomiast rozumie się jako:

$$\text{swoistość} = \frac{\text{liczba zdiagnozowanych zdrowych}}{\text{liczba wszystkich zdrowych w grupie badanej}} \quad (4)$$

Dodatkowo wykorzystuje się parametr *zrównoważonej dokładności* ZD [48] (ang. *ballanced accuracy, BAC*) obliczany zgodnie ze wzorem:

$$ZD = \frac{\text{czułość} + \text{swoistość}}{2} \quad (5)$$

5.2. Zastosowanie metod czasowo-częstotliwościowych

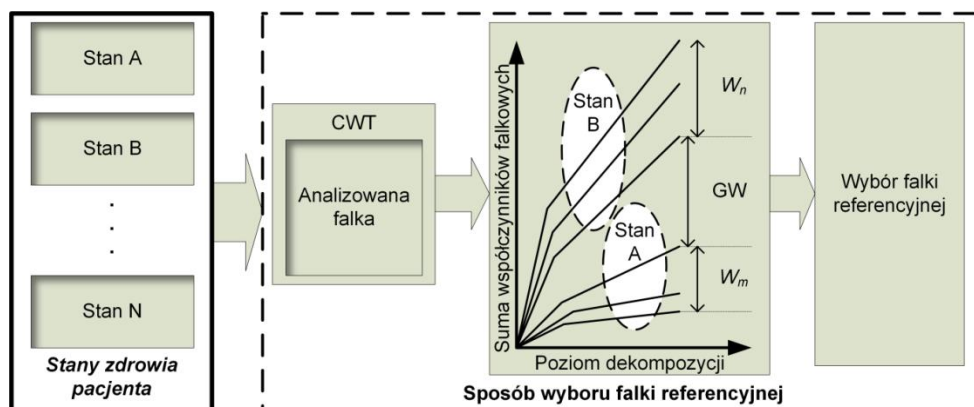
Badane przebiegi pH poddano analizie falkowej. Dokonując dekompozycji falkowej przebiegów spodziewano się odszukać jednoznacznych kryteriów różniących przebiegi pacjentów zdrowych od pacjentów chorych. W tym celu procesowi dekompozycji poddano rodziny przebiegów obejmujące:

- 21 godzinne wyniki badań (całkowity okres rejestracji) z podziałem na 4-godzinne interwały,
- przebiegi 20 minutowe mierzone od chwili zakończenia spożywania posiłku,
- przebiegi reprezentujące 6 godzinne i 25 minutowe okresy snu.

Wybór falki

Sposób wyboru falki dla potrzeb analizy sygnałów niestacjonarnych (sygnałów biomedycznych) został poprzedzony obszerną analizą literatury [27], [28], [49]–[51]. Z

przedmiotowej analizy literatury wynika, że różne stany zdrowia pacjenta reprezentowane są przez różne przebiegi pomiarowe, które można przedstawić w formie wykresów reprezentujących sumę współczynników falkowych w funkcji poziomu dekompozycji sygnału. W takim przypadku miarę rozbieżności pomiędzy stanami zdrowia pacjenta mogą stanowić współczynniki W_m i W_n – reprezentujące szerokość obszaru dla danego stanu zdrowia oraz współczynnik GW definiujący szerokość przerwy pomiędzy obszarami (rys. 4). W odnośnym przypadku zdefiniowano dwa stany pacjenta: A – chory, oraz B – zdrowy. Na podstawie sposobu wyboru falki referencyjnej, przedstawionego na rys. 4, należy spodziewać się, iż na różnice pomiędzy grupami krzywych reprezentującymi rozpatrywane stany w istotnym stopniu wpłynie rodzaj zastosowanej falki. Dlatego w procesie przedmiotowej analizy falkowej, dla każdego przypadku wykonywano ciągłą dekompozycję do poziomu 128. Dla każdego z poziomów dekompozycji otrzymano szereg współczynników falkowych, które następnie sumowano. W efekcie dekompozycji otrzymywano wektor o wymiarze 1×128 z sumami współczynników falkowych.



Rys. 4. Istota procesu wyboru falki referencyjnej

W tab. 4 przedstawiono wyniki odnośnych miar dla poziomów dekompozycji od 32 do 128 – z krokiem co 32 poziomy.

Biorąc pod uwagę poczynione wcześniej założenia odnośnie do procesu wyboru falki, wykazano że najefektywniejszą falką do dekompozycji przebiegów pH jest falka typu *Morlet*.

5.3 Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów 21– godzinnych

Prowadząc badania w odnośnym zakresie dokonano dekompozycji falkowej każdego z zarejestrowanych 21-godzinnych zapisów pH. W tym celu każdy przebieg podzielonego na siedem

4-godzinnych interwałów, a następnie – po wykonaniu procesu ich dekompozycji – zsumowano współczynniki falkowe (w funkcji poziomu dekompozycji) i naniesiono je na pojedynczy wykres, reprezentujący danego pacjenta.

Tab. 4: Zestawienie szerokości obszarów wyznaczanych przez współczynniki falkowe

	32			64			96			128		
	W1	GW	W2	W1	GW	W2	W1	GW	W2	W1	GW	W2
<i>db3</i>	90	191	45	392	400	118	1416	815	337	1416	815	337
<i>bior4.4</i>	74	163	40	325	341	100	787	434	177	1359	523	278
<i>Meyr</i>	-47	-29	-91	-213	-11	-31	-452	32	-68	-629	-27	-91
<i>Morlet</i>	46	93	27	169	235	61	379	343	102	832	283	155
<i>Shannon</i>	Brak możliwości wyznaczenia wskaźnika (rozwiązania niejednoznaczne)											
<i>Haar</i>	Brak możliwości wyznaczenia wskaźnika (rozwiązania niejednoznaczne)											

W kolejnym kroku zdefiniowano parametr W_x – współczynnik skrajnej różnicy, zgodny ze wzorem:

$$W_x = L_{\max_{128}} - L_{\min_{128}} \quad (6)$$

który stanowił miarę pomiędzy skrajnymi wartościami współczynników falkowych: $L_{\max_{128}}$ – reprezentujący maksymalną wartość dla 128 poziomu dekompozycji oraz $L_{\min_{128}}$ – reprezentujący minimalną wartość dla 128 poziomu dekompozycji.

