

10.3.2014

מידול (בגישת RMM) וניטור (בגישת SPC) של תהליך גדילת העובר

מיה מלמוד

מנחים: פרופ' חיים שור

ד"ר דיאמנטה בנסון-קרעי

פרופ' אשר בשירי





מה נציג היום ?

- ❖ על המחקר
- ❖ עקומות גדילה של עוברים – הפרקטיקה הקלינית כיום
- ❖ שיטת המידול RMM
- ❖ RMM כמודל כללי לעקומות גדילת עוברים מבוססות נתונים רוחביים
- ❖ התאמת RMM ושני מודלים נוספים למודלים של גדילה מהספרות
- ❖ התאמת RMM לנתוני ממוצעים של אוכלוסיית סינגפור
- ❖ התאמת RMM לנתוני גלם של Chitty
- ❖ איסוף נתונים בסורוקה
- ❖ מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM
- ❖ סיכום ומסקנות

על המחקר - מי?

2 - פרופ'

1 - ד"ר

1 - מאסטרנטית

20 - סטודנטים

400 - יולדות ויילודים



על המחקר - איך?

4 – כנסים בארץ

3 – כנסים בחו"ל

1 – מאמר שנשלח לסקירה

1 – מאמר שהתקבל לפרסום

Customized Fetal Growth Modeling and Monitoring - A Statistical Process Control Approach

Haim Shore^{*1}, Diamanta Benson-Karhi², Maya Malamud¹, Asher Bashiri³

March, 2013

R.1

1. Department of Industrial Engineering, Faculty of Engineering Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, POB 653, Beer-Sheva 84105, Israel
2. Department of Mathematics and Computer Science, the Open University of Israel, P.O.B. 808, Raanana 43107, Israel
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center; Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, POB. 151, Beer-Sheva, Israel

ABSTRACT

An SPC-based methodology is developed to detect early deviations of fetal biometry from expected normal growth. Using Response Modeling Methodology (RMM), an initial fetal growth model is estimated in Phase I, based on four ultra-sound (US) measurements. Regression-adjusted SPC control scheme, based on a new median control chart and a control chart for residuals variation, monitor absolute deviations from the expected growth trajectory (as predicted by the growth model). Hadlock's boundary reference centiles, currently used by obstetricians as "specification limits", are also integrated in the monitoring scheme. As pregnancy progresses, newly collected data dynamically update the parameters of the median prediction model and of the associated control limits. Real longitudinal data from both normal pregnancies and those that resulted in adverse medical outcomes have been analyzed, using four fetal US biometric measures. Results show that non-smooth growth trajectory, expressed in exceptionally large absolute deviations from predicted median values, is a good precursor to possible prenatal adverse outcomes. Directions for future research are outlined.

Key words: Customized fetal growth modeling and monitoring; Least absolute deviation; Nonlinear profiles; Response Modeling Methodology; Short runs; Statistical process control

הפרקטיקה הקלינית כיום - בדיקות אולטרסאונד



התפתחות העובר מאובחנת על ידי
מדדים שונים המתקבלים מבדיקות
אולטרסאונד שגרתיות לאורך
תקופת ההיריון

שבועות 5-10
אבחון הריון

שבועות 11-13
בדיקת שקיפות
עורפית

סקירת מערכות
מוקדמת

שבועות 22-24
סקירת מערכות
מאוחרת

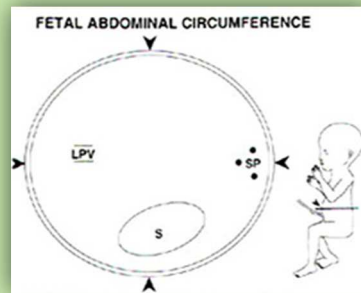
שבועות 32-34
הערכת
משקל

מספר הבדיקות
הסטנדרטי הוא
כ-3-5 במהלך
ההיריון

הפרקטיקה הקלינית כיום - המדדים הביומטריים בבדיקות האולטסאונד

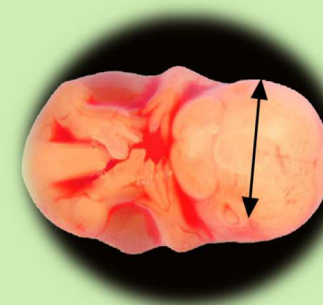
Abdominal Circumference (AC)

היקף הבטן



Biparietal Diameter (BPD)

המרחק בין הרקות



Head Circumference (HC)

היקף הראש

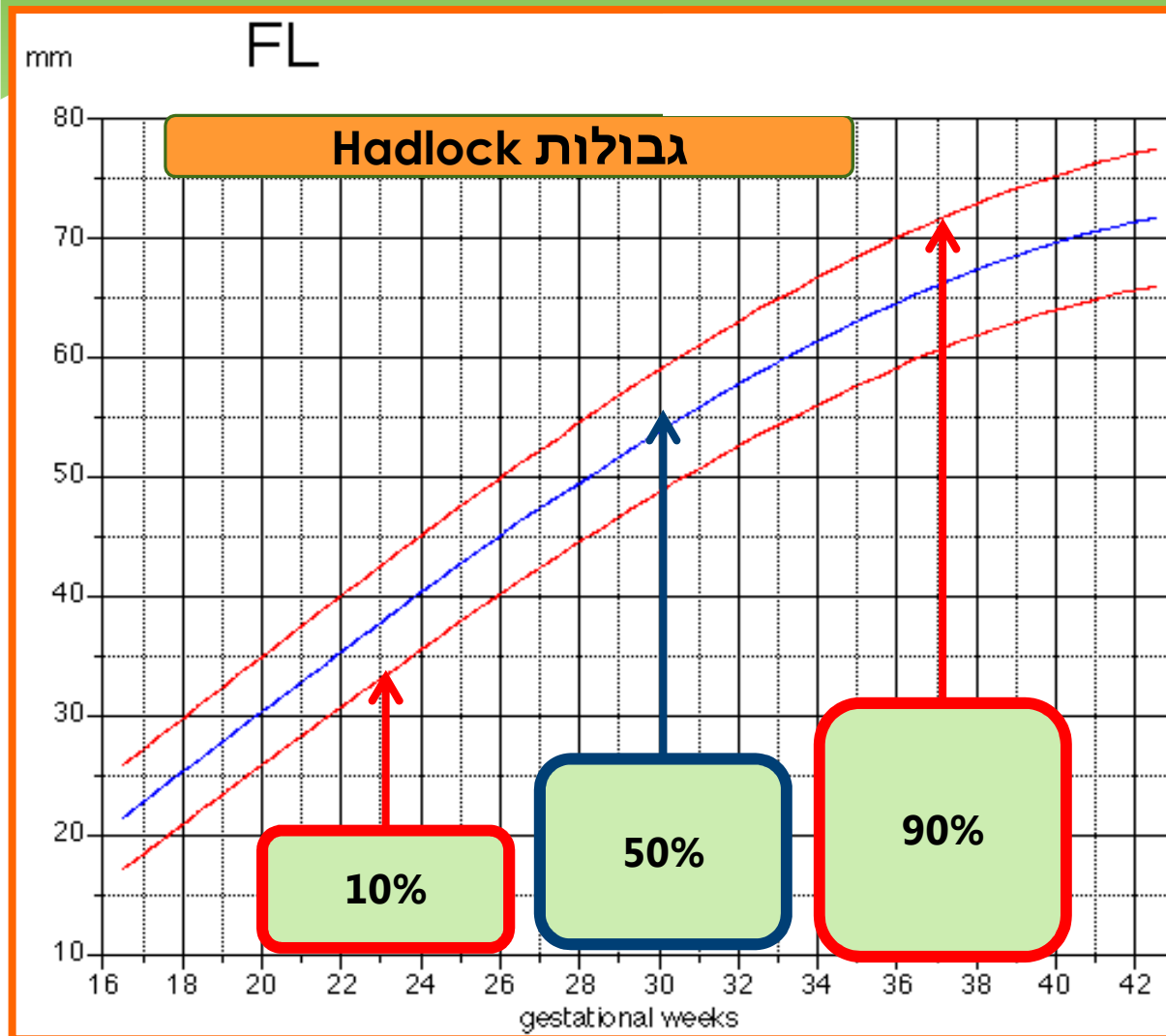


Femur Length (FL)

אורך עצם הירך



הפרקטיקה הקלינית כיום – גבולות 10%-90% של Hadlock



אין מדידה של העובר
ביחס לעצמו:

שינויים פתולוגיים
עלולים להתפתח, ואנו
לא נדע זאת, אלא
כאשר יחרוג מגבולות
כלל האוכלוסייה.

הפרקטיקה הקלינית כיום – אבחון עוברים קטנים וגדולים



IUGR



מקרוסומיה

סוגי מחקרים קליניים



מחקר רוחבי



מחקר אורכי

מתודולוגיית מידול RMM

Response Modeling Methodology

שיטת מידול המכילה מודלים רבים, תיאורטיים ואמפיריים, בעלי מאפיינים יחסיים קמורים או קעורים בין המשתנה המנבא לבין משתנה התגובה.

* מודל RMM מוצג כפונקציה קוונטילית שמביעה את קוונטיל התגובה במונחים של:

* המשתנה הנורמלי הסטנדרטי Z ,

* המנבא הליניארי LP,

* וקטור של פרמטרים,

* טווח השגיאה.



