

# Spersonalizowane prognozy dotyczące postępu krótkowzroczności i interwencji oparte na sztucznej inteligencji

Otrzymano: 2 września 2025 r.

Przyjęty: 19 grudnia 2025 r.

Proszę cytować ten artykuł jako: Liu, S., Lu, Y., Li, X. *in*. Spersonalizowane prognozy dotyczące postępu krótkowzroczności i interwencji oparte na sztucznej inteligencji. *npj Digit. Med.* (2026). <https://doi.org/10.1038/s41746-025-02308-4>

Sian Liu, Yuxing Lu, Xiaoman Li, Xiaoniao Chen, Zhuo Sun, Gen Li, Kai Wang, Wei Wu, Hui Xu, Hongyi Li, Changxi Hu, Zixing Zou, Miao Zhang, Xuan Zhang, Wenyang Lu, Yun Yin, Jia Qu, Kang Zhang i Jie Chen

Udostępniamy nieedytowaną wersję niniejszego manuskryptu, aby umożliwić wczesny dostęp do jego wyników. Przed ostateczną publikacją manuskrypt zostanie poddany dalszej edycji. Należy pamiętać, że mogą występować błędy mające wpływ na treść, a wszystkie zastrzeżenia prawne mają zastosowanie.

Jeśli niniejszy artykuł jest publikowany w ramach modelu przejrzystej recenzji naukowej, raporty z recenzji zostaną opublikowane wraz z ostateczną wersją artykułu.

## Spersonalizowane prognozy dotyczące postępu krótkowzroczności i interwencji oparte na sztucznej inteligencji

Sian Liu<sup>a,1</sup>, Yuxing Lu<sup>a,b,1</sup>, Xiaoman Li<sup>a,1</sup>, Xiaoniao Chen<sup>a,c,1,2</sup>, Zhuo Sun<sup>a,1</sup>, Gen Li<sup>a,1</sup>, Kai Wang<sup>a,b</sup>, Wei Wu<sup>b</sup>, Hui Xu<sup>a</sup>, Hongyi Li<sup>a</sup>, Changxi Hu<sup>a</sup>, Zixing Zou<sup>a,d,e</sup>, Miao Zhang<sup>f</sup>, Xuan Zhang<sup>a</sup>, Wenyang Lu<sup>a,d</sup>, Yun Yin<sup>g,2</sup>, Jia Qu<sup>a,2</sup>, Kang Zhang<sup>a,d,e,2</sup>, Jie Chen<sup>a,2</sup>

<sup>a</sup> Państwowe Laboratorium Badań nad Zdrowiem Oczu, Instytut Zaawansowanych Badań nad Zdrowiem i Chorobami Oczu, Instytut Nauk o Danych Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Wenzhou, Wenzhou, Chiny;

<sup>b</sup> Wydział Big Data i Biomedycznej Sztucznej Inteligencji, Kolegium Technologii Przyszłości, Uniwersytet Pekijski, Pekin, Chiny;

<sup>c</sup> Katedra Okulistyki, Trzecie Centrum Medyczne Szpitala Ogólnego Chińskiej Armii Ludowo-Wyzwoleńczej, Pekin 100039, Chiny

<sup>d</sup> Instytut Sztucznej Inteligencji w Medycynie, Wydział Medyczny, Uniwersytet Nauki i Technologii w Makau, Makau, Chiny;

<sup>e</sup> Krajowe Laboratorium w Kantonie, Kanton, Chiny

<sup>f</sup> Katedra Optometrii, Szpital Okulistyczny w Shenzhen, Południowy Uniwersytet Medyczny, Shenzhen, Chiny

<sup>g</sup> Wydział Biznesu i Zdrowia, Uniwersytet Miejski w Makau, Makau, Chiny.

<sup>1</sup> S.L., Y.L., X.L., X.C., Z.S., G.L. w równym stopniu przyczynili się do powstania niniejszej pracy.

<sup>2</sup> Autorzy korespondencyjni: Jie Chen, Jia Qu, Kang Zhang, Yun Yin, Xiaoliao Chen

**E-mail:** jennyin629@gmail.com ,jia.qu@eye.ac.cn ,kang.zhang@gmail.com ,jiechen@eye.ac.cn , 1525980867@qq.com

**Wkład autorów:** K.Z., Y.Y., J.C., J.Q., S.L., Y.L., X.L., Z.S., G.L., K.W., W.W., H.X., H.L., X.C., C.H., Z.Z., X.Z., W.L. i M.Z. zebrali i przeanalizowali dane. K.Z., Y.Y., J.Q., X.C. i J.C. opracowali koncepcję, projekt i nadzorowali realizację projektu. K.Z., G.L., S.L., Y.L. i J.C. napisali manuskrypt. Wszyscy autorzy omówili wyniki i zrecenzowali manuskrypt.

**Oświadczenie o konflikcie interesów:** Autorzy zgłosili patent związany z niniejszą pracą.

**Klasyfikacja:** Nauki biologiczne/Nauki medyczne

**Słowa kluczowe:** Prognozowanie postępu krótkowzroczności, korzyści płynące z interwencji mającej na celu kontrolę krótkowzroczności, przyczynowe uczenie maszynowe.

## Streszczenie

Krótkowzroczność stanowi poważny problem zdrowotny na całym świecie. Aby umożliwić precyzyjne leczenie krótkowzroczności, opracowaliśmy model sztucznej inteligencji (AI) oparty na transformatorze, tzw. model prognozowania postępu krótkowzroczności (MPPM), składający się z dwóch modułów: modułu naturalnego postępu (NPM) służącego do prognozowania postępu nieleczonej krótkowzroczności oraz modułu postępu interwencji (IPM) służącego do prognozowania postępu w przypadku określonych interwencji. Moduł NPM został wytrenowany na podstawie 1 109 827 zapisów refrakcji od 304 353 dzieci i młodzieży, osiągając wysoką dokładność prognozowania przyszłej sferycznej ekwiwalentnej (SE) i długości osiowej (AL) w okresie 10 lat. W wewnętrznym zestawie testowym prognoza SE osiągnęła  $R^2 = 0,94$ , MAE = 0,35D; dla AL,  $R^2 = 0,91$ , MAE = 0,16mm. Porównywalną wydajność zaobserwowano w walidacji zewnętrznej. Model IPM został wytrenowany na czterech kohortach interwencyjnych (0,01% atropina, ortokorekcja, okulary z peryferyjnym rozogniskowaniem i powtarzana terapia niskim poziomem światła czerwonego [RLRL]) przy użyciu opartej na transformatorze struktury uczenia maszynowego, umożliwiającej zindywidualizowane oszacowanie efektów leczenia. Model dokładnie przewidywał zmiany krótkowzroczności w ramach każdej interwencji (SE:  $R^2 > 0,88$ , MAE < 0,45 D; AL:  $R^2 > 0,80$ , MAE < 0,31 mm). Spośród interwencji RLRL nieznacznie odwróciła postęp krótkowzroczności, podczas gdy pozostałe spowolniły jej postęp. MPPM wykazuje duży potencjał jako platforma oparta na sztucznej inteligencji, służąca do spersonalizowanego przewidywania i optymalizacji leczenia krótkowzroczności u dzieci.

## Wprowadzenie

Krótkowzroczność stała się poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie, a szczególnie wysokie wskaźniki jej występowania odnotowuje się w Azji<sup>1,2</sup>. W Chinach szacuje się, że 80% absolwentów szkół średnich cierpi na krótkowzroczność, a 10–20% z nich ma wysoką krótkowzroczność (definiowaną jako  $\leq -6,0$  dioptrii)<sup>3</sup>. Wysoka krótkowzroczność wiąże się ze znacznym ryzykiem powikłań zagrażających wzroku, w tym odwarstwienia siatkówki i zwyrodnienia plamki żółtej, które mogą prowadzić do nieodwracalnej utraty wzroku i pogorszenia jakości życia<sup>2,4</sup>. Obawy te podkreślają znaczenie wczesnego przewidywania i terminowej interwencji w przypadku postępującej krótkowzroczności.

Obecne strategie kliniczne kontroli krótkowzroczności obejmują krople do oczu o niskim stężeniu atropiny 0,01% (atropina), soczewki ortokorekcyjne (Ortho-K), okulary z rozmyciem peryferyjnym (PDS) oraz powtarzaną terapię światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL). Interwencje te mają jednak kilka ograniczeń, w tym wysokie koszty, długi czas trwania leczenia i potencjalne działania niepożądane. Atropina może powodować światłowstręt, przejściowe zaburzenia widzenia z bliska lub reakcje alergiczne<sup>2,5</sup>, natomiast soczewki Ortho-K zwiększają ryzyko uszkodzenia nabłonka rogówki i infekcji<sup>6,7</sup>. Okulary PDS wiążą się ze znacznymi kosztami dopasowania, co może ograniczać ich dostępność<sup>8</sup>, a terapia RLRL budzi obawy dotyczące potencjalnej fototoksyczności siatkówki przy długotrwałym stosowaniu<sup>9,10</sup>. Modele sztucznej inteligencji (AI) oferują obiecujące rozwiązanie, umożliwiając precyzyjne przewidywanie postępu krótkowzroczności i zindywidualizowane oceny skuteczności leczenia, ułatwiając w ten sposób zoptymalizowane wczesne interwencje u pacjentów pediatrycznych z grupy wysokiego ryzyka. Podejście to mogłoby znacznie poprawić alokację zasobów opieki zdrowotnej, zmniejszyć niepotrzebne koszty i ryzyko oraz poprawić wyniki kliniczne.