Postępując w wyżej opisany sposób wyznaczono wartości współczynników W_x dla dwóch grup pacjentów podzielonych na grupy: testową i kontrolną. Uzyskane wyniki uprawniają do stwierdzenia, iż metoda analizy falkowej zapisu pH przełyku pacjentów z podejrzeniem choroby refluksowej nie jest w pełni skuteczną metodą oceny badań, jednak może ona służyć jako wstępne kryterium takiej oceny. Uzyskana czułość badania na poziomie 77% nie jest wprawdzie wystarczająca do wykorzystania metody jako jedyne źródła informacji diagnostycznej, jednakże może stanowić istotną informację wspomagającą proces diagnostyki. Na podstawie powyższej metody nie można ponadto stwierdzić stadium zaawansowania choroby czy sprawdzić klasycznych parametrów oceny stanu chorego. Jednakże w licznych przypadkach, w odniesieniu do aplikacji komputerowych wspomagających proces analizy i oceny stanu zdrowia pacjenta, szczegółowe rozpoznanie symptomów nie jest potrzebne (preferuje się wynik w postaci ułatwiającej pracę

specjalisty, w postaci czytelnego przekazu: zdrowy, chory lub niejednoznaczny – wymagający indywidualnego podejścia). W takiej sytuacji, przy uwzględnieniu korzyści oraz niedogodności powstałego rozwiązania – tab. 5, uzyskany efekt końcowy na bazie proponowanej metody jest do zaakceptowania.

Tab. 5. Korzyści oraz niedogodności klinicznego zastosowania proponowanej metody analizy całego przebiegu pH przełykowego

Korzyści	Niedogodności
Działanie wyłącznie na bazie zapisu pH	Czułość na poziomie 77%
Metoda prosta do implementacji w środowisku komputerowym	Brak możliwości określenia stopnia zaawansowania choroby
Elastyczność zastosowania metody – niezależnie od producenta urządzenia pomiarowego	Brak możliwości oceny częstości, liczby i czasów trwania poszczególnych epizodów refluksowych
Możliwość pełnej automatyzacji procesu wstępnej diagnostyki/klasyfikacji	Możliwość wykorzystania jedynie jako narzędzie dodatkowe, wspomagające proces diagnostyki

5.4. Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów snu

Kolejnym etapem badań było przeprowadzenie dekompozycji falkowej odniesionej do przebiegów snu pacjentów. Celem powyższego działania było sprawdzenie czy wykresy sum współczynników falkowych (w funkcji poziomu dekompozycji) pacjentów zdrowych i chorych różnią się od siebie w taki sposób, by mogły stać się pomocne z diagnostycznego punktu widzenia. Dlatego też, podczas badań podjęto próbę „uchwycenia” wyraźnej granicy, która pozwoliłaby na rozdzielenie przebiegów układających się w charakterystyczne „wachlarze”, w odniesieniu zarówno do osób zdrowych, jak i chorych. Tak jak poprzednio wykonano ciągłą transformatę falkową aż do 128 poziomu dekompozycji, po czym zsumowano współczynniki falkowe otrzymując wektor rozwiązań

Analiza powyższych wyników wskazuje, iż wyodrębnienie jednoznacznego kryterium oceny stanu pacjenta metodą analizy falkowej fazy snu nie jest możliwe. Wykresy pacjentów zdrowych i chorych pokrywają się w licznych przypadkach, stąd też nie ma bezpośredniej możliwości zaobserwowania granicy wyraźnego podziału płaszczyzny wykresu ze względu na umiejscowienie wykresów rozgraniczających osoby zdrowe i chore. Odnosząc wyniki powyższych obserwacji do medycznych kryteriów *DeMeestera* można wysunąć dodatkowy wniosek, że porównanie wyników pacjentów zdrowych z pacjentami chorymi (odnoszących się do fazy snu),

mija się z celem w odniesieniu do przypadków, w których wartości współczynników *DeMeestera* nie przekraczają wartości 25.

5.5. Analiza i efekty dekompozycji falkowej przebiegów w stanach po spożyciu posiłków

W trakcie prowadzenia badań dla wybranej i reprezentatywnej grupy pacjentów (zdrowych i chorych ponownie podzielonych na dwie grupy: testową i kontrolną) określono 20-minutowe przebiegi zmian pH, mierzone od chwili zakończenia spożywania posiłku. Podobnie jak w przypadku badań przebiegów pH podczas snu, badania te miały na celu wyznaczenie jasnego kryterium pozwalającego na odróżnienie krzywych (będących wynikiem analizy falkowej) reprezentujących osoby zdrowe lub chore. Analiza odnośnych fragmentów przebiegów pH wymaga specjalnego podejścia, bowiem w trakcie spożywania posiłku pH wewnątrz przełyku zmienia się w znaczącym stopniu (ze względu na wzmożony ruch perystaltyczny przełyku jak również odczyn samych składników pokarmowych przesuwanych z jamy ustnej do żołądka).

Dysponując pulą przebiegów przygotowanych do badań, dla każdego z nich wykonano ciągłą analizę falkową do 128 poziomu dekompozycji. Następnie – podobnie jak w badaniach wcześniejszych – wykreślono na wspólnej płaszczyźnie krzywe reprezentujące sumy współczynników falkowych w funkcji poziomu dekompozycji oraz wyznaczono wcześniej zdefiniowane miary – współczynniki W_x .

W wyniku przeprowadzonych badań uznano, że metoda analizy falkowej 20-minutowych przebiegów pH po spożyciu posiłku nie daje w pełni satysfakcjonujących rezultatów i dlatego nie może być wykorzystana jako jedyna metoda diagnozowania chorób refluksowych. Jednakże – podobnie jak analiza falkowa 21 godzinnych może być ona wykorzystywana jako dodatkowe źródło informacji, wspomagające podjęcie decyzji. Podnosząc wartość współczynnika W_x z 250 do 400, uzyskuje się współczynnik poprawnej klasyfikacji chorych na poziomie 71%.

W celu pełniejszego udokumentowania osiągniętych rezultatów w tab. 6 podano zestawienie najistotniejszych korzyści oraz najpoważniejszych niedogodności proponowanej metody – bazującej na analizie krzywych stanowiących wyniki przekształceń falkowych. Główną wadą powyższej metody jest potrzeba badania przebiegów po spożyciu posiłku, co wymaga od pacjenta zapisu (w urządzeniu pomiarowym) chwili w której rozpoczął i zakończył posiłek. Wobec powyższego proponowana metoda nie może być zastosowana do każdego przebiegu, gdyż bazuje na pewnych dodatkowych informacjach, aniżeli sam przebieg pH.