פרופ' חיים שור

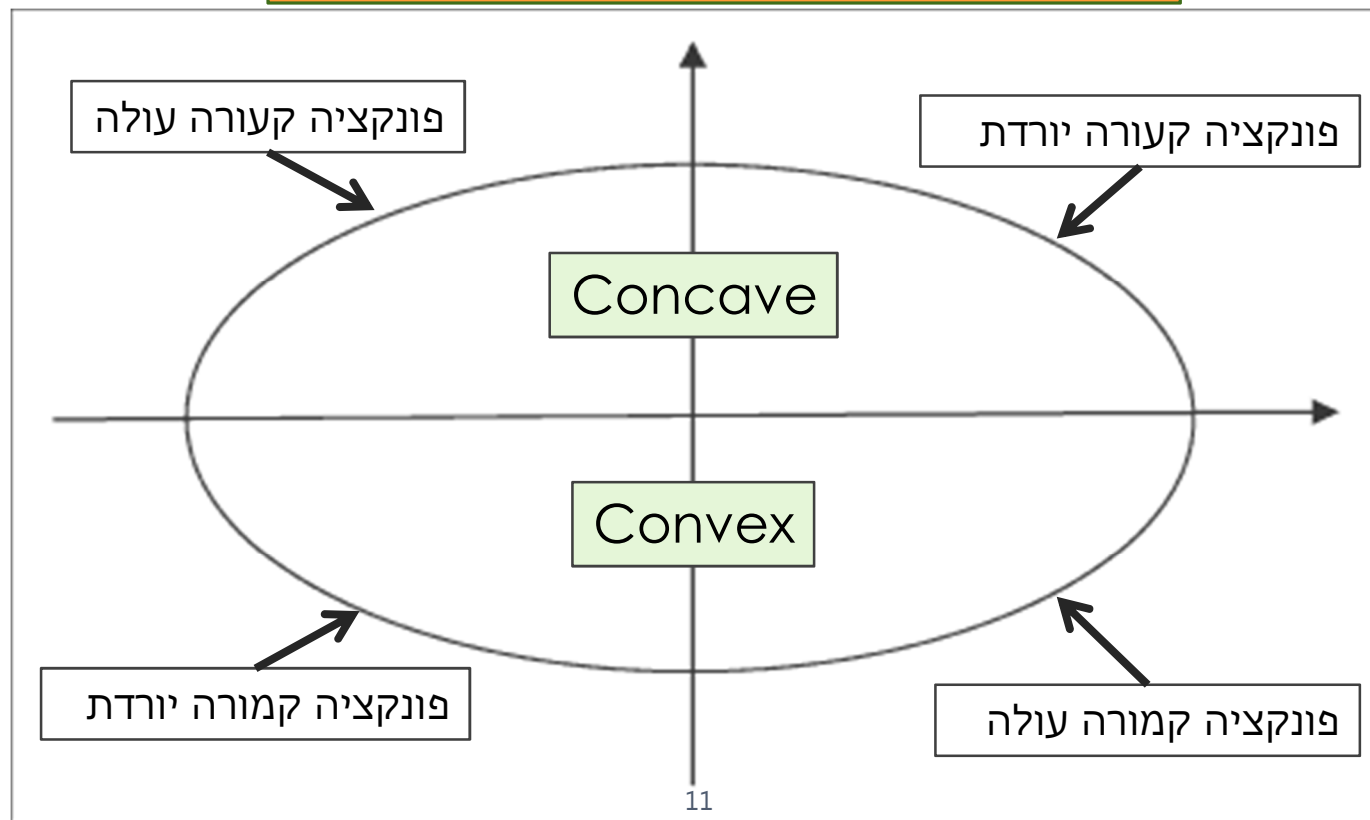


אוניברסיטת בן גוריון בנגב

RMM - פונקציות קמורות מונוטוניות

הנחה:

הפונקציה אותה ממדלים היא מונוטונית –
קמורה או קעורה, עולה או יורדת.



- RMM

סולם הפונקציות הקמורות מונוטוניות

$$Y = \exp \left[\frac{\alpha}{\lambda} (\eta^\lambda - 1) \right]$$

$$Y = V = \eta + \varepsilon_1$$

❖ יחס ליניארי: נקבע את $\alpha=1, \lambda=0$

$$Y = V^k$$

❖ חזקה: נקבע את $\alpha \neq 1, \lambda=0$

$$Y = e^V$$

❖ יחס מעריכי: נקבע את $\lambda=1$

$$Y = e^{V^k}$$

❖ חזקה מעריכית: נקבע את $\lambda \neq 1, \lambda \neq 0$

RMM - מחזוריות סולם הפונקציות

הקמורות מונוטוניות

$$f_1(\eta, \varepsilon_1; \theta_1) = \exp\{(\alpha/\lambda)[(\eta + \varepsilon_1)^\lambda - 1]\}$$

Insert: $\exp\{(\beta/\kappa)[(\eta + \varepsilon_1)^\kappa - 1]\}$

For $\kappa=0, \beta=1$: $\exp\{(\beta/\kappa)[(\eta + \varepsilon_1)^\kappa - 1]\} = \eta + \varepsilon_1$

הוספת שני פרמטרים מביאה למחזוריות "לינארי – חזקה – מעריכי", ניתן להוסיף שלבים בסולם לקמירות חזקה יותר:

❖ יחס מעריכי-מעריכי: נקבע את $\beta=1, \kappa \neq 0$

$$Y = e^{a \cdot e^v}$$

❖ חזקה מעריכית-מעריכית: נקבע את $\beta=1, \kappa \neq 0$

$$Y = e^{a \cdot e^{v^k}}$$

RMM – פונקציות מוכרות לאורך סולם הפונקציות הקמורות מונוטוניות

Newton's kinetic energy: $E_k(V) = M(V^2/2)$

❖ חזקה

Radioactive decay: $R(t) = R_0 e^{-kt}$

❖ יחס מעריכי

Antoine equation: $\log(P) = A + (B/(T + C))$

❖ חזקה מעריכית

Arrhenius formula: $R_e(T) = A e^{-E_a/k_B T}$

Gompertz growth model: $Y = b_1 \exp(-b_2 e^{-b_3 X})$ ❖ יחס מעריכי-מעריכי

RMM – תכונות חשובות

* תכונת הקמירות ההמשכית ← טיב התאמה

(אין צורך בקביעת צורת המודל או המנבא הליניארי מראש, מידול אמפירי אמיתי)

* מיעוט פרמטרים ← יציבות המודל

* ניתן למדל את סטיית התקן של הטעות הקשורה במנבא הליניארי (systematic variation) ואת הטעות האקראית (random variation)

בשיטת מידול אחת.

התאמת RMM ושני מודלים נוספים למודלים של גדילה מהספרות - שלושת המודלים להשוואה

Hadlock et al., אוכלוסיה אמריקאית, 1984

מודל פולינומיאלי

$$BPD \text{ or } HC = a + b * x + c * x^3$$

$$FL \text{ or } AC = a + b * x + c * x^2$$

Sniders & Nicolaides, אוכלוסיה בריטית, 1994

מודל לוגריתמי

$$BPD \text{ or } HC \text{ or } AC = 10^{(a + b * x + c * (x^2))} + k$$

$$FL = \sqrt{a + b * x + c * (x^2)}$$

RMM, 2005

מודל RMM

$$BPD \text{ or } HC \text{ or } AC \text{ or } FL = e^{\text{Log}[M-L] + \frac{a}{b} * (e^{b*z} - 1) + c*z} + L$$

התאמת RMM ושני מודלים נוספים למודלים של גדילה מהספרות – אמידת המודלים לקירוב



הפרמטרים של המודלים נאמדו באמצעות מינימיזציה של L2 norm:

$$L2^* = \underset{\{\theta\}}{\text{Min.}} \left\| f_a(x; \theta) - f_e(x; \omega) \right\| = \underset{\{\theta\}}{\text{Min.}} \left\{ \left(\int (f_a(x; \theta) - f_e(x; \omega))^2 dx \right)^{1/2} \right\}$$

הערך
המינימלי
שנמצא עבור
L2 norm

גיל ההיריון
בשבועות

הקירוב
המותאם

המודל
המדויק אליו
מתבצע
הקירוב

התאמת RMM ושני מודלים נוספים למודלים של גדילה מהספרות – דוגמה להמחשה: גרף הטעות של קירוב למודל Leung עבור HC

$$HC = -9.715 + 1.428 * x - 0.00021 * x^3$$

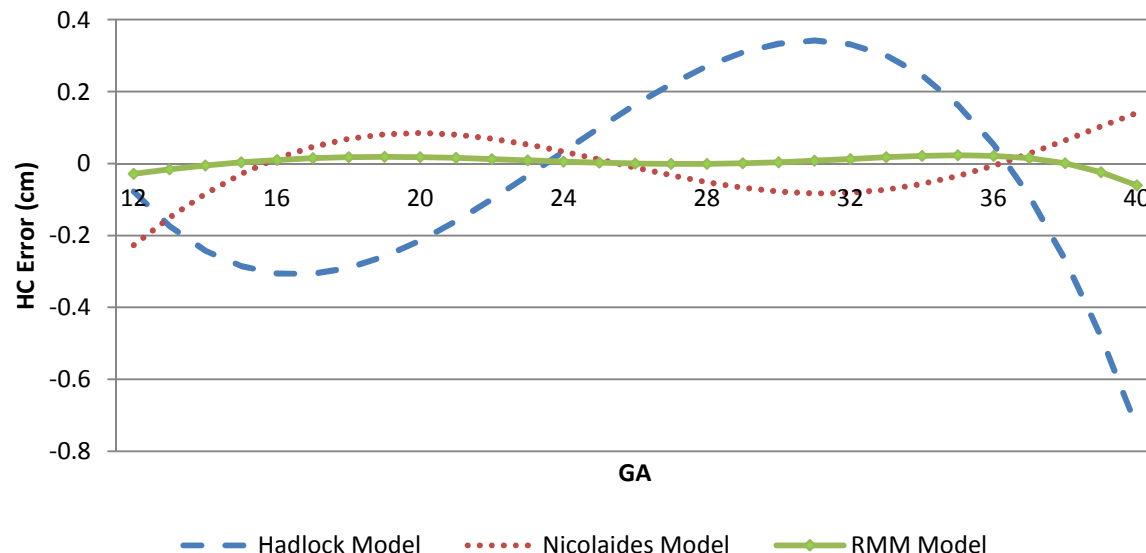
:Hadlock et al.

$$HC = 10^{0.953+0.0345*x-0.00042*x^2} - 13.096$$

:Sniders & Nicolaides

$$HC = e^{\log(M+18.619) - \frac{14.328}{0.074} * (e^{-0.074*z} - 1) - 13.679*z} - 18.619$$