Chociaż w poprzednich badaniach opracowano modele sztucznej inteligencji do przewidywania przyszłej wartości sferycznej ekwiwalentu (SE) na podstawie historycznych danych dotyczących refrakcji<sup>11-15</sup>, a randomizowane badania kontrolowane (RCT) wykazały korzyści płynące z różnych interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności<sup>16-22</sup>, nadal istnieją dwie istotne luki badawcze. Po pierwsze, istnieje potrzeba dokładnych rocznych prognoz dotyczących postępu krótkowzroczności w typowym 10-letnim okresie od 8 do 18 roku życia, a w szczególności dokładnych prognoz dotyczących długoterminowych zmian długości osiowej

(AL). Po drugie, w tej dziedzinie brakuje zindywidualizowanych, ilościowych prognoz dotyczących korzyści płynących z leczenia.

Architektury transformatorów, dzięki swojej zdolności do wychwytywania długoterminowych zależności czasowych w danych sekwencyjnych<sup>23</sup>, stanowią potężne narzędzie do modelowania długoterminowego postępu krótkowzroczności. Aby rozwiązać dwa wspomniane powyżej ograniczenia, opracowaliśmy oparty na transformatorze model prognozowania postępu krótkowzroczności (MPPM) z dwoma modułami: modułem naturalnego postępu (NPM), który przewiduje przebieg postępu krótkowzroczności bez leczenia, oraz modułem postępu interwencji (IPM), który prognozuje postęp krótkowzroczności w przypadku określonych interwencji. Moduł NPM został wytrenowany na dużej, długoterminowej kohorcie dzieci z krótkowzrocznością, z okresem obserwacji przekraczającym 10 lat. Uczestnicy tej kohorty nie byli poddawani żadnym interwencjom mającym na celu kontrolę krótkowzroczności poza stosowaniem okularów jednoogniskowych, co pozwoliło modelowi uchwycić naturalny przebieg rozwoju refrakcji. Moduł IPM został przeszkolony przy użyciu danych z czterech rzeczywistych kohort interwencji krótkowzroczności, w których uczestnicy otrzymywali odpowiednio atropinę, Ortho-K, PDS lub RLRL. Model IPM oparto na modelu NPM, ale ponieważ liczne czynniki zakłócające mogą wpływać na oszacowanie korzyści płynących z leczenia<sup>24,25</sup>, włączyliśmy do modelu IPM warstwę odwrócenia gradientu i mechanizm szkolenia opartego na rywalizacji, tworząc w ten sposób opartą na transformatorze strukturę uczenia maszynowego opartą na przyczynowości<sup>26-28</sup>. Taka konstrukcja umożliwiła modelowi IPM generowanie dokładnych, zindywidualizowanych prognoz dotyczących efektów leczenia (ITE) dla różnych interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności<sup>29</sup>.

## Wyniki

### Przegląd projektu badania

Przegląd projektu badania przedstawiono na rysunku 1. W badaniu tym uwzględniono dane longitudinalne dotyczące dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością pochodzące ze Szpitala Okulistycznego Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou (WMU). W zbiorze danych WMU uczestnicy zostali podzieleni na pięć kohort w zależności od tego, czy poddano ich zabiegom kontroli krótkowzroczności, a jeśli tak, to jakiego rodzaju: kohorta bez interwencji, kohorta z atropiną, kohorta z PDS, kohorta z Ortho-K i kohorta z RLRL. Uwzględniliśmy również dane longitudinalne dotyczące dzieci i młodzieży z krótkowzrocznością pochodzące ze Szpitala Centralnego w Dazhou (DCH) oraz dane z badania zainicjowanego przez badacza (IIT) dotyczącego terapii RLRL (ChiCTR2200066365). Szczegółowe informacje na temat konkretnych interwencji korekcyjnych i/lub kontrolnych krótkowzroczności, którym poddano uczestników w różnych kohortach, znajdują się w sekcji „Zbiory danych i badania”.

W przypadku wszystkich uczestników zebrano dane demograficzne (płeć i wiek podczas każdej wizyty) oraz pomiary okulistyczne obu oczu, w tym SE i AL. Ponieważ podczas każdej wizyty wykonywano subiektywną refrakcję, ale pomiar AL wykonywano rzadziej, zbiory danych WMU i DCH zawierały więcej zapisów SE niż AL. Brakujące wartości AL odtworzono przy użyciu metod imputacji opartych na uczeniu maszynowym.

Opracowaliśmy model MPPM, który składa się z dwóch modułów: NPM, zaprojektowanego do przewidywania postępu krótkowzroczności przy braku interwencji, oraz IPM, zaprojektowanego do prognozowania postępu przy różnych strategiach kontroli krótkowzroczności (rysunek 1, rysunek 2). Model NPM, oparty na architekturze Transformer, wykorzystywał płeć, wiek oraz wcześniejsze pomiary SE i AL do przewidywania przyszłych wartości SE i AL w horyzoncie 10 lat. Został on wytrenowany i zweryfikowany wewnętrznie (podział 8:2) przy użyciu kohorty bez interwencji WMU, a następnie zweryfikowany zewnętrznie na zbiorze danych DCH i grupie kontrolnej zbioru danych RLRL IIT. Model IPM został wyprowadzony z modelu NPM poprzez wprowadzenie warstwy odwrócenia gradientu i mechanizmu uczenia się opartego na rywalizacji

w celu złagodzenia czynników zakłócających i oszacowania skutków przyczynowych interwencji na wyniki kliniczne. Pozwoliło to modelowi przewidywać indywidualne trajektorie krótkowzroczności w ramach różnych strategii interwencyjnych. Model IPM został przeszkolony i zweryfikowany wewnętrznie (podział 8:2) przy użyciu kohort interwencyjnych WMU, a następnie zweryfikowany zewnętrznie przy użyciu grupy interwencyjnej zbioru danych RLRL IIT. Warto zauważyć, że wartości AL zostały wykorzystane wyłącznie do szkolenia modelu, natomiast weryfikacja modelu została przeprowadzona wyłącznie na podstawie obserwowanych wartości AL.

### **Charakterystyka uczestników i szczegóły dotyczące obserwacji**

W tabeli 1 podsumowano charakterystykę uczestników i szczegóły dotyczące obserwacji zarówno dla zbioru danych WMU, jak i zbioru danych DCH. Zbiór danych WMU obejmował 304 353 osoby, które dostarczyły 1 109 827 subiektywnych zapisów refrakcji, przy czym 81 142 osoby dostarczyły 276 298 pomiarów długości osiowej oka. Zbiór danych DCH obejmował 60 533 uczestników z 141 498 zapisami SE, w tym 12 846 uczestników, którzy dostarczyli 30 134 pomiary długości osiowej oka.

Warto zauważyć, że w zbiorze danych WMU 4848 uczestników miało okres obserwacji przekraczający 10 lat. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w rocznych wskaźnikach progresji SE i AL między grupami podzielonymi według czasu trwania obserwacji ( $\leq 3$  lata, 3–5 lat, 5–10 lat i  $>10$  lat), co ustalono na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji (dla SE,  $p = 0,213$ ; dla AL,  $p = 0,339$ ; patrz tabele uzupełniające 1 i 2). Wyniki te sugerują brak istotnej heterogeniczności między uczestnikami z długoterminową i krótkoterminową obserwacją.

W tabeli 2 podsumowano charakterystykę wyjściową i profile obserwacji kohorty bez interwencji oraz czterech kohort z interwencją w zakresie krótkowzroczności w zbiorze danych WMU.

### **Imputacja danych AL**

Biorąc pod uwagę fundamentalną rolę wydłużenia osiowego w progresji krótkowzroczności u dzieci<sup>30</sup>, włączenie historycznych pomiarów długości osiowej oka do modeli prognostycznych ma istotne znaczenie kliniczne. Jednakże, mimo że dane dotyczące subiektywnej refrakcji były dostępne dla wszystkich wizyt klinicznych, w znacznej części (~75%) wizyt brakowało pomiarów długości osiowej oka (tabela 1). Aby zmaksymalizować użyteczność danych, wdrożyliśmy model regresji XGBoost z wiekiem, płcią i SE obu oczu jako cechami wejściowymi do imputacji długości osiowej gałki ocznej. Model został wytrenowany i zweryfikowany przy użyciu 304 353 równoczesnych pomiarów subiektywnej refrakcji i długości osiowej gałki ocznej z kohort WMU. Ocena modelu wykazała silną zgodność między

przewidywane i zmierzone wartości AL, ze współczynnikami korelacji Pearsona (PCC) wynoszącymi  $0,848 \pm 0,003$  (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe) dla prawego oka i  $0,849 \pm 0,002$  dla lewego oka, współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla każdego oka wynosiły odpowiednio  $0,719 \pm 0,005$  i  $0,722 \pm 0,004$ , a średnie błędy bezwzględne (MAE) wyniosły odpowiednio  $0,495 \pm 0,002$  mm i  $0,494 \pm 0,002$  mm (ryc. 3).

Wyniki te wykazały wysoką dokładność i wiarygodność imputacji AL opartej na uczeniu maszynowym.

Model został następnie zastosowany do imputacji brakujących wartości AL na podstawie zmierzonych subiektywnych danych refrakcji w całym zbiorze danych WMU, tworząc w ten sposób kompleksowy, dopasowany pod względem czasowym zbiór danych z kompletnymi parami SE-AL (zbiór danych WMU w parach) do konstrukcji MPPM. Należy zauważyć, że do szkolenia modelu wykorzystano zarówno obserwowane, jak i imputowane dane AL, ale walidację modelu przeprowadzono wyłącznie na podstawie obserwowanych wartości AL, aby zapewnić rygorystyczność metodologiczną.

### Architektura modelu prognozowania postępu krótkowzroczności (MPPM)

Architektura MPPM została przedstawiona na rysunku 2. MPPM składa się z dwóch modułów: modułu naturalnego postępu (NPM) i modułu postępu interwencji (IPM).