Tab. 6. Korzyści oraz niedogodności wyników analiz 20-minutowych przebiegów pH po posiłku

Korzyści	Niedogodności
Bazowanie wyłącznie na zapisie pH	Czułość na poziomie 71%
Efekt końcowy pozwalający na zastosowanie w procedurach automatycznej analizy	Brak możliwości oceny stopnia zaawansowania choroby
Brak konieczności stosowania zaawansowanego środowiska obliczeniowego	Brak możliwości oceny częstości, liczby i czasu trwania epizodów refluksowych
Wynik analizy przedstawiony w jasny i czytelny dla diagnosty sposób	Niemożność zastosowania metody dla każdego przebiegu pH – niezależnie od producenta urządzenia pomiarowego
Brak potrzeby oznaczania znaczników czasu snu	Konieczność stosowania znaczników czasu rozpoczęcia i zakończenia posiłku

6. Klasyfikacja wyników analizy z wykorzystaniem maszyny wektorów nośnych

6.1. Istota maszyny wektorów nośnych

W celu automatyzacji procesu klasyfikacji przebiegów reprezentujących dwa stany (stan zdrowia oraz stan GERD) sięgnięto po narzędzie zwane maszyną wektorów nośnych (*Support Vector Machine, SVM*), dla którego oprogramowanie przygotowano w środowisku Matlab®. Dla potrzeb automatycznej klasyfikacji stanów GERD wykorzystano te fragmenty przebiegów pH pacjentów, które reprezentują 20-minutowe okresy od chwili zakończenia spożycia posiłków. Podczas selekcji dostępnych przebiegów pH uwzględniano jedynie te, które spełniały następujące kryteria:

- liczba spożywanych przez pacjenta posiłków była nie mniejsza niż 3 (w czasie doby), co pozwalało na pozyskanie odpowiednio reprezentatywnego zestawu danych do dalszej analizy,
- zakładano każdorazowo stałe, 20 minutowe przedziały czasu (niezależnie od długości czasu snu pacjenta i tym samym pewnych cech osobniczych).

Poprawne zastosowanie algorytmu SVM wymaga podania – jako wartości wejściowej – tych danych, które mają być klasyfikowane. W przypadku przebiegów podaje się więc zbiór wartości je opisujących (wyznaczanych na podstawie przebiegów). Właściwy dobór tych wartości ma kluczowe znaczenie w procesie poprawnego i skutecznego działania SVM [33].

Dane macierzy wejściowej W służą do utworzenia rozwiązań klasyfikacyjnych, dzięki którym możliwa będzie identyfikacja i ocena stanów: zdrowia lub choroby. Podstawę takiej oceny – w efekcie działania algorytmu SVM – będzie stanowił obiekt/klasyfikator CP zawierający zbiór danych matematycznych umożliwiających klasyfikację poddawanych analizie badań. Do oceny zostaną wykorzystane wartości reprezentujące 20-minutowe przebiegi po posiłkach, zarówno osób chorych – stanowiących grupę testową (uczącą), jak i zdrowych – stanowiących grupę kontrolną (walidacyjną). Grupa testowa (ucząca) zostanie wykorzystana do opracowania klasyfikatora CP , którego wartość będzie odnoszona do wyników uzyskanych na podstawie przebiegów z grupy kontrolnej (walidacyjnej).

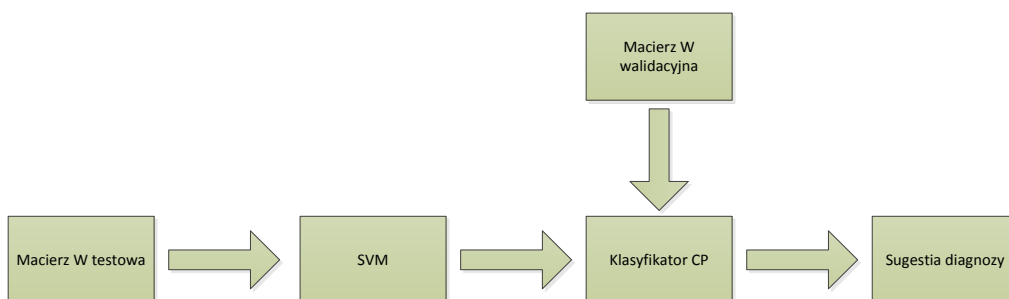
Istotą procesu klasyfikacji (na bazie klasyfikatora CP) jest właściwe, automatyczne przyporządkowanie pacjentów do jednej z dwóch grup reprezentujących stany: zdrowia lub choroby.

W celu zaprojektowania i implementacji Maszyny Wektorów Nośnych dla potrzeb zadania klasyfikacji wyników pH-metrii w stanach po spożyciu posiłków, ustalony został wektor w_i o wartościach określonych przez szereg parametrów matematycznych. Poszczególne dane stanowiące zestaw parametrów (funkcji opisujących), zdefiniowane wzorami [77] zostały zamieszczone w tab. 7.

Tab. 7. Tabela wykorzystanych funkcji opisujących [52]

Lp.	Nazwa
1	<i>Średnia wartość bezwzględna - MAV</i>
2	<i>Zmodyfikowana średnia wartość bezwzględna typu 1 – MAV1</i>
3	<i>Zmodyfikowana średnia wartość bezwzględna typu 2 – MAV2</i>
4	<i>Suma kwadratów wartości- SSI</i>
5	<i>Wariancja -VAR</i>
6	<i>Pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów -RMS</i>
7	<i>Długość przebiegu - WL</i>
8	<i>Średnia zmiana amplitudy - AAC</i>
9	<i>Procentowy odsetek myopulsów - MYOP</i>
10	<i>Amplituda Wilsona - WAMP</i>
11	<i>Współczynnik zmiany znaku zbrocza - SSC</i>

W celu udokumentowania przyjętej procedury badawczej, na rys. 5 przedstawiono schemat blokowy procesu tworzenia maszyny wektorów nośnych (SVM). Jak wynika ze schematu, na początku sformułowano szereg kryteriów procesu klasyfikacyjnego, których spełnienie stanowi wyznacznik jakości klasyfikatora. Kryteria podano w tab. 8.



Rys. 5. Schemat procedury opracowania i walidacji maszyny SVM

Zdefiniowane w tab. 8. przedziały wartości odzwierciedlają realne oczekiwania wobec klasyfikatora zakładając pewien margines błędu, który zgodnie z literaturą [78] mówi o

niemożności osiągnięcia 100% wartości czułości i swoistości – ze względu na naturę badań medycznych.