:RMM

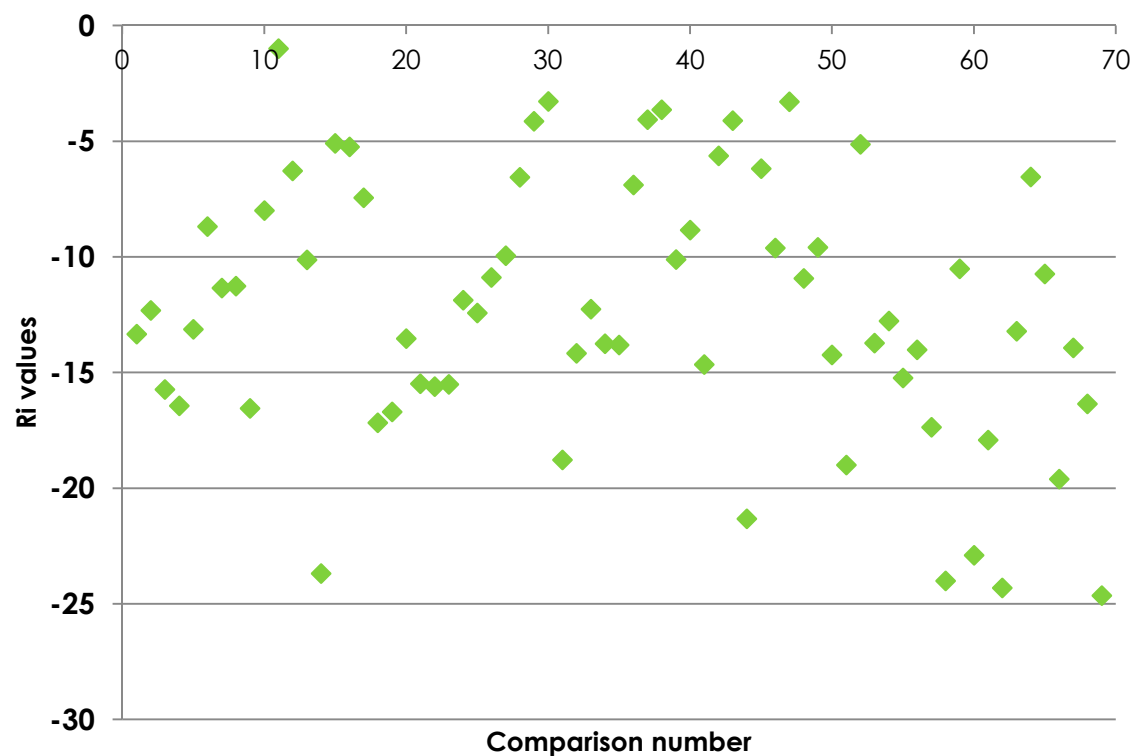


הטעות המרבית:

Hadlock	28.15%
Nicolaides	165.5%
RMM	2.48%

10.3.2014

התאמת RMM ושני מודלים נוספים למודלים של גדילה מהספרות - מדד R להשוואה בין המודלים



$$R = \log\left[\frac{L2^*(\text{RMM})}{L2^*(\text{non-RMM})}\right]$$

באיור: ערכי מדד R שהתקבלו
עבור 69 השוואות

התאמת RMM לנתוני ממוצעים של אוכלוסיית סינגפור - מודל RMM



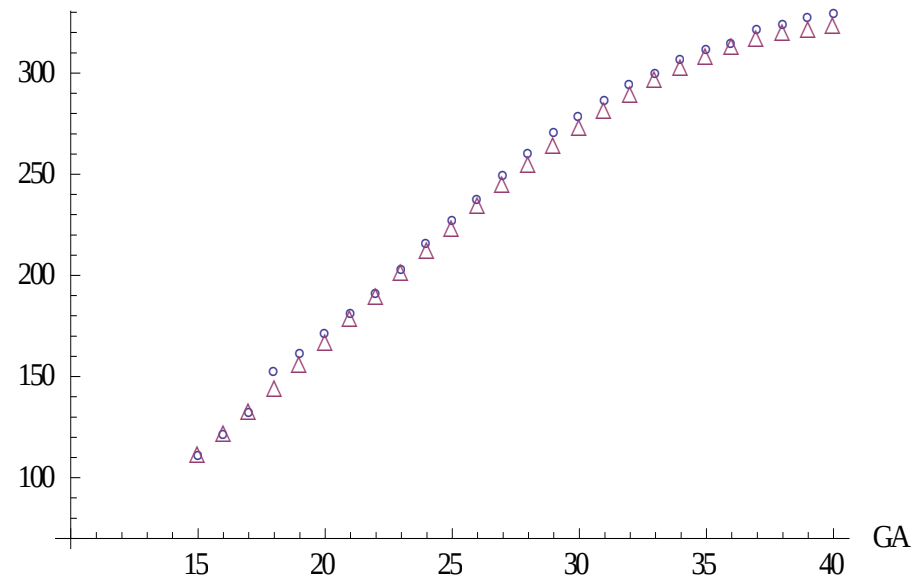
$$y = L + (Y_j^* - L) \times e^{\frac{a}{b}(e^{bz} - 1) + cz}$$

$$z = \frac{(x - X_j^*)}{X_j^*}$$

המודל מאולץ לעבור דרך נקודה (X_j^*, Y_j^*)
שנבחרה כך שתמזער את הממוצע המשוקלל
של ריבועי השגיאות (Weighted Mean Squared Error, WMSE):

$$WMSE_j = \sum_{j=1}^m \left(\frac{1}{\sigma_j^2 / n_j} \right) [\bar{Y}_j - \hat{Y}_j(RMM)]^2$$

HC Means by Lai & Yeo 1995 from Singapore sample
HC (mm): Actual ($\circ$), Predicted (Δ)



התאמת RMM לנתוני ממוצעים של אוכלוסיית סינגפור - השוואה בין מודל RMM ו- own model

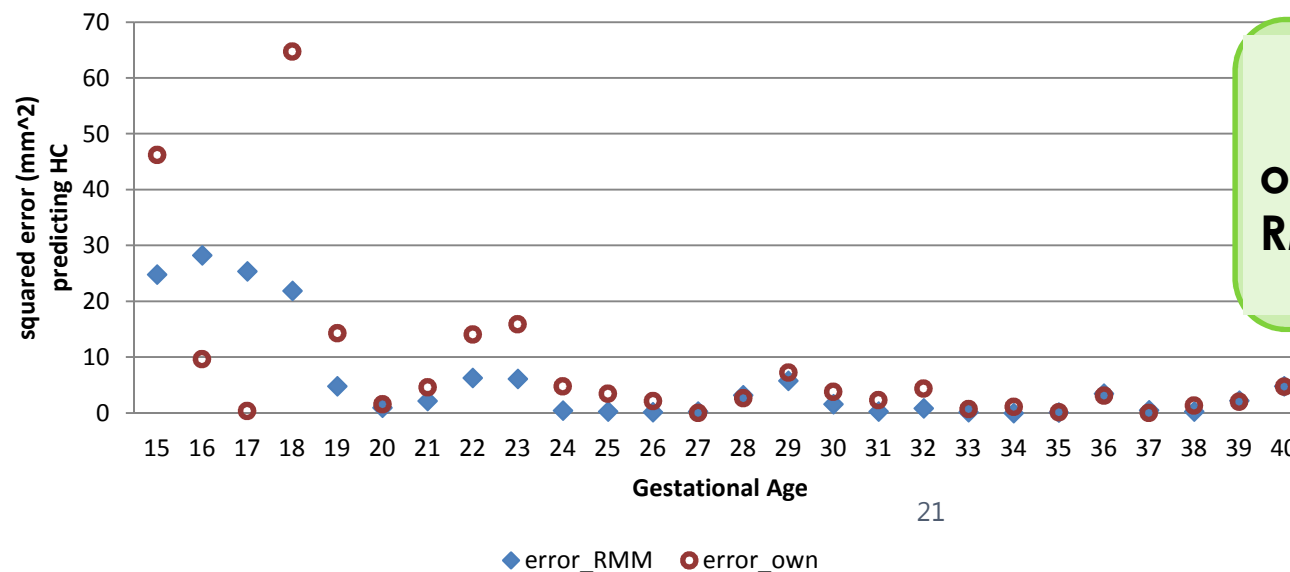
$$HC = -20.194 + (302.75 + 20.194) * e^{-\frac{6.102}{0.52} * \left(e^{-0.52 * \frac{(x-34)}{34}} - 1 \right) - 5.48 * \frac{(x-34)}{34}}$$

:RMM

$$HC = -129.735590 + 15.951564(GA) - 0.002822(GA)^3$$

:Own model

באיור: ריבועי השגיאות מהתאמת RMM ו-"own model" לממוצעי המדגם של
המדד הביומטרי HC המדווחים עבור אוכלוסיית סינגפור (Lay and Yeo, 1995)



ערכי MSE שהתקבלו:

own model	8.27606
RMM	5.584151

התאמת RMM לנתוני גלם של Chitty

מודל RMM



$$\log(M_Y - L) = \mu + \left(\frac{a}{b}\right)[(\eta)^b - 1]$$

מודל RMM לחציון:

מודל RMM שהותאם תוך מזעור MAD:

$$\log(M_Y) = 2.285 + \left(\frac{1}{-0.049}\right)[(-13.223 + 1.613x)^{-0.049} - 1]$$