Model NPM został wytrenowany na kohorcie WMU bez interwencji. Opierał się on na architekturze Transformer i składał się z pięciu kluczowych komponentów: warstwy wejściowej, modułu osadzania cech, kodera sekwencji czasowych, głowicy do przewidywania wielozadaniowego oraz warstwy wyjściowej. Model przetwarza długoterminowe zapisy wizyt zawierające cechy kategoriowe (np. płeć, interwencja), ciągłe (wiek, SE i AL dla obu oczu) oraz czasowe (odstęp między wizytami). Warto zauważyć, że moduł osadzania cech przetwarza osobno cechy kategoriowe i ciągłe na gęste reprezentacje wektorowe, wykorzystując kodowanie pozycyjne w celu zachowania porządku czasowego oraz wielogłowicową uwagę w celu uchwycenia zależności między cechami. Te osadzone wektory są przekazywane do kodera sekwencji czasowej, który wykorzystuje zamaskowaną wielogłowicową uwagę z dodatkowym kodowaniem pozycyjnym w celu modelowania zależności czasowych. Wynik z kodera sekwencji czasowej jest przekazywany do wielozadaniowej głowicy prognostycznej, która rozgałęzia się na gałęzie prognozowania SE i AL, które mają wspólne cechy podstawowe, aby zwiększyć ogólność. Głowica SE prognozuje aktualne wartości SE dla obu oczu, podczas gdy głowica AL wykonuje analogiczne prognozy AL, a ostateczne wyniki są generowane przez warstwę wyjściową (rysunek 2).

Na ocenę związku między interwencjami mającymi na celu kontrolę krótkowzroczności a korzyściami klinicznymi może wpływać wiele czynników zakłócających. Wiele badań dotyczących kontroli krótkowzroczności przyjmuje szerokie kryteria włączenia (np. rekrutację wszystkich dzieci z krótkowzrocznością) bez stratyfikacji uczestników według cech choroby, takich jak wyjściowe nasilenie krótkowzroczności. Zwiększa to heterogeniczność wyników i utrudnia precyzyjną kwantyfikację korzyści płynących z leczenia. Na przykład podczas oceny ortokorekcji lub niskich dawek atropiny nieuwzględnienie wyjściowej wady refrakcji może osłabić szacowany efekt leczenia<sup>24,25</sup>. W związku z tym, opierając się na NPM, włączyliśmy warstwę odwrócenia gradientu i szkolenie oparte na rywalizacji, aby skonstruować opartą na transformatorze strukturę wnioskowania przyczynowego, zwaną modułem progresji interwencji (IPM). IPM łagodzi wpływ czynników zakłócających i umożliwia dokładne oszacowanie skutków przyczynowych (zindywidualizowanego efektu leczenia, ITE) interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności na zmiany w progresji SE i AL. Wzór IPM służący do przewidywania przyszłych wartości SE i AL jest następujący: przyszła wartość w warunkach naturalnego wzrostu przewidziana przez NPM – zmniejszenie wzrostu spowodowane interwencjami kontrolnymi przewidziane przez IPM (tj. ITE) = przyszła wartość w warunkach interwencji kontrolnych przewidziana przez IPM.

### Wydajność modułu Natural Progression Module (NPM)

Oceniliśmy NPM poprzez analizę wyników prognozowania SE i AL przy użyciu  $R^2$  i MAE. Ocena obejmowała w szczególności pomiar odsetka prognoz osiągniętych klinicznie akceptowalne progi: błąd bezwzględny  $<0,75$  dioptrii dla SE ( $P[AE < 0,75D]$ ) i  $<0,25$  mm dla AL ( $P[AE < 0,25 \text{ mm}]$ )<sup>13,14,31</sup>. W rezultacie moduł NPM wykazał wysoką dokładność prognozowania przyszłych wartości SE i AL w okresie 10 lat zarówno w wewnętrznym, jak i zewnętrznym zbiorze danych testowych. W szczególności, w wewnętrznym zestawie testowym jego prognoza SE wykazała  $R^2$  wynoszące 0,94, z MAE wynoszącym 0,35D, a  $P[AE < 0,75D]$  wyniosło 0,91. W przypadku AL jego  $R^2$  wyniosło 0,91, z MAE wynoszącym 0,16 mm, a  $P[AE < 0,25 \text{ mm}]$  wyniosło 0,84. W zewnętrznym zestawie testowym prognoza NPM dotycząca SE dała wynik  $R^2$  wynoszący 0,94, MAE wynoszący 0,40 D oraz  $P[AE < 0,75 \text{ D}] = 0,86$ . Prognoza dla AL miała  $R^2$  wynoszące 0,94, MAE wynoszące 0,19 mm oraz  $P[AE < 0,25 \text{ mm}] = 0,72$ . (Tabela 3 i rysunek 4).

W celu dalszej oceny zdolności predykcyjnej modelu przeprowadzono analizy Bland–Altmana i oceny krzywej kalibracyjnej na wewnętrznym zestawie testowym. W analizach Bland-Altmana dla prognozowania SE średnia różnica wyniosła 0,01 D z granicami zgodności w zakresie  $\pm 0,80$  D; dla prognozowania AL średnia różnica wyniosła 0,03 mm z granicami zgodności w zakresie  $\pm 0,50$  mm (tabela uzupełniająca 3, rysunek uzupełniający 1). W przypadku analiz krzywych kalibracyjnych ciągle prognozy zostały najpierw podzielone na równe przedziały na podstawie wartości prognozowanych (tj. decyli). Dla każdego przedziału średnia wartość prognozowana została naniesiona na wykres w stosunku do odpowiedniej średniej wartości obserwowanej w zestawie danych testowych. W celu wizualizacji zależności dopasowano krzywą lokalnego wygładzania wykresu punktowego (LOESS), a linia tożsamości ( $y = x$ ) posłużyła jako odniesienie reprezentujące idealną kalibrację. Wynikowe krzywe kalibracji wykazały niemal idealną zgodność między wartościami przewidywanymi i obserwowanymi zarówno dla SE, jak i AL w obu oczach (rysunek uzupełniający 2). Podsumowując, wyniki te wskazują, że przewidywane wartości SE i AL ściśle odpowiadają rzeczywistym pomiarom klinicznym.

Ponadto przeprowadziliśmy analizy podgrup na wewnętrznym zestawie testowym. Na podstawie wyjściowego stopnia krótkowzroczności uczestnicy zostali podzieleni na trzy podgrupy: krótkowzroczność łagodna ( $SE \geq -3,0$  D), krótkowzroczność umiarkowana ( $-6,0$  D  $\leq SE < -3,0$  D) i krótkowzroczność wysoka ( $SE < -6,0$  D). Zgodnie z wiekiem wyjściowym uczestnicy zostali podzieleni na dwie podgrupy: dzieci ( $3 \leq \text{wiek} \leq 10$ ) i młodzież ( $10 < \text{wiek} \leq 18$ ). Analizy podgrup przeprowadzono również według płci (mężczyźni i kobiety). Wyniki wykazały, że we wszystkich podgrupach przewidywanie SE osiągnęło  $R^2 \geq 0,86$  (nieco niższe w podgrupie z łagodną krótkowzrocznością,  $R^2 = 0,78$ ), MAE  $< 0,4$  D oraz  $P[AE < 0,75$  D]  $> 0,90$  (nieco niższe w podgrupie z wysoką krótkowzrocznością,  $P = 0,87$ ); we wszystkich podgrupach prognoza SE osiągnęła  $R^2 \geq 0,86$  (nieco niższy w podgrupie z łagodną krótkowzrocznością,  $R^2 = 0,78$ ), MAE  $\leq 0,2$  mm oraz  $P[AE < 0,25$  mm]  $\geq 0,73$ . (Tabela uzupełniająca 4–6, rysunek uzupełniający 3–8). Wyniki te potwierdzają dokładność predykcyjną NPM w prognozowaniu przyszłego postępu krótkowzroczności w różnych podgrupach demograficznych i klinicznych.

Ponadto, ponieważ projekt modelu szeregowych wykorzystywał wszystkie dostępne dane dotyczące poprzednich wizyt każdej osoby w celu przewidywania przyszłego postępu krótkowzroczności, oceniliśmy skuteczność modelu w przewidywaniu wartości  $(n+1)^{\text{tej}}$  wizyty przy użyciu  $n$  poprzednich wizyt i zaobserwowaliśmy poprawę dokładności przewidywania wraz ze wzrostem liczby poprzednich wizyt (rysunek 5), co wskazuje na znaczenie poprzednich wizyt jako danych wejściowych dla dokładności przewidywania. Ponadto zdefiniowaliśmy horyzont prognozy jako czas (w latach) między  $n^{\text{-tą}}$  a  $(n+1)^{\text{-tą}}$  wizytą. Analiza wykazała odwrotną zależność między długością horyzontu prognozy a dokładnością (rysunek 6). Podsumowując, wyniki te wykazały, że dokładność modelu wzrasta wraz z większą liczbą wcześniejszych wizyt, ale nieznacznie spada wraz z wydłużaniem się horyzontu prognozy (rysunek 7).

Aby zwiększyć interpretowalność modelu, przeprowadziliśmy testy ablacyjne cech w wewnętrznym zestawie testowym w celu oceny znaczenia każdej zmiennej. Systematycznie usuwaliśmy kluczowe cechy wejściowe, w tym historię SE, historię AL, wiek i płeć z cech wejściowych, a następnie ocenialiśmy wynikowy wpływ na wydajność modelu. Wyniki przedstawiono w tabeli 4. Zaobserwowaliśmy, że usunięcie historii SE lub AL spowodowało największy spadek wydajności, podczas gdy usunięcie wieku i płci spowodowało niewielki spadek wydajności. Wyniki ablacji pokazują, że podstawowe SE i AL są najważniejszymi czynnikami prognostycznymi, podczas gdy wiek i płeć mają umiarkowany wpływ na dokładność prognozowania.