Tab. 8. Parametry projakościowe i sposób ich wyznaczania

Lp.	Parametr	Nazwa	Wartość oczekiwana
1	c_r	procentowa wartość poprawnego dopasowania przebiegów	co najmniej 90%
2	i_c	procentowa wartość niepewnych dopasowań	maksymalnie 10%
3	c_z	czułość	co najmniej 80%
4	s_w	swoistość	co najmniej 80%

6.2. Klasyfikacja wyników badań z wykorzystaniem funkcji opisujących

Wyniki badań przy wykorzystaniu 11 funkcji opisujących

Całą procedurę programowania maszyny SVM realizowano w oparciu o program Matlab firmy *Mathworks*. Do utworzenia maszyny wektorów nośnych wykorzystano funkcję kernel *Radial basis function* [53], [54], dostępną w bibliotece funkcji programu Matlab®. Po przeprowadzeniu pierwszego (wstępnego) treningu koniecznym stało się sprawdzenie poprawności działania maszyny wektorów nośnych. W tym celu zastosowano macierz W_{valid} zawierającą zestaw danych opisujących przebiegi pH bez informacji na temat stanu pacjenta. Wyniki tych klasyfikacji pokazano w tab. 9.

Tab. 9. Tabela wartości parametrów jakości klasyfikacji pacjentów z grupy walidacyjnej pierwszej SVM z wykorzystaniem 11 parametrów opisujących przebiegi pH

Lp.	Parametr	Poziom dopasowania
1	c_r	85%
2	i_c	0%
3	c_z	66%
4	s_w	94%

Analizując wyniki przedstawione w tab. 9 można zauważyć wysoką wartość współczynnika s_w określającego poziom swoistości metody, jak również wysoką wartość współczynnika c_r poprawnych dopasowań przebiegów do klas. Ponadto, należy zwrócić uwagę na parametr reprezentujący procentową wartość niepewnych dopasowań i_c , którego wartość wynosi 0%. Na tej podstawie – odnosząc wyniki klasyfikacji do wartości zakładanych z tab. 8 – można

stwierdzić, że procentowa wartość poprawnego dopasowania c_r , procentowa wartość niepewnych dopasowań i_c oraz procentowa wartość swoistości s_w spełniają zakładane wartości. Jedynym parametrem, którego wartość jest niższa od zakładanej (o 14%), jest procentowa wartość czułości c_z . Wynika z tego, że algorytm z niższą skutecznością wykrywa i klasyfikuje przebiegi chorych pacjentów, natomiast z bardzo dobrą skutecznością klasyfikuje przebiegi zdrowych pacjentów. Jednakże osiągnięty współczynnik c_z nie osiągnął oczekiwanej wartości.

Wyniki badań przy wykorzystaniu 2 funkcji opisujących

Na kolejnym etapie badań wykonano szereg symulacji mających na celu takie zaprojektowanie SVM, aby otrzymać najlepsze parametry jakości klasyfikacji, w tym – przede wszystkim – podniesienie wartości współczynnika czułości c_z . W celu osiągnięcia tego efektu dokonywano modyfikacji/doboru zestawów danych stanowiących wartości składowe macierzy opisującej W_{test} . W wyniku tych działań stwierdzono, że nadmiar danych analizowanych przez SVM jest z reguły niekorzystny. Stąd też spośród wszystkich danych wyznaczonych przez funkcje opisujące, należało wybrać tylko te parametry, które najdokładniej oddawały charakter zmian przebiegów rzeczywistych pH, zarówno w przypadku pacjentów zdrowych jak i chorych. Do rozwiązania zadania polegającego na wyznaczeniu takiego zestawu parametrów (stanowiącego *de facto* zestaw danych z macierzy W_{test}) zdecydowano o zastosowaniu optymalizacyjnego algorytmu rojowego kukułek (*Cuckoo Search*, CS). Jako funkcję celu (kryterium optymalizacji) przyjęto maksymalizację wartości procentowej parametru czułości c_z przy zachowaniu takich samych kryteriów projakościowych, jakie zawarto w tab. 8. Natomiast w tab. 10 przedstawiono przyjęte do obliczeń parametry algorytmu kukułek.

Tab. 10. Przyjęte współczynniki algorytmu rojowego kukułek

Lp.	Parametr algorytmu CS	Wartość
1	Prawdopodobieństwo znalezienia jajka kukułki – p	25%
2	Ilość gniazd – n	25
3	Liczba iteracji – t_{max}	100

W rezultacie zastosowania algorytmu kukułek najlepsze rezultaty (pod względem oceny parametrów projakościowych) uzyskiwano wówczas, gdy przebiegi pH były opisane jedynie dwoma parametrami: SSI oraz VAR. Wartości wszystkich otrzymanych parametrów projakościowych (dla obu wariantów: pierwszego zawierającego wszystkie parametry opisujące

oraz drugiego zawierającego dwa parametry opisujące: SSI i VAR) po walidacji zestawiono w tab. 11.

Tab. 11. Tabela wartości parametrów jakości klasyfikacji pierwszej SVM wykorzystującej wszystkie parametry opisujące oraz drugiej SVM wykorzystującej tylko dwa parametry opisujące po walidacji

Lp.	Parametr	Wartość dla pierwszej maszyny SVM	Wartość dla drugiej maszyny SVM
1	c_r	85%	90%
2	i_c	0%	0%
3	c_z	66%	85%
4	s_w	94%	80%
5	ZD	80%	82,5%

Z analizy danych zawartych w tab. 11 wynika, że ograniczenie danych w macierzach wartości opisujących spowodowało wzrost procentowej wartości poprawnie dopasowanych przebiegów c_r o 5%. Natomiast wartość parametru i_c (niepewnych dopasowań) pozostała nadal na satysfakcjonującym poziomie wynoszącym 0%. Ponadto, uzyskano znaczący (19%) wzrost parametru czułości c_z , niemniej jednak kosztem – zgodnego z oczekiwaniami – obniżenia poziomu swoistości o 14%.

Powyżej przedstawione wyniki badań dowodzą w sposób bezsporny, na możliwość wykorzystania maszyny wektorów nośnych do wspomaganie procesu automatycznej diagnostyki chorób refluksowych górnego odcinka pokarmowego. W przypadku pierwszej z opisanych maszyn SVM wysoka swoistość badania osiągnięta była kosztem niskiej czułości. W świecie nauk medycznych taka sytuacja nie jest odosobniona, bowiem wielokrotnie badania diagnostyczne mają na celu zidentyfikowanie osoby zdrowej i jej wykluczenie z dalszego procesu diagnostyki [55]–[58]. Tym samym należy uznać, iż przeprowadzone badania pokazały, że maszyna SVM jest w stanie klasyfikować przypadki zdrowe oraz patologiczne, z różną czułością i swoistością (wynikającą z ilości danych opisujących przypadki, które są zawarte w macierzy danych opisujących). W przypadku macierzy danych opisujących zawierających 11 wektorów danych czułość badania jest niższa w stosunku do swoistości o 28%, podczas gdy macierz danych opisujących zawierająca tylko dwa wektory danych (pochodzących z obliczenia SSI i VAR) pozwala na wzrost parametru czułości do 85%, przy jednoczesnym spadku wartości parametru swoistości badania do 80%. Ponadto, warto zauważyć, że zmniejszenie ilości danych opisujących skutkuje nieznacznym zwiększeniem parametru ZD.