התאמת RMM לנתוני גלם של Chitty

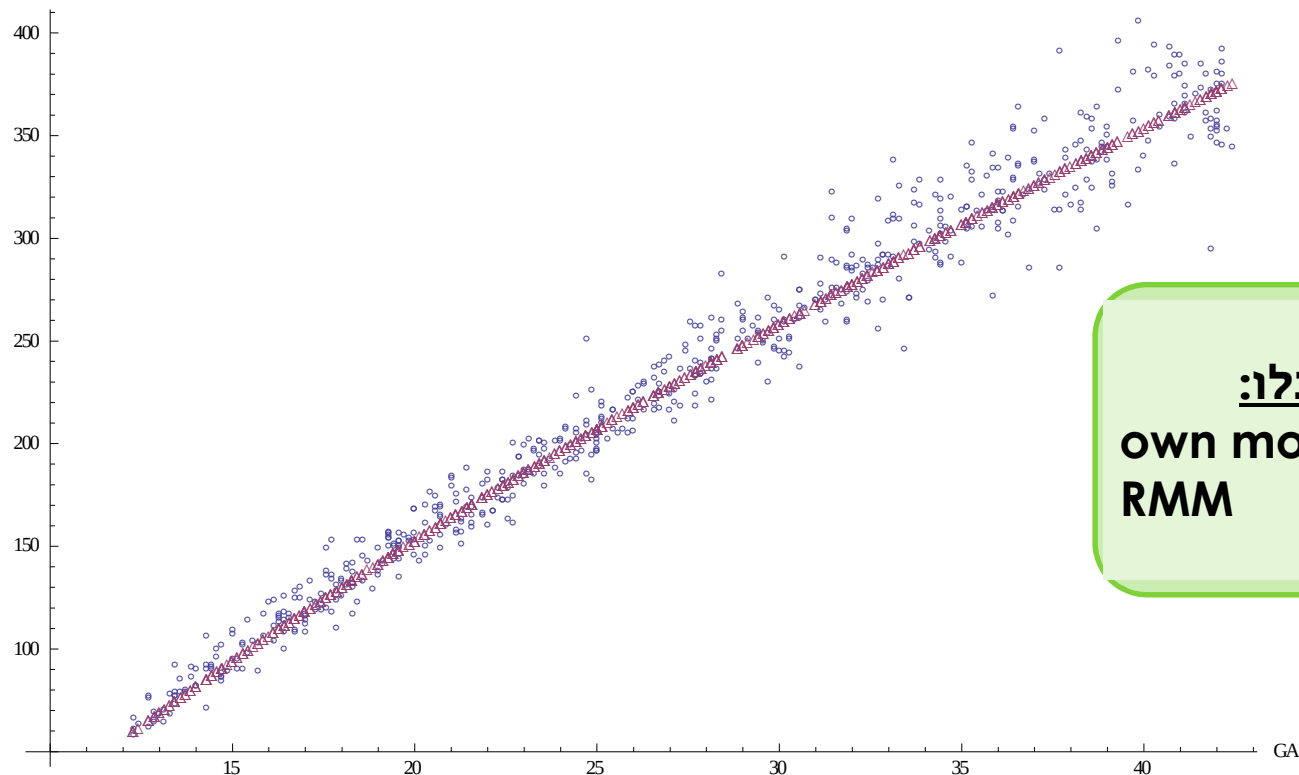
השוואה בין מודל RMM והמודל שדווח במקור

$$AC = -87.05 + 12.28(GA) - 0.0008088(GA)^3$$

:Chitty and Altman, 1994

Modeling Median AC from Chitty Data using RMM

AC (mm): Actual (°), Predicted (Δ)



ערכי MAD שהתקבלו:

own model	10.163
RMM	10.133

10.3.2014

איסוף נתונים בסורוקה – אישור ועדת הלסינקי



תאריך: 29/08/2013

לכבוד

ד"ר אשר בשירי

נשים ב'

הנדון: אישור לביצוע מחקר שאינו ניסוי בבני-אדם

בהתאם לבקשתך ניתן בזה אישור מספר 10635 לביצוע המחקר לפי תוכנית המחקר שצורפה לבקשה.

מספר הבקשה : 10635

נושא המחקר:

A Technique for Generating Customized Fetal Growth Curves

(9) תוקף האישור: 31/08/2014

בהצלחה!

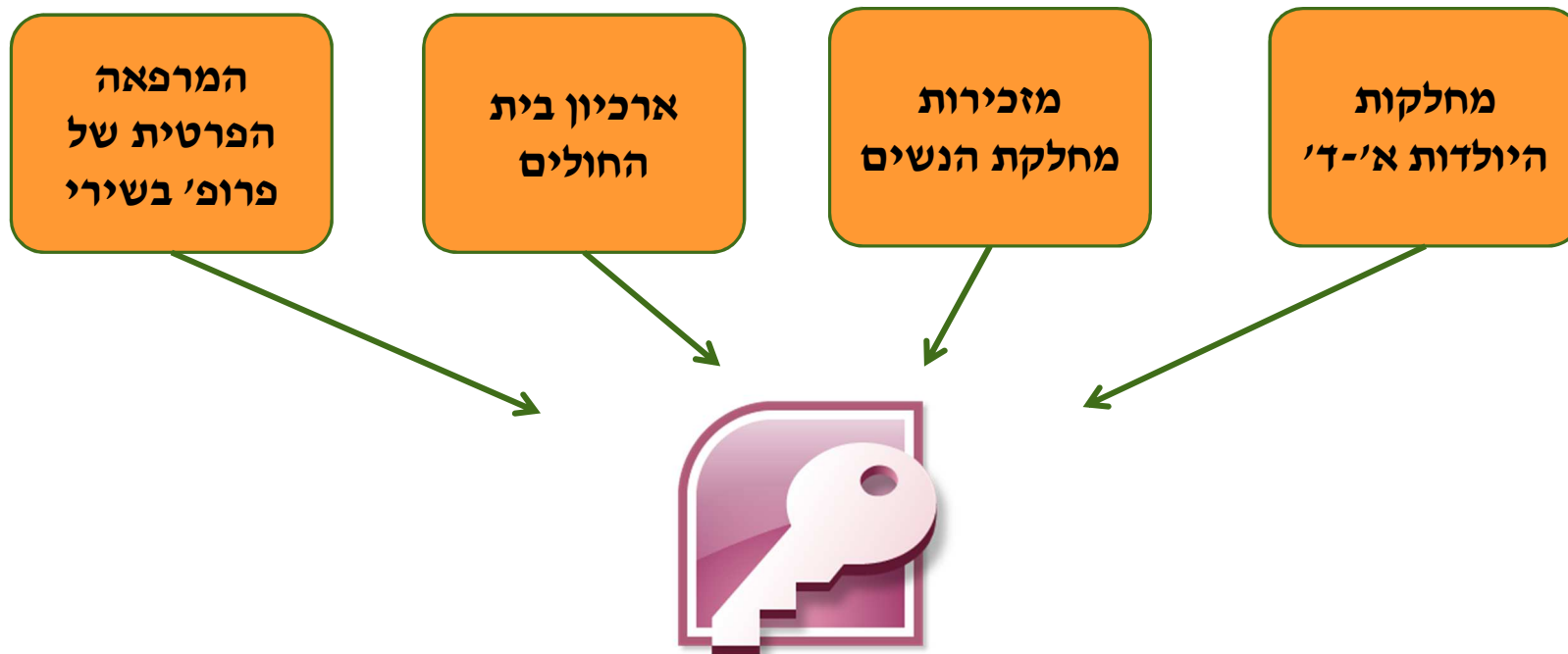
בכבוד רב,
ד"ר יהודה דודסון
מנהל המוסד הרפואי

1.9.13

העתק: יו"ר ועדת הלסינקי המוסדית



איסוף נתונים בסורוקה – בניית בסיס הנתונים



איסוף נתונים בסורוקה – הנתונים שנאספו



איסוף נתונים בסורוקה – הנתונים שנאספו



איסוף נתונים בסורוקה – הנתונים שנאספו



•הסטוריה מיילדותית
של האם

איסוף נתונים בסורוקה – הנתונים שנאספו

Hospital Ref. Physician ID Name	DR. ASHER BASHIRI	Diag. Physician Sonographer Heart Rate Indication	bpm				
	מידע חסוי						
LMP	23-10-2009	EDD by LMP	30-07-2010				
Average GA	23w5d	EDD by Average GA	31-07-2010				
Estab. Due Date		GA by LMP	23w6d				
EFW Hadlock4	667g (1lb 7oz. +55.28%)						
Fetal Biometry	1	2	3	Last		G.A.	SD
BPD	Hadlock	5.67		5.67	cm	23w2d ± 12d	-0.67
OFD	Hansmann	7.41		7.41	cm	23w4d ± 12d	
HC	Hadlock			20.73	cm	22w6d ± 11d	-1.55
AC	Hadlock	19.78		19.78	cm	24w3d ± 15d	+0.26
FL	Hadlock	4.35		4.35	cm	24w2d ± 15d	+0.03

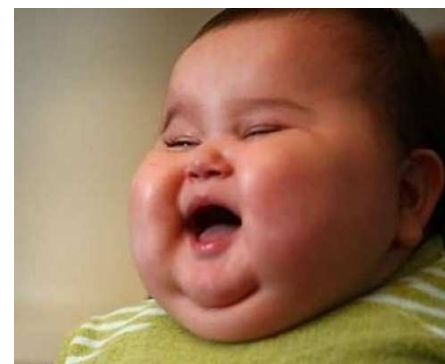
מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – מוטיבציה