### Wydajność modułu postępu interwencji (IPM)

Model IPM przewidywał przyszłe wartości SE i AL w ramach czterech strategii kontroli krótkowzroczności, a jego skuteczność oceniono za pomocą współczynnika  $R^2$  i MAE między wynikami przewidywanymi a obserwowanymi. Wyniki wykazały, że model IPM zapewnił dokładne prognozy postępu krótkowzroczności we wszystkich interwencjach. W przypadku atropiny prognoza SE osiągnęła  $R^2$  na poziomie 0,97 z MAE wynoszącym 0,23 D, a prognoza AL osiągnęła  $R^2$  na poziomie 0,96 z MAE wynoszącym 0,14 mm. W przypadku ortokorekcji przewidywania SE osiągnęły  $R^2$  na poziomie 0,88 z MAE wynoszącym 0,44 D, a przewidywania AL osiągnęły  $R^2$  na poziomie 0,82 z MAE wynoszącym 0,31 mm. W przypadku PDS prognoza SE osiągnęła  $R^2$  wynoszące 0,96 przy MAE wynoszącym 0,27 D, a prognoza AL osiągnęła  $R^2$  wynoszące 0,94 przy MAE wynoszącym 0,16 mm. W przypadku RLRL prognoza SE osiągnęła  $R^2$  wynoszące 0,90 przy MAE wynoszącym 0,36 D, a prognoza AL osiągnęła  $R^2$  wynoszące 0,90 przy MAE wynoszącym 0,18 mm (tabela 5, rysunek 8, rysunek uzupełniający 9).

#### **Zindywidualizowany efekt leczenia (ITE) oszacowany przez MPPM**

Porównując zmiany SE i AL przewidziane przez IPM w warunkach interwencji z tymi przewidzianymi przez NPM w warunkach bez interwencji, stwierdziliśmy, że średnio atropina zmniejszyła postęp SE o około 55% i postęp AL o około 75%; Ortho-K zmniejszyło postęp SE i AL odpowiednio o około 45% i około 45%; PDS zmniejszyło postęp SE i AL odpowiednio o około 50% i

~70%; terapia RLRL nie tylko zatrzymała postęp SE i AL, ale także doprowadziła do około 10% odwrócenia SE (Tabela 5, Rysunek 8, Rysunek uzupełniający 9). RLRL była najskuteczniejszą interwencją, podczas gdy pozostałe wykazały różny stopień spowolnienia progresji. Należy zauważyć, że szacunki te oparto na różnych okresach obserwacji: w ciągu 1 roku dla RLRL i do 30 miesięcy dla pozostałych trzech interwencji.

#### **Walidacja MPPM przy użyciu badania zainicjowanego przez badacza**

Na koniec przeprowadziliśmy dalszą walidację modelu MPPM przy użyciu danych z badania zainicjowanego przez badacza (IIT) dotyczącego terapii RLRL. W badaniu IIT uczestnicy z grupy interwencyjnej otrzymali terapię RLRL i nosili okulary jednoogniskowe, natomiast uczestnicy z grupy kontrolnej nosili wyłącznie okulary jednoogniskowe. Badania kontrolne przeprowadzono po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia badania. Charakterystykę uczestników w momencie rozpoczęcia badania podsumowano w tabeli 6. Wykorzystaliśmy cechy charakterystyczne każdego uczestnika w momencie rozpoczęcia badania, aby przewidzieć postęp SE i AL w warunkach naturalnych przy użyciu NPM, a następnie porównaliśmy te przewidywania z rzeczywistymi danymi kontrolnymi z grupy kontrolnej. Model osiągnął  $R^2$  wynoszące 0,89 i MAE wynoszące 0,35 D dla SE oraz  $R^2$  wynoszące 0,85 i MAE wynoszące 0,21 mm dla AL. Następnie wykorzystaliśmy IPM do przewidywania zmian SE i AL w warunkach interwencji RLRL i porównaliśmy je z wartościami obserwowanymi w grupie leczonej. Model uzyskał  $R^2$  wynoszące 0,86 i MAE wynoszące 0,37 D dla SE oraz  $R^2$  wynoszące 0,83 i MAE wynoszące 0,23 mm dla AL (tabela 7). Wyniki te dodatkowo potwierdzają wysoką skuteczność modelu MPPM w zakresie przewidywania.

#### **Dyskusja**

W niniejszym badaniu opracowaliśmy i zweryfikowaliśmy oparty na transformatorze model sztucznej inteligencji szeregów czasowych MPPM, służący do przewidywania długoterminowego postępu krótkowzroczności u dzieci i młodzieży. Model składa się z dwóch modułów: NPM, służącego do przewidywania naturalnego postępu krótkowzroczności, oraz IPM, służącego do prognozowania postępu w przypadku określonych interwencji. Model NPM wykazał wysoką dokładność w prognozowaniu SE i AL w okresie 10 lat. Skuteczność prognozowania poprawiała się wraz z większą liczbą wcześniejszych wizyt kontrolnych i umiarkowanie spadała wraz ze wzrostem horyzontu prognozowania. W oparciu o NPM, poprzez włączenie warstwy odwrócenia gradientu i szkolenia opartego na rywalizacji, opracowaliśmy IPM zdolny do prognozowania skutków przyczynowych między interwencjami kontroli krótkowzroczności a zindywidualizowanymi korzyściami dla pacjentów.

W niniejszym badaniu zajęliśmy się dwoma głównymi lukami w dziedzinie prognozowania krótkowzroczności: (1) prognozowaniem przyszłej długości osiowej oka (AL) u dzieci i młodzieży; (2) dostarczaniem zindywidualizowanych, ilościowych szacunków korzyści płynących z interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności.

Wykorzystanie sztucznej inteligencji do przewidywania krótkowzroczności stało się ostatnio popularnym tematem badań. Xu i wsp. opracowali model sztucznej inteligencji, który wykorzystuje refrakcję cykloplegiczną i pomiary długości osiowej gałki ocznej u dzieci bez krótkowzroczności do przewidywania ryzyka wystąpienia krótkowzroczności w przyszłości<sup>32</sup>. Podobnie Qi i wsp. wprowadzili model sztucznej inteligencji, który wykorzystuje fotografię dna oka i elektroniczną dokumentację medyczną do oceny ryzyka wystąpienia krótkowzroczności u dzieci<sup>33</sup>. Foo i wsp. wykorzystali fotografię dna oka do przewidywania ryzyka wystąpienia wysokiej krótkowzroczności u dzieci w ciągu pięciu lat<sup>34</sup>. Jednak badania te nie przewidywały stopnia krótkowzroczności (SE i AL) u dzieci w ujęciu rocznym, co stanowi kluczową różnicę w stosunku do niniejszego badania. Choć w niektórych badaniach podjęto próbę przewidywania przyszłej wartości SE u dzieci<sup>11-15</sup>, żadne z nich nie skupiało się na wartości AL. Uważamy, że ta luka wynika głównie z braku dużych zbiorów danych dotyczących długości osiowej gałki ocznej, które byłyby gromadzone w sposób ciągły i obejmowałyby długi okres obserwacji. Aby przezwyciężyć to ograniczenie, wprowadziliśmy strategię imputacji opartą na uczeniu maszynowym, aby wywnioskować brakujące wartości długości osiowej gałki ocznej z długoterminowych zapisów dotyczących pacjentów. Umożliwiło to stworzenie kompleksowego zbioru danych odpowiedniego do szkolenia modelu. Korzystając z tego rozszerzonego zbioru danych, opracowaliśmy model oparty na transformatorze do przewidywania zarówno SE, jak i AL. Model został następnie zweryfikowany na rzeczywistych (nieimputowanych) danych i wykazał zadowalającą skuteczność prognostyczną.

Co ważniejsze, opracowaliśmy narzędzie, które umożliwia precyzyjne, zindywidualizowane przewidywanie korzyści klinicznych wynikających z różnych metod kontroli krótkowzroczności u dzieci z krótkowzrocznością. Choć badania RCT i badania kohortowe potwierdziły skuteczność różnych metod kontroli krótkowzroczności<sup>16-19,35-38</sup>, dowody te są zazwyczaj oparte na populacji i odzwierciedlają jedynie średnie efekty leczenia. Te tradycyjne podejścia nie zapewniają zindywidualizowanych szacunków korzyści. Aby rozwiązać ten problem, opracowaliśmy IPM, opartą na transformatorze strukturę wnioskowania przyczynowego, zaprojektowaną w celu przezwyciężenia wpływu czynników zakłócających i dokładnego oszacowania skutków przyczynowych interwencji kontroli krótkowzroczności na wyniki kliniczne. Podejście to umożliwia zindywidualizowane i ilościowe przewidywanie korzyści płynących z interwencji, oferując bardziej precyzyjne narzędzie wspierające podejmowanie decyzji klinicznych w zakresie kontroli krótkowzroczności.

Korzystając z modelu MPPM, oszacowaliśmy korzyści kliniczne czterech metod kontroli krótkowzroczności (atropina, PDS, Ortho-K i RLRL) u dzieci i młodzieży, wyrażone jako zmniejszenie postępu SE i AL. Nasze wyniki wykazały, że w okresie obserwacji trwającym do 30 miesięcy atropina, PDS i Ortho-K spowolniły postęp krótkowzroczności w różnym stopniu, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań RCT i badań kohortowych<sup>16,18,19,35-38</sup>. Warto zauważyć, że zaobserwowaliśmy, iż terapia RLRL nie tylko zatrzymała postęp krótkowzroczności, ale także doprowadziła do niewielkiej poprawy SE, co jest również zgodne z wynikami poprzednich badań RCT<sup>17,20,21,39,40</sup>. Należy jednak zauważyć, że chociaż RLRL wydaje się być najskuteczniejszą spośród ocenianych interwencji, lekarze powinni zachować ostrożność, ponieważ kwestie bezpieczeństwa dotyczące potencjalnego uszkodzenia siatkówki nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione

<sup>9,10</sup>.