7. Propozycja systemu wspomagania diagnostyki chorób układu pokarmowego

W przedmiocie stanowiącym istotę niniejszej rozprawy, podjęto próbę opracowania i wykonania aplikacji komputerowej dedykowanej dla ośrodków naukowych pragnących rozwijać zagadnienia diagnostyki medycznej na bazie przebiegów pH i impedancji. Dodatkowym zamiarem Autora jest to, by opracowana – prototypowa – aplikacja mogła stanowić cenne narzędzie wspomagające procesy dydaktyczne w jednostkach medycznych, ułatwiając procesy poznawania zasad diagnostyki chorób przewodu pokarmowego na bazie analiz wyników pH i impedancji.

7.1. Założenia budowy systemu

Nieliczne dostępne na rynku aplikacje komputerowe charakteryzują się ograniczonym zakresem działania. Pozwalają one bowiem z reguły jedynie na wyświetlanie wyników badań pH i impedancji przy czym są one przypisane do konkretnych producentów urządzeń pomiarowych. Niemożność ingerencji w kod aplikacji powoduje brak elastyczności w ich funkcjonowaniu, co skłoniło Autora do opracowania autorskiego programu komputerowego, spełniającego w znacznie szerszym zakresie potrzeby dydaktyczne i naukowe. Wymogi postawione opracowywanej aplikacji obejmowały przede wszystkim cechy:

- uniwersalności działania – z założenia program ma umożliwiać wyświetlanie i analizowanie przebiegów pH i impedancji bez względu na producenta urządzenia pomiarowego,
- transparentności – która oznacza, że interfejs użytkownika pozwoli na prostą i intuicyjną obsługę proponowanego systemu, a także na jego dostosowywanie do własnych potrzeb,
- modułowości – która oznacza, że program będzie miał strukturę kompaktową, grupującą pewne narzędzia (pozwalając na ich wykorzystanie bez konieczności integracji w inne moduły) w zależności od potrzeb i umiejętności użytkownika.

Mając na uwadze powyższe wymagania w 2013 roku rozpoczęto prace mające na celu opracowanie przedmiotowej aplikacji komputerowej, wyposażając ją w kolejne moduły wspomagające prace naukowo-dydaktyczne w zakresie analiz przebiegów pH i impedancji przełykowej [8]–[10]. Obecnie – opracowane w środowisku LabView firmy *National Instruments* rozwiązanie (którego doskonalenie przewiduje się w najbliższej przyszłości) – wypełnia częściowo istniejącą lukę na rynku programów służących do tego rodzaju analiz. Obecna struktura systemu pozwala na prowadzenie szeregu analiz sygnałów pH i/lub impedancji przełykowej w celu

poszukiwania korelacji zależności pomiędzy: pH, impedancją, a stanem pacjenta czy objawami. Ostatecznym celem jest wyposażenie aplikacji we wszystkie narzędzia analizy pH-metrii oraz pH-metrii z impedancją wykorzystywane w klasycznej ocenie badań, jak również w te narzędzia, których skuteczność udowodniono w badaniach z wykorzystaniem algorytmów rojowych oraz dekompozycji falkowej. Trwające prace nad kolejnymi modułami w przyszłości pozwolą całej aplikacji na osiągnięcie pełnej funkcjonalności, zgodnie z założeniami. Mnogość możliwości ingerencji w proponowane algorytmy (lub tworzenie własnych) umożliwia zastosowanie niekonwencjonalnego i innego od dotychczasowego sposobu analizy danych.

7.2. Architektura opracowanej i wykonanej aplikacji

Struktura aplikacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami wstępnie opracowana aplikacja posiada strukturę modułową, która oznacza możliwość niezależnego ich działania i konfiguracji. Tego rodzaju rozwiązanie posiada szereg zalet, spośród których należy niewątpliwie wymienić:

- funkcjonalność polegającą na możliwości dodawania kolejnych modułów (bez konieczności zmiany całej architektury systemu),
- możliwość modyfikacji lub wymiany danego modułu (bez konieczności restartu aplikacji przez użytkownika),
- elastyczność działania aplikacji pozwalającą na praktycznie dowolne jej konfigurowanie (według potrzeb określonych przez użytkownika).

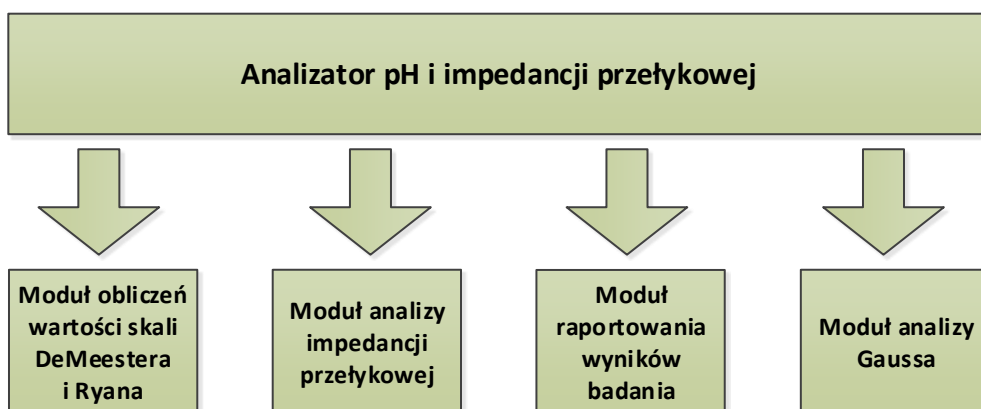
Dotychczas zrealizowane prace związane z proponowaną aplikacją gwarantują stabilność jej działania w różnych warunkach pracy (na różnych systemach operacyjnych). Pozwalają również na sprawdzanie działania złożonych procedur logicznych i matematycznych (dostępnych w aplikacji lub nowo utworzonych przez zaawansowanego użytkownika). Schemat aktualnej struktury przygotowanej aplikacji przedstawiono na rys. 6. Obecna funkcjonalność, a tym samym użyteczność opracowanej wstępnie aplikacji, wynika z możliwości narzędzi zaimplementowanych w każdym z czterech niezależnych modułów.