≠

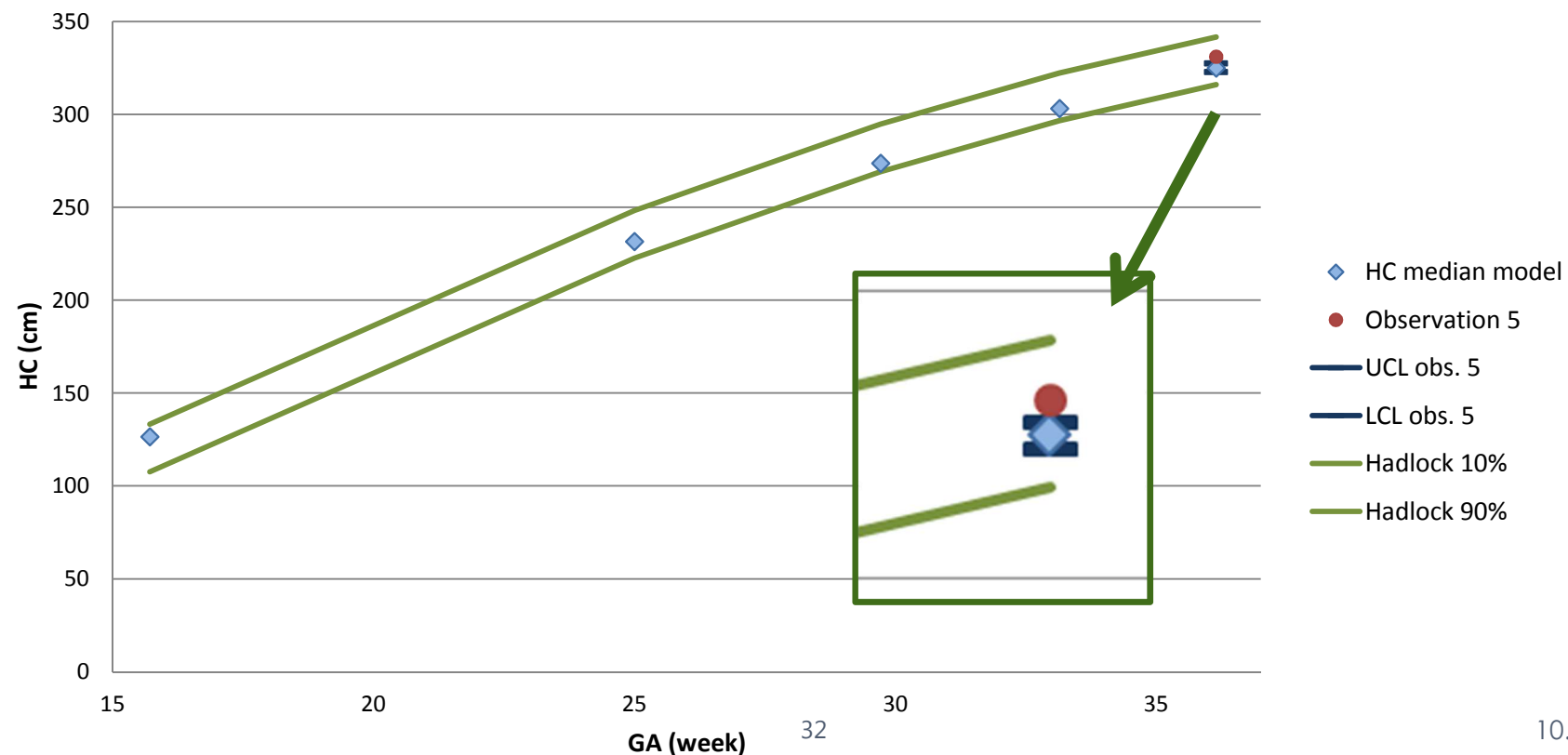


≠



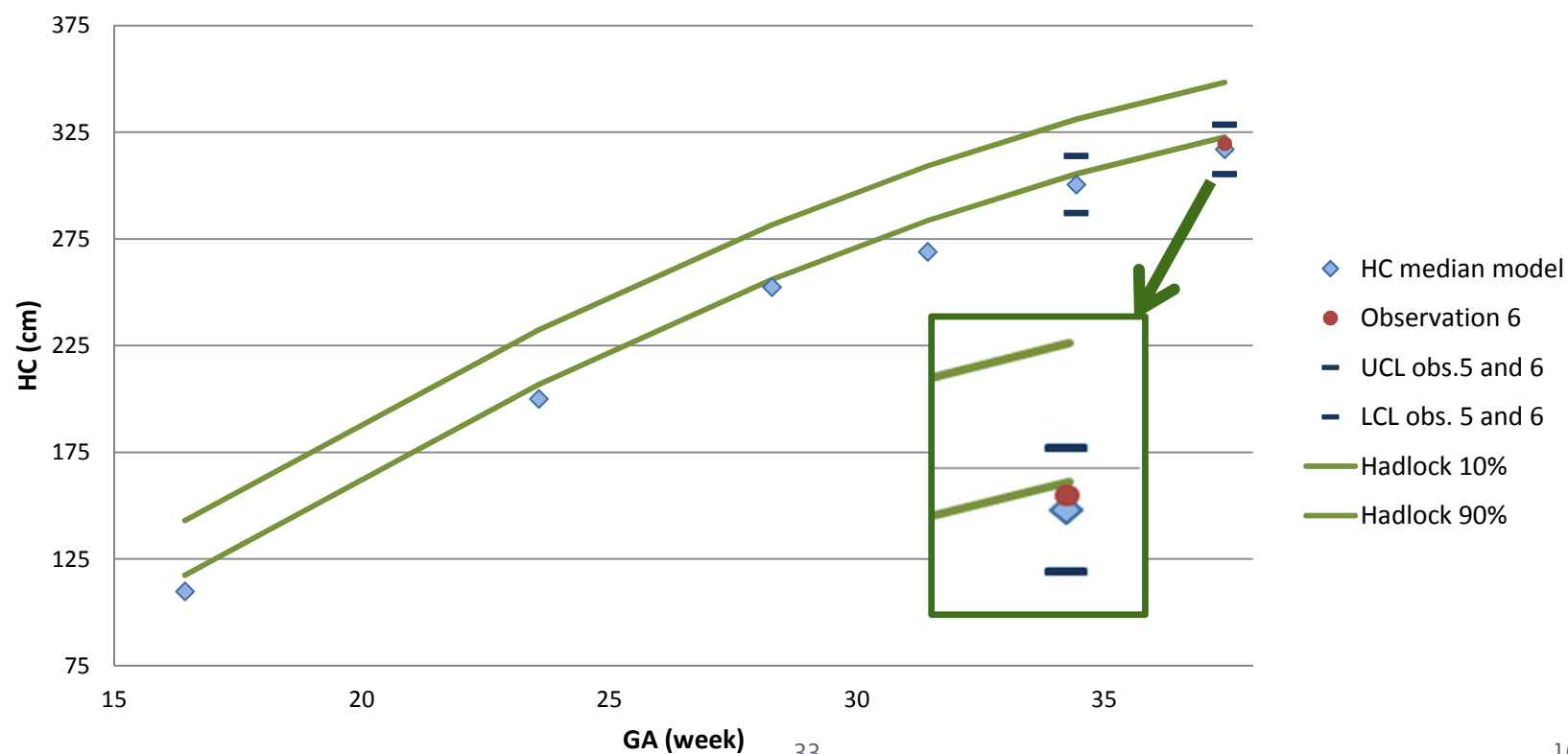
מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – מניעת טעות מסוג שני

בקרה אישית של היקף הראש של עובר שנולד LGA (Large for Gestational Age)
נרצה לגלות בעיה פתולוגית שלא ניתן לגלות היום מספיק מוקדם



מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – מניעת טעות מסוג ראשון

בקה אישית של היקף הראש של עובר שנולד ללא אבחנות פתולוגיות
נרצה למנוע "גילוי" בעיה פתולוגית אצל העובר כאשר לא קיימת בעיה



מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – תיאור השיטה

1. מידול עקומת גדילה אישית (מידול החציון) באמצעות
מתודולוגיית RMM – Response Modeling Methodology
(Shore, 2005)

2. תרשים בקרה לחציון, עם הנחת התפלגות לפלס עבור השאריות
(Li and Arce, 2004)

23 ילודים בריאים

13 ילודים עם אבחנות פתולוגיות

IUGR (4 מקרים)

LGA (4 מקרים)

GD - מום כללי General Defect (4 מקרים)

LGA שנפטר, LGA with death (מקרה אחד)

36 נשים עם נתונים
של 5 בדיקות ומעלה

מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – השיטה



$$y = L + (M_y - L)e^{\frac{a}{b} \left[\left(\frac{x}{M_x} \right)^b - 1 \right]}, L < y_{min}$$

מודל RMM:

$$LAD_j (\text{Least Absolute Deviation}) = \text{Min}_{(a,b,L)} \left\{ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_{i,j}| \right\}, j = 1, 2, \dots, n$$

$$LAD^* = LAD_{j^*} = \text{Min}_{(j)} \{LAD_j\}, j = 1, 2, \dots, n$$

$$UCL = \mu - b \operatorname{sgn}(P_U - 0.5) \ln(1 - 2|P_U - 0.5|)$$

גבולות הבקרה:

$$LCL = \mu - b \operatorname{sgn}(P_L - 0.5) \ln(1 - 2|P_L - 0.5|)$$

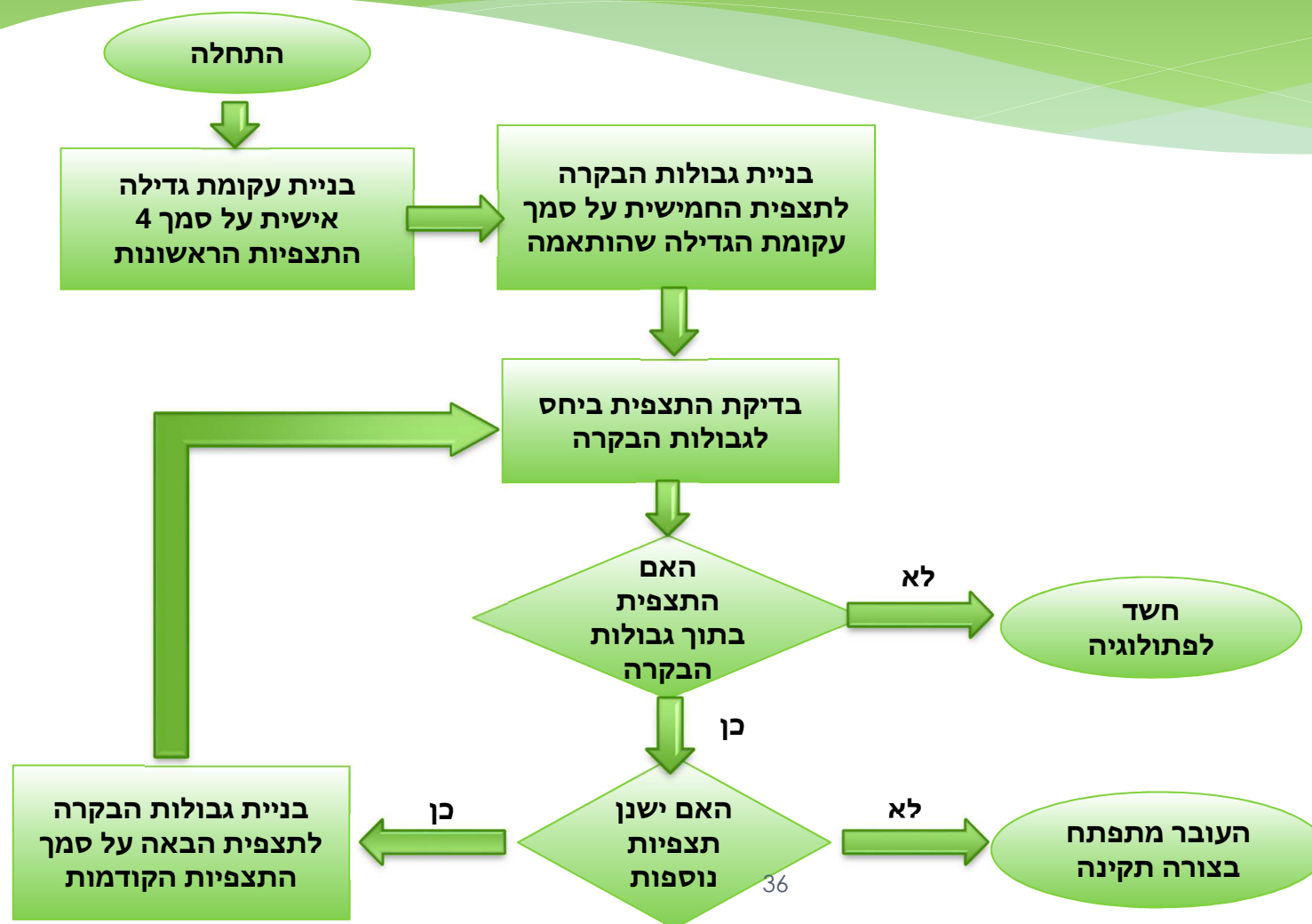
$$P_U = 0.99865$$

$$P_L = 0.00135$$

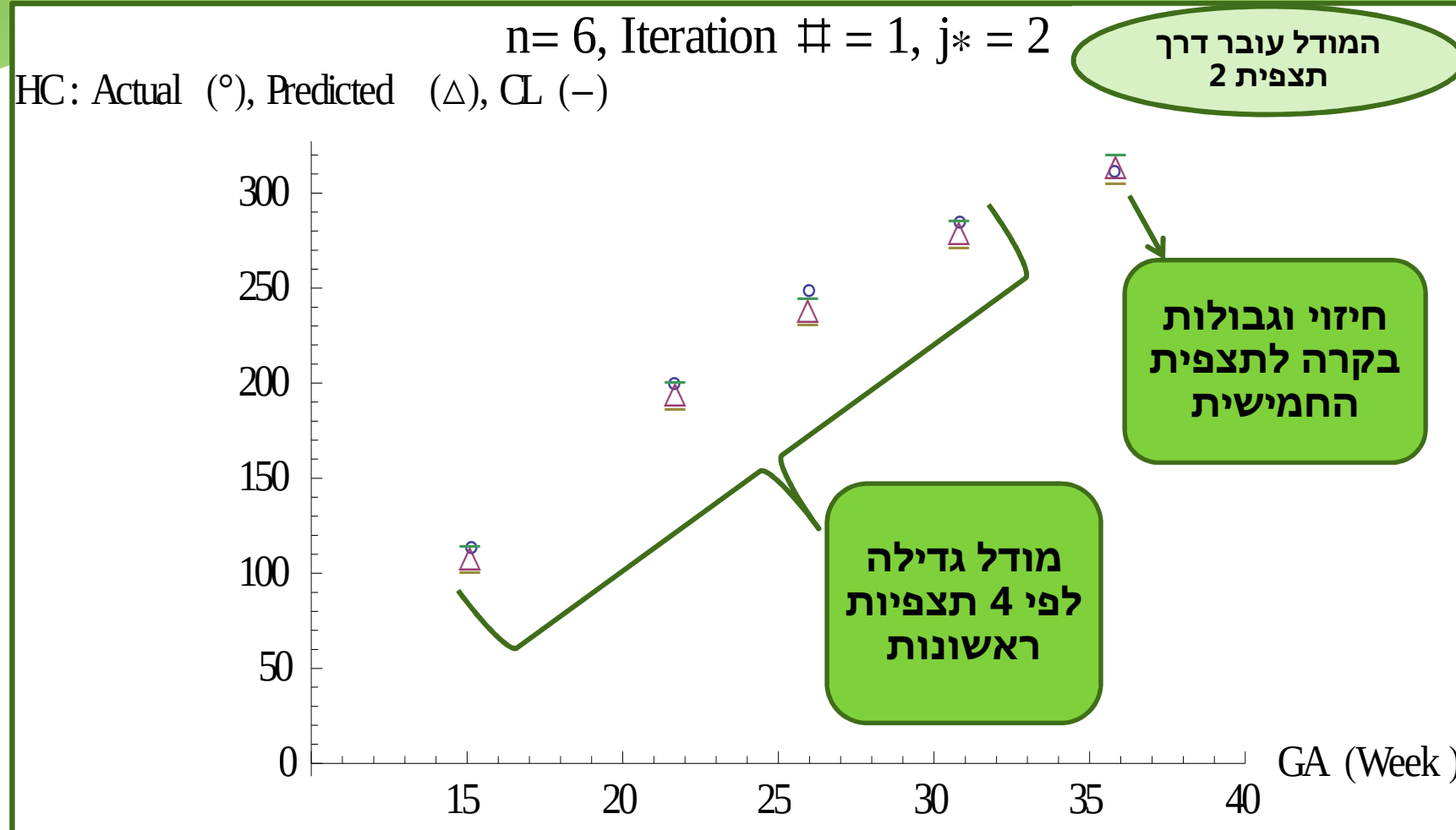
$\hat{\mu}$ – האומד לחציון, המתקבל ממודל RMM

$\hat{b}$ – LAD^*

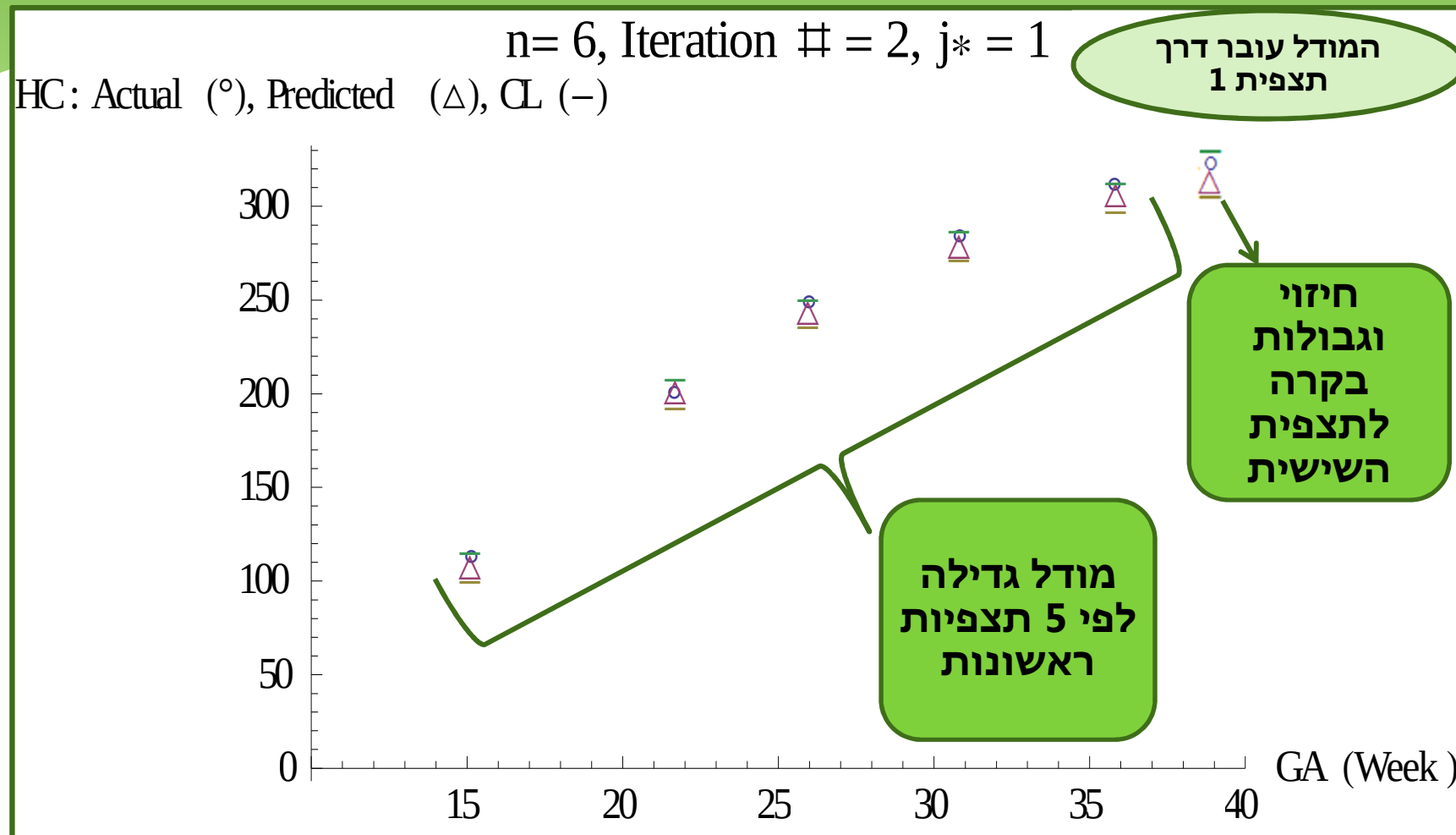
מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – תרשים זרימה