Na dodatkowych rysunkach 9a–d dla dzieci otrzymujących terapię atropiną i PDS przewidywany naturalny wzrost długości osiowej oka po czasie 0 (zielona linia) był znacznie szybszy niż rzeczywisty wzrost długości osiowej oka obserwowany przed czasem 0 (pomarańczowa linia). Stało się tak, ponieważ na podstawie wieku (atropina:  $10,6 \pm 2,32$  lat; PDS:  $10,94 \pm 2,39$  lat) i trajektorii wzrostu długości osiowej przed leczeniem model wywnioskował, że dzieci te wkroczą w fazę przyspieszonego wydłużania osiowego. Natomiast takie

Wzorzec ten nie został zaobserwowany u dzieci leczonych metodą Ortho-K (ryciny uzupełniające 9e–f), gdzie przewidywany naturalny wzrost długości osiowej gałki ocznej po czasie 0 nie przekraczał znacząco tempa wzrostu przed leczeniem. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że dzieci te były starsze w momencie rozpoczęcia badania ( $14,23 \pm 3,54$  lat), czyli w wieku, w którym tempo wydłużania osiowego gałki ocznej zazwyczaj ulega spowolnieniu<sup>41,42</sup>. W przypadku dzieci z tych trzech grup terapeutycznych (atropina, PDS i Ortho-K) rzeczywisty wzrost długości osiowej po czasie 0 (niebieska linia) był niższy niż przewidywany naturalny wzrost (zielona linia), co wskazuje, że interwencje skutecznie zmniejszyły wydłużenie osiowe.

Porównując rysunki uzupełniające 9a–d z rysunkami 8a–d, zaobserwowaliśmy, że w przypadku dzieci leczonych atropiną i PDS, mimo że model przewidywał szybszy wzrost długości osiowej gałki ocznej po czasie 0, odpowiednie tempo postępu SE nie uległo przyspieszeniu. Odkrycie to jest zgodne z znanymi mechanizmami kompensacyjnymi oka u dzieci i młodzieży: w okresach wydłużania osiowego, ścięczenie soczewki krystalicznej i pogłębienie przedniej komory mogą częściowo kompensować zmiany refrakcji<sup>43-45</sup>. W rezultacie progresja SE ma tendencję do pozostawania w tyle za wzrostem AL, a tempo zmian SE jest wolniejsze niż tempo wydłużania osiowego. Obserwacja ta dodatkowo potwierdza fizjologiczną wiarygodność przewidywań modelu.

Model ten znajduje się obecnie na etapie walidacji badawczej i nie został jeszcze zatwierdzony jako wyrób medyczny. Przyszłe wdrożenie do praktyki klinicznej powinno odbywać się zgodnie z ustalonymi ścieżkami regulacyjnymi, które wymagają prospektywnej walidacji klinicznej i zgodności z wymogami dotyczącymi oprogramowania jako wyrobu medycznego (SaMD). W niniejszym badaniu zaobserwowaliśmy, że po wprowadzeniu danych pacjenta model generował wyniki prognoz w ciągu 1–2 sekund. Biorąc pod uwagę tę wysoką szybkość wnioskowania, przewidujemy, że model MPPM mógłby zostać wdrożony przy użyciu architektury serwer-klient w celu zapewnienia wsparcia decyzji klinicznych w czasie rzeczywistym w warunkach ambulatoryjnych. W typowym przebiegu pracy parametry biometryczne oka (SE i AL) zebrane podczas rutynowych badań byłyby wprowadzane do systemu. Prognozy modelu byłyby następnie przedstawiane lekarzom w celu podjęcia decyzji dotyczących leczenia. Proponowana integracja jest zgodna z istniejącymi ścieżkami leczenia krótkowzroczności i nie wymaga dodatkowych procedur klinicznych.

Badanie to ma kilka ograniczeń:

(1) Badana populacja była ograniczona do dzieci i młodzieży z SE w zakresie od +1,0D do –10,0D i AL między 23 mm a 28 mm, obejmując osoby od przedkrótkowzroczności do umiarkowanej i wysokiej krótkowzroczności. Osoby z bardzo wysoką krótkowzrocznością zostały wykluczone, ponieważ takie przypadki często wiążą się z tylnym staphyloma i znacznymi nieprawidłowościami w morfologii oka<sup>46-48</sup>. Cechy te znacznie zwiększają złożoność i zmniejszają wiarygodność prognoz dotyczących wad refrakcji przy użyciu obecnego modelu.

(2) Wszyscy uczestnicy byli chińskimi dziećmi i nastolatkami, nie było wśród nich przedstawicieli innych narodowości. Biorąc pod uwagę, że tempo postępu krótkowzroczności może się znacznie różnić w populacjach o różnym pochodzeniu etnicznym, genetycznym i środowiskowym<sup>49,50</sup>, możliwość uogólnienia naszego modelu na populacje o innym pochodzeniu etnicznym lub geograficznym wymaga dalszej weryfikacji. Przyszłe prace będą koncentrować się na zewnętrznej walidacji w wieloetnicznych kohortach, w tym na zbiorach danych z regionów o różnych profilach występowania i czynnikach ryzyka środowiskowego (np. populacje europejskie, południowo-wschodnioazjatyckie i afrykańskie). Obecnie współpracujemy z naszymi partnerami w celu zebrania danych dotyczących refrakcji od dzieci niebędących Chińczykami, mieszkających w Chinach, aby stworzyć wieloetniczny zbiór danych, który pozwoli na dalszą walidację możliwości uogólnienia modelu. Planujemy również współpracę z międzynarodowymi ośrodkami okulistycznymi

w celu oceny wydajności modelu w różnych kontekstach demograficznych i stylach życia. Pozwoli nam to ocenić solidność, przenoszalność i potencjalną potrzebę ponownej kalibracji modelu w populacjach niechińskich.

Kolejnym ograniczeniem jest ograniczony zakres metod wprowadzania danych. Model wykorzystuje obecnie tylko podstawowe zmienne demograficzne i kliniczne, w tym wiek, płeć oraz wcześniejsze pomiary refrakcji i długości osiowej oka. Nie uwzględnia on dodatkowych potencjalnie istotnych czynników, takich jak genetyka (np. historia rodzinna lub genotypowanie)<sup>51,52</sup>, wpływy środowiskowe (np. nawyki związane z pracą w bliskiej odległości, czas spędzany przed ekranem lub presja akademicka)<sup>53,54</sup> lub dane obrazowe (np. zdjęcia dna oka)<sup>33,34</sup>. Wcześniejsze badania wykazały, że zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe odgrywają ważną rolę w powstawaniu i postępie krótkowzroczności, a obrazy siatkówki mogą mieć dodatkową wartość prognostyczną.

Jednak celowo ograniczyliśmy dane wejściowe do modelu z dwóch kluczowych powodów:

(1) Zmniejszenie ilości wymaganych danych wejściowych zwiększa dostępność i użyteczność modelu. Pacjenci mogą otrzymać spersonalizowane prognozy oparte wyłącznie na wcześniejszych danych klinicznych, bez konieczności wykonywania dodatkowych badań, takich jak obrazowanie dna oka. Ta prostota ułatwia wdrożenie modelu na dużą skalę oraz maksymalizuje jego zasięg i wpływ.

(2) Wzorce longitudinalne uchwycone w historycznych danych dotyczących refrakcji mogą już zawierać pewne efekty podstawowych wpływów genetycznych i środowiskowych, co może wyjaśniać wysoką skuteczność modelu pomimo minimalnych wymagań dotyczących danych wejściowych.

Biorąc pod uwagę wysoką dokładność predykcyjną modelu, uważamy, że na tym etapie zwiększanie złożoności danych wejściowych może nie być konieczne.

Podsumowując, wprowadziliśmy platformę opartą na sztucznej inteligencji, służącą do spersonalizowanego przewidywania i optymalizacji leczenia krótkowzroczności u dzieci. Krótkowzroczność stanowi rosnące wyzwanie dla zdrowia publicznego na całym świecie, co podkreśla pilną potrzebę wczesnego przewidywania jej postępu i spersonalizowanej interwencji u pacjentów pediatrycznych w celu złagodzenia obciążenia chorobowego. Jednak w tej dziedzinie nadal istnieją luki badawcze: nie ma narzędzi do dokładnego przewidywania stopnia krótkowzroczności w długim okresie (obejmujących nie tylko SE, ale także AL), ani narzędzi do indywidualnego przewidywania korzyści płynących z interwencji w zakresie kontroli krótkowzroczności. Niniejsze badanie wypełnia te luki poprzez opracowanie opartego na transformatorze modelu AI szeregów czasowych, który umożliwia dokładne przewidywanie zarówno SE, jak i AL u dzieci i młodzieży w okresie 10 lat. Ponadto w innowacyjny sposób wykorzystuje techniki wnioskowania przyczynowego, aby zapewnić zindywidualizowane prognozy korzyści płynących z interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności. Nasza platforma AI stanowi przełomowe narzędzie do precyzyjnego zarządzania krótkowzrocznością u dzieci, umożliwiające lekarzom optymalizację strategii interwencyjnych w oparciu o indywidualne profile ryzyka i przewidywane reakcje terapeutyczne.

## Metody

### Zbiory danych i badania

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, a protokoły zostały zatwierdzone przez Komisję Etyczną ds. Badań Klinicznych Szpitala Okulistycznego Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou (nr 2023-200-K-162). Zebraliśmy retrospektywnie dane z badań refrakcji

od dzieci i młodzieży w WMU i DCH, a dodatkowo uwzględniliśmy dane z IIT terapii RLRL.