Perspektywy wykorzystania i rozwoju aplikacji

Powyższa funkcjonalność opracowanej aplikacji świadczy o jej wysokiej użyteczności dla pracy licznych jednostek badawczych i dydaktycznych. Tego rodzaju właściwość zdaje się szczególnie istotna ze względu na rosnącą potrzebę pogłębiania i poszerzania wiedzy z zakresu

chorób refluksowych przełyku oraz ogólnych tendencji do tworzenia nowych rozwiązań technicznych usprawniających proces autodiagnostyki medycznej.

Opracowane i wykonane oprogramowanie „prototypowe” charakteryzuje się strukturą otwartą algorytmu. W wyniku tego zarówno parametry poszczególnych wejściowych zmiennych, jak i postać oraz rodzaj zwracanych wyników zależą od ustawień użytkownika. Możliwa jest również rozbudowa oprogramowania o kolejne moduły i funkcje, zgodnie z wymaganiami użytkownika. Obecnie na etapie przygotowywania znajdują się moduły umożliwiające zaawansowane techniki kondycjonowania wczytywanych sygnałów, prowadzenie analiz czasowo-częstotliwościowych czy klasyfikację wg metod oraz algorytmów opracowanych i opisanych w rozprawie.



Rys. 6. Ogólna struktura proponowanej aplikacji wspomagającej analizę pH i impedancji

Zaproponowany przez Autora, wyżej opisany system wspomagania diagnostyki chorób układu pokarmowego, choć ciągle w wersji prototypowej, stanowi cenne narzędzie o dużej użyteczności praktycznej. Z kolei modułowa struktura systemu pozwala na dalszą jego rozbudowę i tym samym implementację kolejnych modułów o nowej funkcjonalności. Zatem, na obecnym etapie prac, zakłada się, że wraz z rozwojem badań i pogłębianiem wiedzy dotyczącej diagnostyki chorób refluksowych na podstawie analiz wyników pH-metrii i pH-metrii z impedancją możliwe będzie udoskonalanie zaproponowanego systemu, a tym samym zwiększanie jego funkcjonalności pod kątem nieustannie pojawiających się nowych wymagań.

8. Podsumowanie i wnioski

Badania prowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej podzielono na trzy etapy. Pierwszy z etapów badań pozwolił na wyłonienie najskuteczniejszych metod filtracji i rekonstrukcji sygnałów pomiarowych, które stanowiły warunek konieczny przystąpienia do dalszych analiz. Najefektywniejszymi metodami w zakresie pH okazały się interpolacja metodą *wielomianu Hermita* oraz filtracja metodą *Bessela*, dzięki którym poddany przetwarzaniu sygnał w najmniejszym stopniu różnił się od oryginalnego a filtracja niepożądanych składowych z sygnału była najlepsza. W przypadku interpolacji impedancji najlepszą metodą okazała się metoda *liniowa*.

W drugim etapie badań skoncentrowano się przede wszystkim za zastosowaniu analizy falkowej w celu identyfikacji i klasyfikacji przebiegów pH. W taki sposób uzyskano pierwsze obiecujące wyniki, pozwalające na rozróżnienie grupy osób zdrowych od osób chorych, ze skutecznością sięgającą 77% i 71%.

Z uwagi na niedogodności wynikając z drugiego etapu badań w trzecim etapie sięgnięto po najnowsze techniki klasyfikacji sygnałów, wykorzystujące maszynę wektorów nośnych oraz algorytm rojowy kukułek. Stosując odnośne narzędzie osiągnięto satysfakcjonującą zdolność klasyfikacji pacjentów, z podziałem na osoby zdrowe i chore, bowiem – w przypadku zastosowania 11 funkcji opisujących do przebiegów pH – uzyskano swoistość klasyfikacji na poziomie 94%. Dodatkowo wykazano, że ograniczenie liczby funkcji opisujących do dwóch wskaźników: opisujących wartości energii sygnału SSI oraz średniej z energii VAR pozwoliło na osiągnięcie niewiele niższej czułości – wynoszącej 85%, oraz swoistości badania – równej 80%.

Zadaniem Autora istotnym osiągnięciem rozprawy jest również prototyp proponowanego systemu komputerowego wspomagającego proces wstępnej i szybkiej diagnostyki chorób o podłożu refluksowym. Upowszechnienie się systemu może stanowić cenne narzędzie za pomocą którego (ponosząc niewielkie koszty) różne jednostki naukowe będą w stanie rozpocząć własne prace badawcze, mogące prowadzić do ciekawych i użytecznych wniosków w przedmiotowym zakresie lub w łatwiejszy sposób realizować zadania dydaktyczne. Można zatem oczekiwać, że proponowana aplikacja – jako produkt – spełni wszelakie wymagania rynku i okaże się rozwiązaniem o charakterze wysoce utylitarnym.

Powyżej przedstawione wyniki badań uzasadniają postawioną w rozprawie hipotezę pomimo faktu, iż opracowane trzy różne metody wspomagające proces podejmowania decyzji podczas diagnozowania chorób refluksowych górnego odcinka przewodu pokarmowego, różnią

się czułością i swoistością. Ocena efektywności autodiagnostyki w przedmiotowym przypadku jest jednak wysoce utrudniona, bowiem intensywne badania literaturowe nie pozwoliły na odnalezienie podobnych prac badawczych. W wyniku tego należy sądzić, że po raz pierwszy udało się skutecznie zastosować analizę falkową, algorytmy rojowe i maszynę wektorów nośnych do analizy przedmiotowych przebiegów. Z kolei odniesienie uzyskanych wartości poprawnej diagnozy do trafności diagnozy w procesach analizy innych sygnałów medycznych (np. EKG, która – zdaniem lekarzy specjalistów – nie przekracza 50% analizowanych przypadków), pozwala sądzić, że opracowane rozwiązanie cechuje oryginalność i unikatowość w skali światowej.