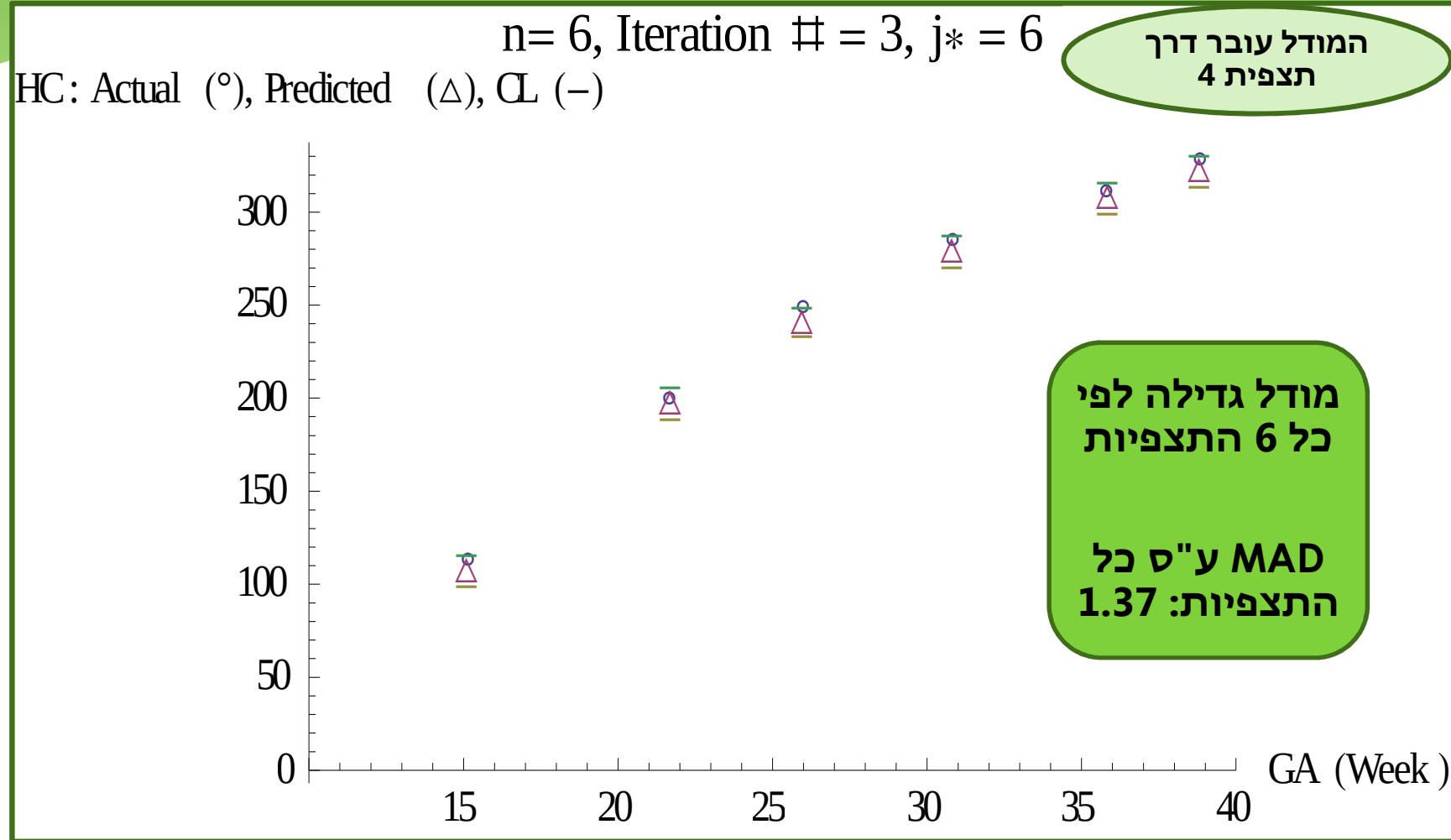
מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – דוגמה – איטרציה ראשונה



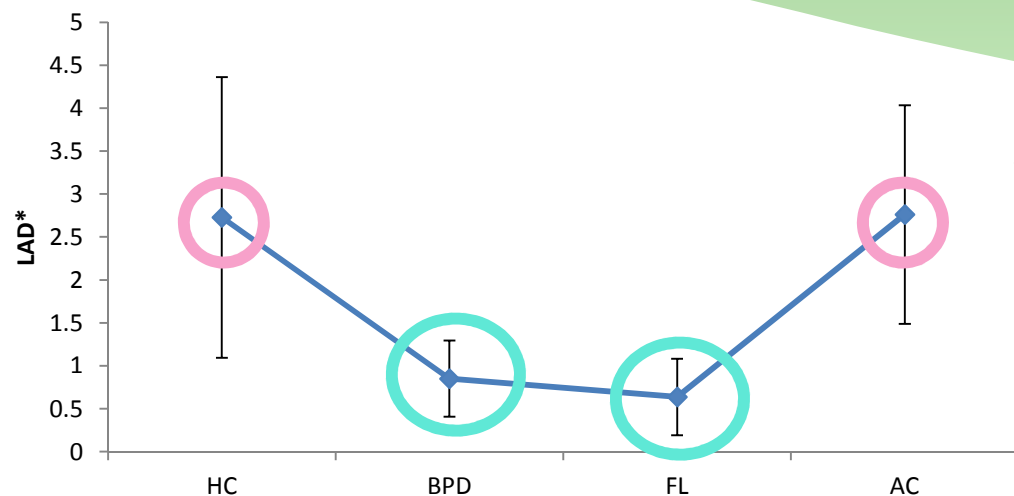
מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – דוגמה – איטרציה שנייה



מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – דוגמה – איטרציה שלישית



מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות



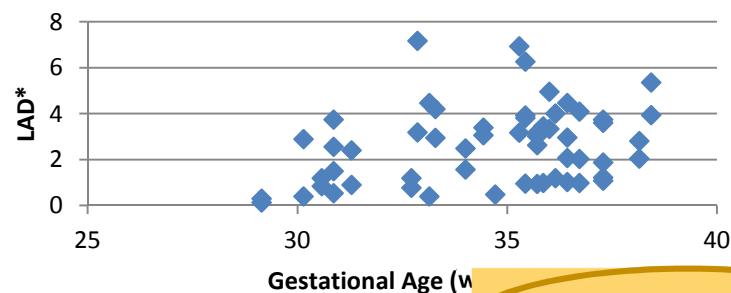
1. בחינת הפרדה לשתי קבוצות של
מדדים ביומטריים:

	AC	BPD	FL	HC
AC		1.57326E-10	8.31169E-12	0.923925805
BPD			0.050210093	2.05544E-07
FL				2.23844E-08
HC				

מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות

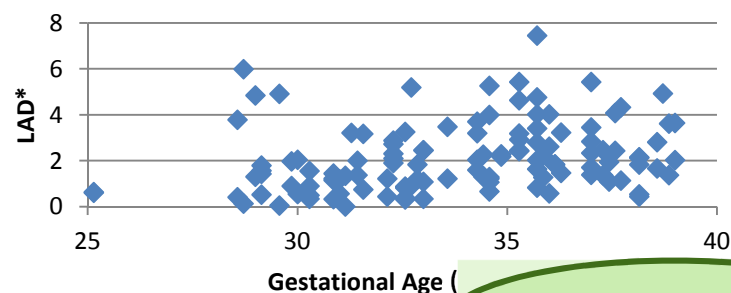
2. בדיקת יציבות השגיאה במודל

AC-HC



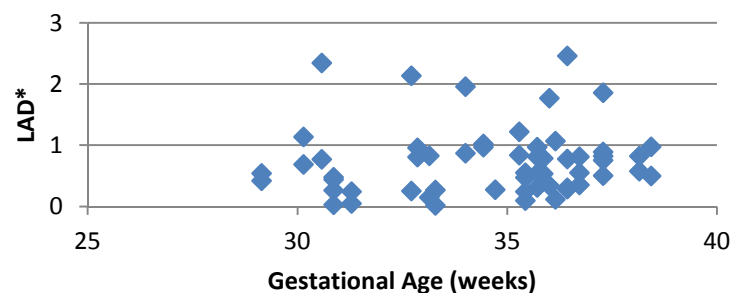
הריונות פתולוגיים

AC-HC

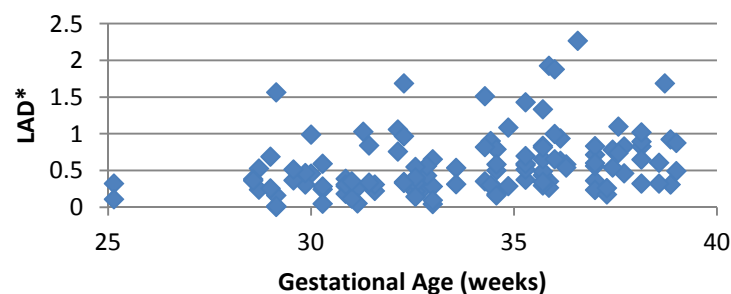


הריונות תקינים

BPD-FL



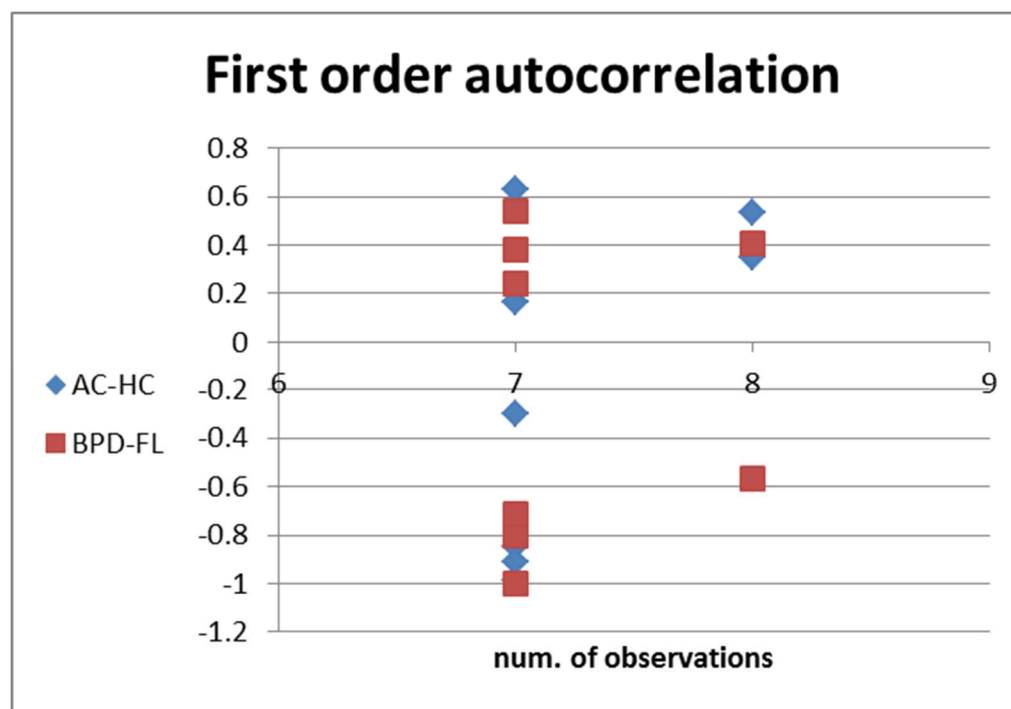
BPD-FL



מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות

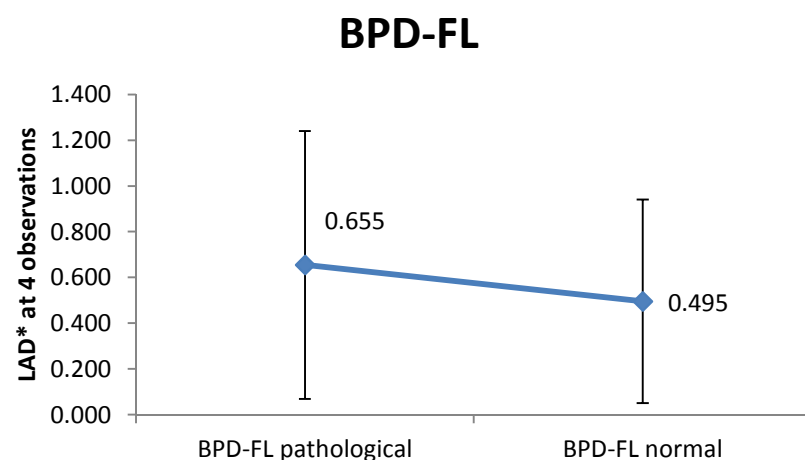
3. בחינת האוטוקורלציה בין ערכי LAD^* לאורך מספר תצפיות של אותה אישה (יילודים בריאים)

בוצעו מבחנים לבדיקת
המובהקות של
האוטוקורלציות מסדר
ראשון ונמצא כי אין
מובהקות.