Kryteria włączenia były następujące:

- (1) wiek od 3 do 20 lat (wiek podczas pierwszej wizyty  $\leq 18$  lat, a wiek podczas ostatniej zarejestrowanej wizyty  $\leq 20$  lat);
- (2) SE w zakresie od +1,0 D do -10,0 D oraz AL między 23 mm a 28 mm;
- (3) co najmniej dwie wizyty w klinice z subiektywną refrakcją wykonaną w cykloplegii i najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA)  $\geq 0,8$  (Snellen);
- (4) brak chorób oczu innych niż wady refrakcji, potwierdzony kompleksowymi badaniami okulistycznymi, w tym biomikroskopią szczelinową, badaniem dna oka po cykloplegii i oceną zeza;
- (5) W kohorcie bez interwencji WMU i kohorcie DCH uczestnicy nosili wyłącznie okulary jednoogniskowe i nie poddawano ich żadnym innym zabiegom kontroli krótkowzroczności. W kohortach interwencyjnych WMU uczestnicy otrzymali okulary jednoogniskowe i przypisaną interwencję, bez dodatkowych zabiegów. W badaniu IIT uczestnicy przed włączeniem do badania nie byli poddawani żadnym zabiegom innym niż okulary jednoogniskowe. Po włączeniu do badania uczestnicy z grupy RLRL otrzymali wyłącznie okulary jednoogniskowe i terapię RLRL, natomiast uczestnicy z grupy kontrolnej nadal nosili wyłącznie okulary jednoogniskowe.

Zbiór danych obejmował dane dotyczące wizyt każdego uczestnika badania. Każdy zapis zawierał następujące informacje: unikalny identyfikator pacjenta bez danych osobowych, płeć, datę urodzenia, datę wizyty i wiek w dniu wizyty oraz subiektywne dane dotyczące refrakcji (moc sferyczna, moc cylindryczna i oś cylindra). W przypadku niektórych wizyt dostępne były pomiary AL, natomiast w przypadku innych brakowało tych informacji. SE obliczono za pomocą wzoru:  $SE = \text{moc sferyczna} + 0,5 \times \text{moc cylindryczna}$ .

#### **Imputacja danych dotyczących długości osiowej gałki ocznej (AL) oparta na uczeniu maszynowym**

Aby uzupełnić brakujące dane dotyczące długości osiowej gałki ocznej w niektórych rejestrach wizyt, zastosowaliśmy strategię imputacji opartą na uczeniu maszynowym. W szczególności opracowaliśmy model regresji XGBoost do przewidywania długości osiowej gałki ocznej, wykorzystując wiek, płeć i SE obu oczu jako cechy wejściowe. Zmienna płci została zakodowana numerycznie (kobieta = 0, mężczyzna = 1) przed szkoleniem modelu.

Szkolenie i walidacja modelu zostały przeprowadzone na podgrupie uczestników z kompletnymi zapisami AL. Niezależne modele XGBoost zostały przeszkolone dla prawego i lewego oka. Aby rzetelnie ocenić wydajność modelu, zastosowaliśmy pięciokrotną walidację krzyżową: 80% danych zostało wykorzystanych do szkolenia, a 20% do testowania w każdej części. Wydajność modelu została oceniona przy użyciu standardowych wskaźników regresji, w tym średniego błędu kwadratowego (MSE), MAE,  $R^2$  i PCC między przewidywanymi a rzeczywistymi wartościami AL. Podaliśmy średnią i odchylenie standardowe tych wskaźników w pięciu fałdach, aby odzwierciedlić ogólną wydajność modelu.

Funkcją celu był błąd kwadratowy. Hiperparametry były następujące: `learning_rate = 0,05`; `max_depth = 6`; `n_estimators = 500`; `subsample = 0,8`; `colsample_bytree = 0,8`; `min_child_weight = 1`; `reg_alpha = 0,0`; `reg_lambda = 1,0`; `tree_method = „hist”`; `early_stopping_rounds = 50` przy użyciu podziału walidacyjnego typu fold-held; `random seed = 1`.

Po walidacji krzyżowej ostateczne modele prognozowania AL dla prawego i lewego oka zostały ponownie przeszkolone na pełnym podzbiorze kompletnych rekordów AL przy użyciu optymalnych hiperparametrów zidentyfikowanych podczas walidacji. Te przeszkolone modele zostały następnie zastosowane do pełnego zestawu danych w celu uzupełnienia brakujących wartości AL. Uzupełniono tylko brakujące pola AL; istniejące, niebrakujące rekordy AL pozostawiono bez zmian. Wynikowy kompletny zestaw danych AL został wykorzystany do przeszkolenia modelu prognozowania postępu krótkowzroczności w czasie.

### Konfiguracja modelu

Wykorzystaliśmy EHRFormer, model oparty na transformatorze szeregów czasowych. Nasz EHRFormer składa się z kodera EHREmbedding i czasowego kodera GPT-2. EHREmbedding wykorzystuje szkielet BERT skonfigurowany z 2 warstwami transformatora i 12 głowicami uwagi (ukryty rozmiar 768), aktywacjami GELU i dropoutem 0,1. Koder czasowy to GPT-2 zainicjowany z konfiguracji „gpt2” (12 warstw, 12 głowic uwagi, rozmiar ukryty 768). Kolejność wizyt jest kodowana przez jawne identyfikatory pozycji równą chronologicznemu indeksowi każdej wizyty. Wielozadaniowa głowica regresji mapuje stan ukryty na wyniki SE i AL; pomocnicza głowica odwracająca gradient przewiduje rodzaj leku dla niezmienności reprezentacji. Jako optymalizator użyliśmy AdamW z szybkością uczenia  $5 \times 10^{-5}$  i zanikiem wagi  $1 \times 10^{-3}$ . Harmonogram szybkości uczenia CosineAnnealingWarmupRestarts z `first_cycle_steps = 50` epok, `warmup = 10%` epok, `min_lr =  $1 \times 10^{-8}$` . Zastosowaliśmy rozmiar partii 100 i trenowaliśmy maksymalnie przez 50 epok. Nie zastosowano wczesnego zatrzymania; zamiast tego wybrano punkt kontrolny z najniższą stratą walidacyjną. Zastosowano mieszaną precyzję (bf16).

Stosujemy pięciokrotne mapowanie na poziomie pacjenta: fałdy szkoleniowe {1,2,3,4}, fałda walidacyjna {0}, fałda testowa {0}. Żaden pacjent nie pojawia się w więcej niż jednym podziale. Przed szkoleniem weryfikujemy puste przecięcia identyfikatorów pacjentów w szkoleniu/walidacji/teście. Ustawiamy globalne losowe nasiono jako 1 dla Python, NumPy i PyTorch. Te ustawienia zapewniają stabilność działania na tym samym sprzęcie i oprogramowaniu.

### Przetwarzanie danych i szkolenie modelu

Aby zwiększyć wielkość próby, dane dotyczące wizyt każdego uczestnika zostały podzielone na wiele próbek szkoleniowych. Model został zaprojektowany tak, aby wykorzystywać wszystkie dostępne dane dotyczące poprzednich wizyt danej osoby do przewidywania jej przyszłego stanu refrakcji (w tym zarówno SE, jak i AL). Na przykład, jeśli dana osoba miała cztery historyczne wizyty (a, b, c, d), dane te zostały przekształcone w następujące próbki szkoleniowe, z których każda przewidywała SE i AL w następnym punkcie czasowym:

- (1) Zapis [a] wykorzystany do przewidywania SE i AL w zapisie [b] (interwał [a–b]);
- (2) Zapisy [a, b] wykorzystane do przewidywania SE i AL w zapisie [c] (interwał [b–c]);
- (3) Zapisy [a, b, c] wykorzystane do przewidywania SE i AL w zapisie [d] (interwał [c–d]).

### Ocena wydajności modelu

W przypadku próbki zawierającej  $n+1$  zapisów wizyt model wykorzystał pierwsze  $n$  zapisów do przewidzenia SE i AL podczas  $(n+1)$ -tej wizyty. Różnica między wartościami przewidywanymi a rzeczywistymi podczas  $(n+1)$ -tej wizyty została wykorzystana do ilościowego określenia błędu prognozy. Wydajność modelu została oceniona przy użyciu  $R^2$  i MAE. W przypadku prognozowania SE dodatkowo obliczyliśmy odsetek błędów bezwzględnych w zakresie 0,75 D ( $P[AE < 0,75 D]$ ), a w przypadku prognozowania AL odsetek błędów bezwzględnych w zakresie 0,25 mm ( $P[AE < 0,25 \text{ mm}]$ ), reprezentujący odsetek prognoz mieszczących się w klinicznie akceptowalnych progach błędu<sup>13,14,31</sup>.

Następnie zbadaliśmy, jak wydajność modelu zmieniała się w zależności od liczby wcześniejszych wizyt i odstępu czasu między ostatnią wizytą a przewidywaną wizytą (tj. horyzontem prognozy, mierzony

w latach). W tym celu dokonaliśmy stratyfikacji danych testowych na podstawie liczby poprzednich wizyt (1, 2, 3, ...) i horyzontów prognozowania (0–1 rok, 1–2 lata, ...), a następnie ponownie obliczyliśmy  $R^2$ , MAE i  $P[AE < 0,75D]$  w ramach każdej straty. Dodatkowo przeprowadziliśmy analizę dwuwymiarową, aby zwizualizować łączny wpływ liczby poprzednich wizyt i horyzontu prognozy na dokładność modelu.

### Przyczynowe uczenie maszynowe

**Cel przyczynowy.** Naszym celem jest kontrfaktyczny naturalny przebieg i ITE. Niech  $H_t$  oznacza długoterminową historię pacjenta do czasu  $t$ ,  $A_t \in \mathcal{A}$  interwencję w czasie  $t$ , a  $Y_{t+\Delta}(a)$  potencjalny wynik w horyzoncie  $\Delta$  w przypadku interwencji  $a$  podjętej w czasie  $t$ . Obserwowany wynik to  $Y_{t+\Delta}$  (tj. SE i AL).