W miarę czynionych postępów, kolejno uzyskiwane wyniki były przedmiotem dyskusji na tematycznych konferencjach naukowych oraz tematem prac naukowych Autora [8]–[10]. Przeprowadzone dyskusje spotkały się z dużym zainteresowaniem środowisk naukowych i tym samym pozwoliły na częściowe zweryfikowanie uzyskiwanych rezultatów. Ponadto utwierdziły one Autora w słuszności podjętych działań, wskazując wyzwania na przyszłość, pośród których należy niewątpliwie zaliczyć: potrzebę weryfikacji proponowanych rozwiązań w warunkach klinicznych czy budowę modułu bazy danych pomiarowych (z uwzględnieniem wymagań *DeMeestera i Ryana*). Z tego względu Autor żywi nadzieję, że proponowane metody analizy i wnioskowania komputerowego z pewnością przyczynią się do skrócenia czasu potrzebnego do analizy wyników pH-metrii i pH-metrii z impedancją przez lekarza specjalistę, a jednocześnie zwiększą pewność i trafność ostatecznej diagnozy.

9. Literatura

- [1] T. Yamada, *Textbook of Gastroenterology*. Blackwell Publishing, 2009.
- [2] T. Yamada, *Podrecznik gastroenterologii*. Lublin: Czelej, 2006.
- [3] G. Porro, *Gastroenterologia i hepatologia*. Lublin: Czelej, 2003.
- [4] A. Krogulska and K. Wąsowska-Królikowska, "Refluks żołądkowo-przetykowy a refluks krtniowo-gardłowy - znaczenie w laryngologii," *Otolaryngologia*, vol. 8, no. 2, pp. 45–52, 2009.
- [5] I. Segal, C. S. Pitchumoni, and J. Sung, "Gastroenterology and hepatology manual : a clinician's guide to a global phenomenon," McGraw Hill, 2011, p. 27.
- [6] R. Tutuian, M. F. Vela, E. Hill, I. Mainie, A. Agrawal, and D. Castell, "Characteristics of Symptomatic Reflux Episodes on Acid Suppressive Therapy," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 5, pp. 1090–1096, 2008.
- [7] T. Yamada, "Postepy w gastroenterologii," Lublin: Czelej, 2006, p. 90.
- [8] P. M. Tojza, J. Jaworski, D. Gradolewski, and G. Redlarski, "Platform Supporting the Esophageal Impedance Analysis," in *Mechatronics, Ideas for Industrial Applications*, Springer International Publishing, 2015, pp. 397–405.
- [9] P. M. Tojza, D. Gradolewski, and G. Redlarski, "An Application Supporting Gastroesophageal Multichannel Intraluminal Impedance-pH Analysis," *SCITEPRESS - Sci. Technol.*, 2014.
- [10] G. Redlarski and P. M. Tojza, "Computer application supporting upper gastrointestinal tract disease diagnosis based on pH-metry analysis," *Pomiary Autom. Kontrola*, vol. 59, no. 3, pp. 193–195, 2013.
- [11] P. J. Kahrilas, "Will impedance testing rewrite the book on GERD?," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 7, pp. 1862–1864, 2001.
- [12] A. Lazarescu and D. Sifrim, "Ambulatory Monitoring of GERD: Current Technology," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 37, no. 4, pp. 793–805, 2008.
- [13] J. M. Pritchett, M. Aslam, J. C. Slaughter, R. M. Ness, C. G. Garrett, and M. F. Vaezi, "Efficacy of Esophageal Impedance/pH Monitoring in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease, on and off Therapy," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 7, pp. 742–748, 2009.
- [14] S. S. Shay, S. Bomeli, and J. E. Richter, "Reflux event (RE) clearing: Multichannel intraluminal impedance (MII) compared to pH probe and manometry in fasting severe GERD patients," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 5, p. A431, 2001.
- [15] D. Sifrim and F. Fornari, "Esophageal impedance-pH monitoring," *Dig. Liver Dis.*, vol. 40, pp. 161–166, 2008.
- [16] D. Sifrim, R. Holloway, J. Silny, Z. Xin, J. Tack, A. Lerut, and J. Janssens, "Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 7, pp. 1588–1598, 2001.

- [17] H. L. Smith, G. W. Hollins, and I. W. Booth, "Epigastric impedance recording for measuring gastric emptying in children: how useful is it?," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 17, no. 2, pp. 201–206, 1993.
- [18] R. Tutuian and D. O. Castell, "Use of multichannel intraluminal impedance (MII) in evaluating patients with esophageal diseases. Part III: Combined MII and pH (MII-pH)," *Pract. Gastroenterol.*, vol. 27, no. 3, pp. 19–28, 2003.
- [19] O. Kawamura, M. Aslam, T. Rittmann, C. Hofmann, and R. Shaker, "Physical and pH Properties of Gastroesophagopharyngeal Refluxate: A 24-hour Simultaneous Ambulatory Impedance and pH Monitoring Study," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, no. 6, pp. 1–11, 2004.
- [20] S. Ayazi, J. C. Lipham, J. A. Hagen, A. L. Tang, J. Zehetner, J. M. Leers, A. Oezcelik, E. Abate, F. Banki, S. R. DeMeester, and T. R. DeMeester, "A New Technique for Measurement of Pharyngeal pH: Normal Values and Discriminating pH Threshold," *Gastrointest. Surg.*, vol. 13, no. 8, pp. 1422–1429, 2009.
- [21] P. C. Belafsky, G. N. Postma, and J. A. Koufman, "The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS)," *Laryngoscope*, vol. 111, pp. 1313–1317, 2001.
- [22] M. Friedman, C. Hamilton, C. G. Samuelson, K. Kelley, R. Taylor, R. Darling, D. Taylor, M. Fisher, and A. Maley, "The Value of Routine pH Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Laryngopharyngeal Reflux," *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 146, pp. 952–958, 2012.
- [23] T. Nałęcz, *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000, tom.6 Sieci Neuronowe*. Warszawa, 2000.
- [24] J. T. Białasiewicz, *Fali i aproksymacje*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, 2000.
- [25] S. R. Messer, J. Agzarian, and D. Abbott, "Optimal wavelet denoising for phonocardiograms," *Microelectronics J.*, vol. 32, no. 12, pp. 931–941, 2001.
- [26] W. Zhou and J. Gotman, "Removal of EMG and ECG Artifacts from EEG Based on Wavelet Transform and ICA," *Proc. 26th Annu. Int. Conf. IEEE EMBS*, 2004.
- [27] M. Tokmakçi, "Analysis of the electrogastrogram using discrete wavelet transform and statistical methods to detect gastric dysrhythmia," *J. Med. Syst.*, vol. 31, no. 4, pp. 295–302, 2007.
- [28] S. Sharma and G. Kumar, "Wavelet analysis based feature extraction for pattern classification from single channel acquired EMG signal," vol. 50, no. SEPTEMBER 2012, pp. 10320–10324, 2012.
- [29] D. K. Kumar, N. D. Pah, and A. Bradley, "Wavelet Analysis of Surface Electromyography to Determine Muscle Fatigue," *Trans. NEURAL Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 11, no. 4, pp. 400–406, 2003.
- [30] D. Cvetkovic, E. D. Ubeyli, and I. Cosic, "Wavelet transform feature extraction from human PPG, ECG, and EEG signal responses to ELF PEMF exposures: A pilot study," *Digit. Signal Process.*, vol. 18, no. 5, pp. 861–874, 2008.
- [31] M. Arveti, G. Gini, and M. Folgheraiter, "Classification of EMG signals through wavelet analysis and neural networks for controlling an active hand prosthesis," *Proc. 2007 IEEE 10th Int. Conf. Rehabil. Robot.*, pp. 531–536, 2007.