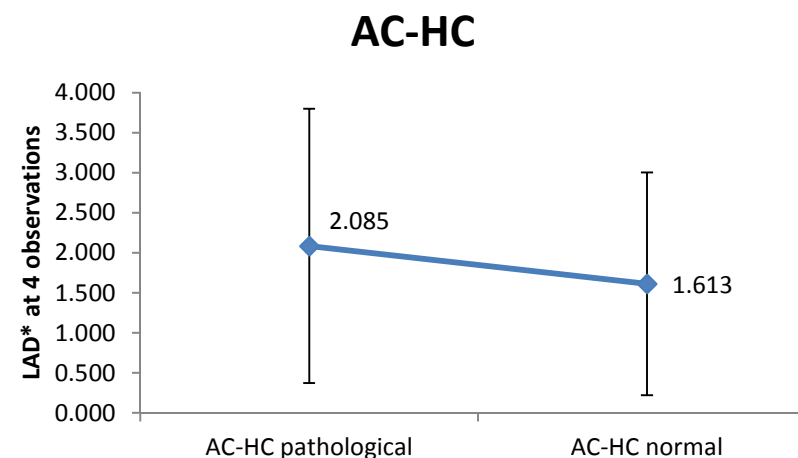


מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות

4. השוואה בין יילודים פתולוגיים ובריאים עבור 4 התצפיות הראשונות של כל אישה



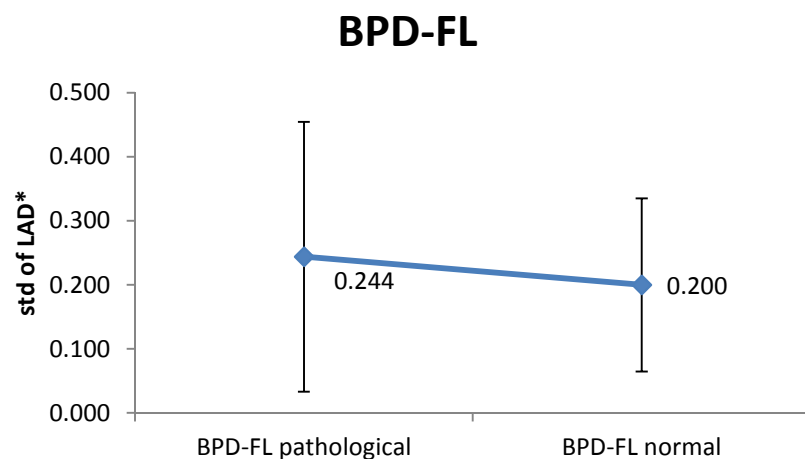
P value = 0.24641



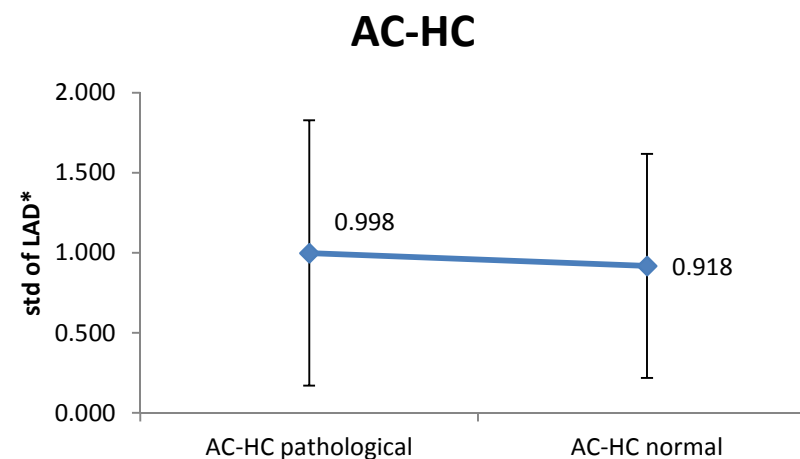
P value = 0.250301

מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות

5. השוואת סטיות התקן של LAD^* בין יילודים פתולוגיים ובריאים



P value = 0.54421

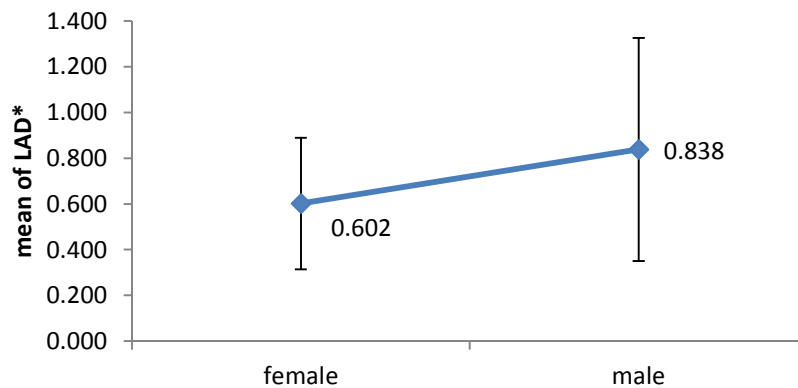


P value = 0.786963

מידול ובקרה אישית של גדילת עוברים מסורוקה באמצעות RMM – בחינת התוצאות

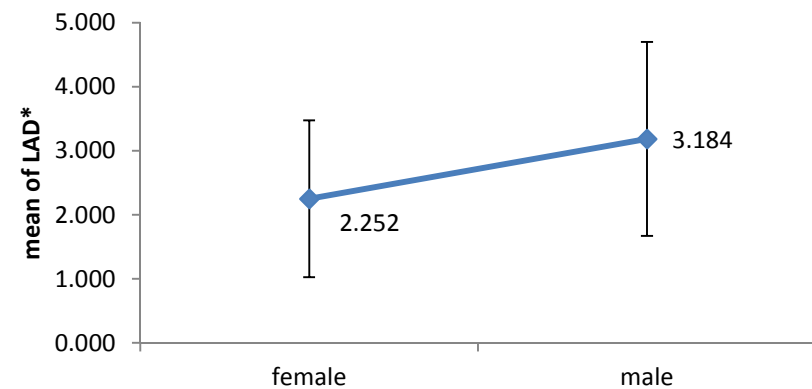
5. השוואת ערכי LAD^* בין זכרים ונקבות שנולדו בריאים

BPD-FL



P value = 0.074

AC-HC

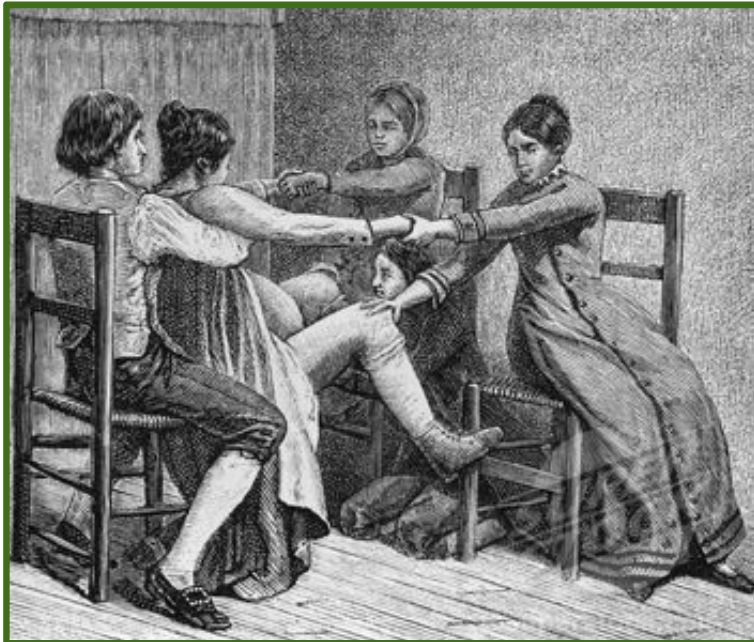


P value = 0.044

נמצא כי אכן קיים הבדל בין זכרים ונקבות, כלומר יילודים בריאים ממין נקבה גדלים במסלול בעל פיזור נמוך יותר מאשר יילודים בריאים ממין זכר.

מידול ובקרה אישית - לסיכום

מחקר זה מנסה לנצל את הפוטנציאל של מודלים לבקרה סטטיסטית שפותחו ומיושמים בהצלחה בתעשייה החל בשנות ה-20 של המאה הקודמת לתחום המיילדות שבו הבקרה מבוצעת באמצעים פחות מפותחים.



סיכום ומסקנות



מתודולגיית המידול RMM יכולה לשמש כפלטפורמה כללית למידול עקומות גדילה, ובפרט מתאימה להחליף מודלים קיימים של עקומות גדילה מאוכלוסיות שונות בספרות.



נבחנה היעילות של שיטת בקרה אינדבידואלית, מבוססת SPC ומודל RMM, תוך שימוש בנתונים אורכיים, בעזרתה ניתן יהיה לחזות את התפתחות ההיריון ולנבא מראש חריגות.



נאספו נתונים ונבנה בסיס נתונים שמשמש בסיס לשאלות מחקר נוספות במסגרת מחקר האב.

malamudm@post.bgu.ac.il

מיה מלמוד

המחלקה להנדסת תעשייה וניהול, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

תודה!
יש שאלות?