Zdefiniujmy  $\mu_a(H_t) = \mathbb{E}[Y_{t+\Delta}(a)|H_t]$  i niech  $a_0$  oznacza „brak interwencji” (naturalny przebieg). Nasze estymatory to wynik naturalnego przebiegu  $\mu_{a_0}(H_t)$  oraz ITE  $\tau(H_t) = \mu_a(H_t) - \mu_{a_0}(H_t)$  dla z góry określonego aktywnego  $a$ . Identyfikacja wynika ze standardowych założeń sekwencyjnych: spójność (jeśli  $A_t = a$ , a następnie  $Y_{t+\Delta} = Y_{t+\Delta}(a)$ , bez ukrytych wersji leczenia lub interferencji), sekwencyjna zamiennność ( $Y_{t+\Delta}(a) \perp A_t | H_t$  dla wszystkich  $a \in \mathcal{A}$ ) oraz dodatniość ( $0 < P(A_t = a | H_t) < 1$  na zbiorze nośnym).

**Transformer + przeciwdziałanie czynnikom zakłócającym.** Kodujemy  $H_t$  za pomocą transformatora, aby uzyskać reprezentację czasową  $z_t = \Phi(H_t)$  poprzez uśrednienie stanów ukrytych. Aby wyeliminować czynniki zakłócające przypisanie leczenia, trenujemy klasyfikator przeciwdziałający w celu przewidywania  $A_t$  na podstawie  $z_t$ , w połączeniu z gradientem.

warstwa odwrócenia (GRL). Podczas propagacji do przodu GRL jest tożsama; podczas propagacji wstecznej mnoży gradient przez  $-\lambda$ , powodując, że  $\Phi$  tłumi informacje dotyczące przewidywania leczenia. Przeciwnik jest optymalizowany za pomocą straty krzyżowej entropii  $L_{adv}$ .

**Straty wynikowe i przyczynowe.** Głowica wyniku  $f$  przewiduje  $Y_{t+\Delta}$ . Aby dostosować się do identyfikacji przyczynowej, ważymy wynik stratę za pomocą odwrotności skłonności wag:  $L_{task} = \mathbb{E}[w(A_t, H_t) \cdot$

$$l(f(z_t, A_t), Y_{t+\Delta})]_{w} = \frac{1}{\pi(A_t | H_t)} (IPTW), \text{ gdzie } \pi(A_t | H_t) \text{ jest wyuczonym modelem skłonności. Pełny}$$

celem jest:  $\min_{\Phi, f} \max_g L_{total} = L_{task} + \beta L_{adv}$ , co powoduje zrównoważoną, niezmienną w zależności od leczenia

$z_t$  (tj. zredukowane  $I(z_t; A_t)$ ), co stanowi warunek wystarczający dla bezstronnej prognozy kontrfaktycznej przy przyjętych założeniach.

**Prognozowanie kontrfaktyczne.** Podczas wnioskowania uzyskujemy kontrfaktyczne wyniki poprzez ograniczenie interwencji przy utrzymaniu stałej wartości  $z_t$ :  $Y_{t+\Delta}^0 = f(z_t, a)$ ,  $\mu_0(H_t) = Y_{t+\Delta}^0$ ,  $\tau(H_t) = Y_{t+\Delta}^1 - Y_{t+\Delta}^0$ .

### Podziękowania

Badania te zostały wsparte przez Narodową Fundację Nauk Przyrodniczych Chin (W2431057); Fundusz Rozwoju Nauki i Technologii Makau, Makau (0007/2020/AFJ, 0070/2020/A2 i 0003/2021/AKP); Laboratorium Narodowe w Kantonie (YW-SLJC0201); programem Beijing Nova (20230484246); Szpitalem Okulistycznym i Instytutem Zaawansowanych Badań nad Zdrowiem i Chorobami Oczu Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou.

Podziękowania dla EHR oraz Grupy ds. Odczytu i Oceny Obrazów Chorób Ogólnoustrojowych i Ocznych

EHR oraz Grupie ds. Odczytu i Oceny Obrazów Chorób Ogólnoustrojowych i Ocznych Liderzy i starsi lekarze

Kang Zhang, Jia Qu, Jie Chen

Członkowie

Xiaoniao Chen, Hang Wong, Sian Liu, Hui Xu, Cheng Tang, Changxi Hu, Xu Xu, Xuan Zhang, Wenyang Lu, Tianyi Xu, Bingrong Wu, Wenjia Cai, Jie Xu, Shuang Liu, Sai Pan, Chuyue Zhang, Yue Niu.

#### Wkład autorów

K.Z., Y.Y., J.C., J.Q., S.L., Y.L., X.L., Z.S., G.L., K.W., W.W., H.X., H.L., X.C., C.H., Z.Z., X.Z., W.L. i M.Z. zebrali i przeanalizowali dane. K.Z., Y.Y., J.Q., X.C. i J.C. opracowali koncepcję, zaprojektowali i nadzorowali projekt. K.Z., G.L., S.L., Y.L. i J.C. napisali manuskrypt. Wszyscy autorzy omówili wyniki i recenzowali manuskrypt.

#### Konflikt interesów

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konkurencyjnych interesów finansowych ani niefinansowych.

#### Dostępność kodu i danych

Kod Python służący do przeprowadzenia podstawowych analiz jest dostępny na GitHub i zostanie upubliczniony po publikacji (<https://anonymous.4open.science/r/Eyeformer-A07E>). Dostępność zbiorów danych, które zostały wykorzystane za zgodą uczestników do celów niniejszego badania, podlega ograniczeniom.

#### Referencje

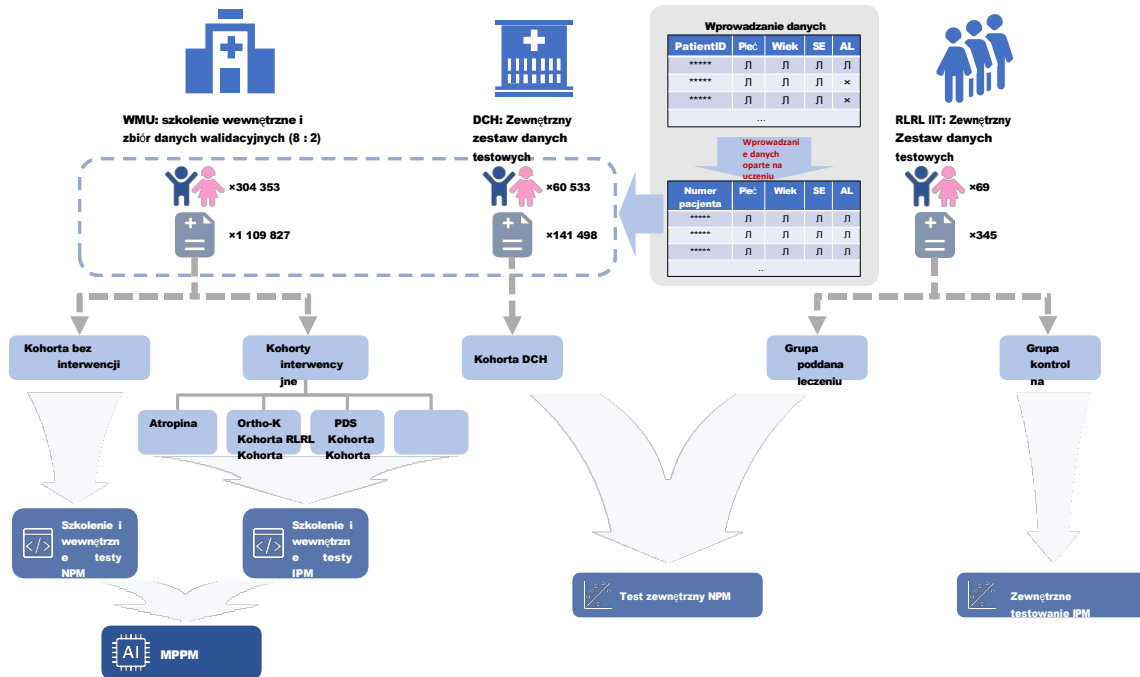
- 1 Liang, J. *i in.* Globalna częstość występowania, trendy i prognozy dotyczące krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w latach 1990–2050: kompleksowy przegląd systematyczny i metaanaliza. *The British journal of ophthalmology* **109**, 362–371, doi:10.1136/bjo-2024-325427 (2025).
- 2 Jonas, J. B. *i in.* IMI Zapobieganie krótkowzroczności i jej postępowi. *Investigative ophthalmology & visual science* **62**, 6, doi:10.1167/iovs.62.5.6 (2021).
- 3 Morgan, I. G. i Jan, C. L. Chiny sięgają po reformę szkolnictwa, aby opanować epidemię krótkowzroczności: przegląd narracyjny. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Filadelfia, Pensylwania)* **11**, 27-35, doi:10.1097/apo.0000000000000489 (2022).
- 4 Haarman, A. E. G. *i in.* Powikłania krótkowzroczności: przegląd i metaanaliza. *Investigative ophthalmology & visual science* **61**, 49, doi:10.1167/iovs.61.4.49 (2020).
- 5 Zhang, X. J. *i in.* Pięcioletnie badanie kliniczne dotyczące stosowania atropiny w niskim stężeniu w leczeniu postępującej krótkowzroczności (LAMP): raport z fazy 4. *Ophthalmology* **131**, 1011-1020, doi:10.1016/j.ophtha.2024.03.013 (2024).
- 6 Liu, C. i Ni, Y. Uszkodzenia rogówki związane z soczewkami ortokorekcyjnymi. *JAMA ophthalmology* **140**, e223044, doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.3044 (2022).
- 7 Sartor, L., Hunter, D. S., Vo, M. L. & Samarawickrama, C. Korzyści i zagrożenia związane z leczeniem ortokorekcyjnym: przegląd systematyczny i metaanaliza. *International ophthalmology* **44**, 239, doi:10.1007/s10792-024-03175-w (2024).