- [32] N. S. Arikidis, E. W. Abel, and A. Forster, "Interscale Wavelet Maximum—A Fine to Coarse Algorithm for Wavelet Analysis of the EMG Interference Pattern," *Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, no. 4, pp. 337–344, 2002.
- [33] I. Steinwart and A. Christmann, *Support Vector Machines*. Springer, 2008.
- [34] C. Cortes and V. Vapnik, "Support-vector networks," *Mach. Learn.*, vol. 20, no. 3, p. 273, 1995.
- [35] W. S. Noble, "What is a support vector machine?," *Nat. Biotechnol.*, vol. 24, pp. 1565–1567, 2006.
- [36] I. Guyon, J. Weston, S. Barnhill, and V. Vapnik, "Gene selection for cancer classification using Support Vector Machines," *Mach. Learn.*, vol. 46, pp. 389–422, 2002.
- [37] R. Stoean and C. Stoean, "Modeling medical decision making by support vector machines, explaining by rules of evolutionary algorithms with feature selection," *Expert Syst. Appl.*, vol. 40, pp. 2677–2686, 2013.
- [38] D. Salas-Gonzalez, J. M. Górriz, J. Ramirez, M. López, I. Alvarez, F. Segovia, R. Chaves, and C. . Puntonet, "Computer-aided diagnosis of Alzheimer's disease using support vector machines and classification trees," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, pp. 2807–2817, 2010.
- [39] M. P. S. Brown, W. N. Grundy, D. Lin, N. Cristianini, C. W. Sugnet, T. S. Furey, M. Ares, and D. Haussler, "Knowledge-based analysis of microarray gene expression data by using support vector machines," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97, pp. 262–267, 1999.
- [40] E. Byvatov and G. Schneider, "Support vector machine applications in bioinformatics," *Appl. Bioinformatics*, vol. 2, no. 2, pp. 67–77, 2003.
- [41] J. A. Akrimi, A. Suliman, L. E. George, and A. R. Ahmad, "Classification red blood cells using support vector machine," *Proc. 6th Int. Conf. Inf. Technol. Multimed.*, pp. 265–269, Nov. 2014.
- [42] H. Marti A., D. S.T., O. E., P. J., and S. B., "Support Vector Machines," *IEEE Intell. Syst. Trends Controv. Featur.*, vol. 13, no. 4, pp. 18–28, 1998.
- [43] M. Dorigo, M. Montes de Oca, and A. Engelbrecht, "Particle swarm optimization," *Scholarpedia*, vol. 3, no. 11, p. 1486, 2008.
- [44] X. S. Yang, "Cuckoo search via Levy flights," in *Proc. of World Congress on Nature & Biologically Inspired % Computing*, 2009, pp. 210–214.
- [45] P. Civicioglu and E. Besdok, "A conceptual comparison of the Cuckoo-search, particle swarm optimization, differential evolution and artificial bee colony algorithms.," *Artificial Intell. Rev.*, vol. 39, pp. 315–346, 2013.
- [46] X. S. Yang and S. Deb, "Cuckoo search: recent advances and applications," *Neural Netw. Comput. Appl.*, pp. 1–6, 2013.
- [47] B. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*. New York: W.H. Freeman, 1982.

- [48] D. M. W. Powers, "EVALUATION: FROM PRECISION, RECALL AND F-MEASURE TO ROC, INFORMEDNESS, MARKEDNESS & CORRELATION," *J. Mach. Learn. Technol.*, vol. 2, no. 1, pp. 37–63, 2011.
- [49] S. Kara and F. Dirgenali, "A system to diagnose atherosclerosis via wavelet transforms, principal component analysis and artificial neural networks," *Expert Syst. Appl.*, vol. 32, no. 2, pp. 632–640, 2007.
- [50] L. Brechet, M. F. Lucas, C. Doncarli, and D. Farina, "Compression of biomedical signals with mother wavelet optimization and best-basis wavelet packet selection," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, no. 12, pp. 2186–2192, 2007.
- [51] C. Gordan and R. Reiz, "ECG signals processing using Wavelets," in *IEEE, proceedings of the fifth IASTED ...*, 2005.
- [52] A. Phinyomark, P. Phukpattaranont, and C. Limsakul, "Feature reduction and selection for EMG signal classification," *Expert Syst. Appl.*, vol. 39, pp. 7420–7431, 2012.
- [53] Y. W. Chang, C. J. Hsieh, K. W. Chang, M. Ringgaard, and C. J. Lin, "Training and Testing Low-degree Polynomial Data Mappings via Linear SVM," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 11, pp. 1471–1490, 2010.
- [54] S. Amari and S. Wu, "Improving support vector machine classifiers by modifying kernel functions," *Neural Networks*, vol. 12, no. 6, pp. 783–789, 1999.
- [55] A. S. Glas, J. G. Lijmer, M. H. Prins, J. B. Gouke, and P. M. M. Bossuyt, "The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 56, no. 11, pp. 1129–1135, 2003.
- [56] E. Tragardh, M. Claesson, G. S. Wagner, S. Zhou, and O. Pahlm, "Detection of acute myocardial infarction using the 12-lead ECG plus inverted leads versus the 16-lead ECG (with additional posterior and right-sided chest electrodes)," *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, vol. 27, no. 6, pp. 368–374, 2007.
- [57] R. J. Siegel, M. Ariani, M. C. Fishbein, J. S. Chae, J. C. Park, G. Maurer, and J. S. Forrester, "Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound," *Circulation*, vol. 84, pp. 109–117, 1991.
- [58] M. Law, S. Yang, H. Wang, J. S. Babb, G. Johnson, S. Cha, E. A. Knopp, and D. Zagzag, "Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 24, no. 1989–1998, 2003.