- 8 Burnett, A. *i in.* Gotowość rodziców do ponoszenia kosztów okularów dla dzieci w Kambodży. *BMJ open ophthalmology* **6**, e000654, doi:10.1136/bmjophth-2020-000654 (2021).
- 9 Liu, H., Yang, Y., Guo, J., Peng, J. i Zhao, P. Uszkodzenie siatkówki po wielokrotnej ekspozycji na laserowe promieniowanie czerwone o niskim natężeniu. *JAMA ophthalmology* **141**, 693-695, doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.1548 (2023).
- 10 Liao, X. *i in.* Zmiany gęstości czopków po wielokrotnym leczeniu światłem czerwonym o niskim natężeniu u dzieci z krótkowzrocznością. *JAMA ophthalmology*, doi:10.1001/jamaophthalmol.2025.0835 (2025).
- 11 Huang, J., Ma, W., Li, R., Zhao, N. i Zhou, T. Prognozowanie krótkowzroczności u dzieci i młodzieży za pomocą głębokiego uczenia się z uwzględnieniem czasu. *Scientific reports* **13**, 5430, doi:10.1038/s41598-023-32367-0 (2023).
- 12 Li, J. *i in.* Dokładne przewidywanie postępu krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności za pomocą uczenia maszynowego. *Precision clinical medicine* **7**, pbae005, doi:10.1093/pcmedi/pbae005 (2024).
- 13 Lin, H. *i in.* Przewidywanie rozwoju krótkowzroczności wśród chińskich dzieci w wieku szkolnym na podstawie danych dotyczących refrakcji pochodzących z elektronicznej dokumentacji medycznej: retrospektywne, wieloośrodkowe badanie z wykorzystaniem uczenia maszynowego. *PLoS medicine* **15**, e1002674, doi:10.1371/journal.pmed.1002674 (2018).
- 14 Varošanec, A. M., Marković, L. & Sonicki, Z. Nowatorski model głębokiego uczenia się uwzględniający czynnik czasu, służący do przewidywania krótkowzroczności u dzieci i młodzieży. *Ophthalmology science* **4**, 100563, doi:10.1016/j.xops.2024.100563 (2024).
- 15 Zhao, J. *i in.* Opracowanie i walidacja modeli prognostycznych dotyczących wystąpienia i postępu krótkowzroczności z wykorzystaniem obszernych danych dotyczących refrakcji u dzieci i młodzieży z okresu 15 lat. *Journal of translational medicine* **22**, 289, doi:10.1186/s12967-024-05075-0 (2024).
- 16 Cho, P. & Cheung, S. W. Badanie dotyczące spowolnienia krótkowzroczności w ortokeratologii (ROMIO): 2-letnie randomizowane badanie kliniczne. *Investigative ophthalmology & visual science* **53**, 7077-7085, doi:10.1167/iovs.12-10565 (2012).
- 17 Jiang, Y. *i in.* Wpływ powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu na kontrolę krótkowzroczności u dzieci: wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane. *Okulistyka* **129**, 509-519, doi:10.1016/j.ophtha.2021.11.023 (2022).
- 18 Su, B. *i in.* Nowatorskie soczewki okularowe zintegrowane z matrycą Lenslet-ARray do kontroli krótkowzroczności: roczne randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie. *Ophthalmology* **131**, 1389-1397, doi:10.1016/j.ophtha.2024.07.002 (2024).
- 19 Yam, J. C. *i in.* Badanie dotyczące stosowania atropiny w niskim stężeniu w leczeniu krótkowzroczności (LAMP): randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie dotyczące stosowania kropli do oczu zawierających 0,05%, 0,025% i 0,01% atropiny w kontroli krótkowzroczności. *Okulistyka* **126**, 113-124, doi:10.1016/j.ophtha.2018.05.029 (2019).
- 20 Chen, H. *i in.* Terapia światłem czerwonym o niskiej intensywności w spowalnianiu postępu krótkowzroczności i efektu odbicia po jej zaprzestaniu u chińskich dzieci: randomizowane badanie kontrolowane. *Archiwum Graefea dotyczące okulistyki klinicznej i eksperymentalnej = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* **261**, 575-584, doi:10.1007/s00417-022-05794-4 (2023).
- 21 Dong, J., Zhu, Z., Xu, H. & He, M. Wpływ powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu na kontrolę krótkowzroczności u chińskich dzieci: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie kliniczne. *Okulistyka* **130**, 198-204, doi:10.1016/j.ophtha.2022.08.024 (2023).
- 22 Fu, A. *i in.* Wpływ niskich dawek atropiny na postęp krótkowzroczności, średnicę źrenicy i amplitudę akomodacyjną: niskie dawki atropiny a postęp krótkowzroczności. *The British journal of ophthalmology* **104**, 1535-1541, doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315440 (2020).

- 23 Wu, H., Xu, J., Wang, J. i Long, M. w: *Proceedings of the 35th International Conference on Neural Information Processing Systems*, artykuł 1717 (Curran Associates Inc., 2021).
- 24 Lawrenson, J. G. *i in.* Interwencje mające na celu kontrolę krótkowzroczności u dzieci: aktualny przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Baza danych przeglądów systematycznych Cochrane* **2**, Cd014758, doi:10.1002/14651858.CD014758.pub2 (2023).
- 25 Walline, J. J. *i in.* Interwencje mające na celu spowolnienie postępu krótkowzroczności u dzieci. *Baza danych przeglądów systematycznych Cochrane* **1**, Cd004916, doi:10.1002/14651858.CD004916.pub4 (2020).
- 26 Alonso, M. N. *i.* Transformatory dla przyczynowości. (2024).
- 27 Melnychuk, V., Frauen, D. i Feuerriegel, S. w: *Międzynarodowa konferencja poświęcona uczeniu maszynowemu*. 15293-15329 (PMLR).
- 28 Nichani, E., Damian, A. i Lee, J. D. Jak transformatory uczą się struktury przyczynowo-skutkowej za pomocą metody gradientowego spadku. (2024).
- 29 Feuerriegel, S. *i in.* Przyczynowe uczenie maszynowe do przewidywania wyników leczenia. *Nature medicine* **30**, 958-968, doi:10.1038/s41591-024-02902-1 (2024).
- 30 Chen, S. *i in.* Wzrost osiowy spowodowany rozwojem fizycznym i krótkowzrocznością u dzieci: dwuletnie badanie kohortowe. *Journal of clinical medicine* **11**, doi:10.3390/jcm11133642 (2022).
- 31 Smith, G. Pomiary refrakcji i ostrości wzroku: jakie są ich niepewności pomiarowe? *Optometria kliniczna i eksperymentalna* **89**, 66-72, doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00022.x (2006).
- 32 Xu, S. *i in.* Stworzenie modelu przewidywania wystąpienia krótkowzroczności u dzieci bez krótkowzroczności przy użyciu refrakcji cykloplegicznej i wcześniejszej zmiany długości osiowej. *Okulistyka* **132**, 1260-1272, doi:10.1016/j.ophtha.2025.06.010 (2025).
- 33 Qi, Z. *i in.* System głębokiego uczenia się do przewidywania wystąpienia krótkowzroczności i oceny skuteczności interwencji u dzieci. *NPJ digital medicine* **7**, 206, doi:10.1038/s41746-024-01204-7 (2024).
- 34 Foo, L. L. *et al.* System głębokiego uczenia się do przewidywania 5-letniego ryzyka wysokiej krótkowzroczności u dzieci na podstawie obrazowania dna oka. *NPJ digital medicine* **6**, 10, doi:10.1038/s41746-023-00752-8 (2023).
- 35 Pérez-Flores, I., Macías-Murelaga, B. i Barrio-Barrio, J. Wyniki związane z wiekiem po 2 latach wieloośrodkowego hiszpańskiego badania nad stosowaniem atropiny 0,01% w progresji krótkowzroczności u dzieci. *Scientific reports* **13**, 16310, doi:10.1038/s41598-023-43569-x (2023).
- 36 Lee, S. S. *i in.* Krople do oczu o niskim stężeniu atropiny do kontroli krótkowzroczności w wielorazowej grupie australijskich dzieci: randomizowane badanie kliniczne. *Okulistyka kliniczna i eksperymentalna* **50**, 1001-1012, doi:10.1111/ceo.14148 (2022).
- 37 Najji, R. *i in.* Rzeczywista skuteczność soczewek wielosegmentowych z defokusem i soczewek wysoce asferycznych w kontroli krótkowzroczności: badanie podłużne przeprowadzone na francuskiej grupie dzieci z krótkowzrocznością. *BMJ open ophthalmology* **10**, doi:10.1136/bmjophth-2025-002142 (2025).
- 38 Walline, J. J., Jones, L. A. i Sinnott, L. T. Zmiana kształtu rogówki a postęp krótkowzroczności. *The British journal of ophthalmology* **93**, 1181-1185, doi:10.1136/bjo.2008.151365 (2009).
- 39 Tian, L. *i in.* Badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania światła czerwonego o niskim poziomie intensywności 650 nm w kontroli krótkowzroczności u dzieci: randomizowane badanie kontrolowane. *Okulistyka i terapia* **11**, 2259-2270, doi:10.1007/s40123-022-00585-w (2022).
- 40 Liu, G. *i in.* Skutki skrócenia osiowego powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu u dzieci z wysoką krótkowzrocznością: wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane. *American journal of ophthalmology* **270**, 203-215, doi:10.1016/j.ajo.2024.10.011 (2025).

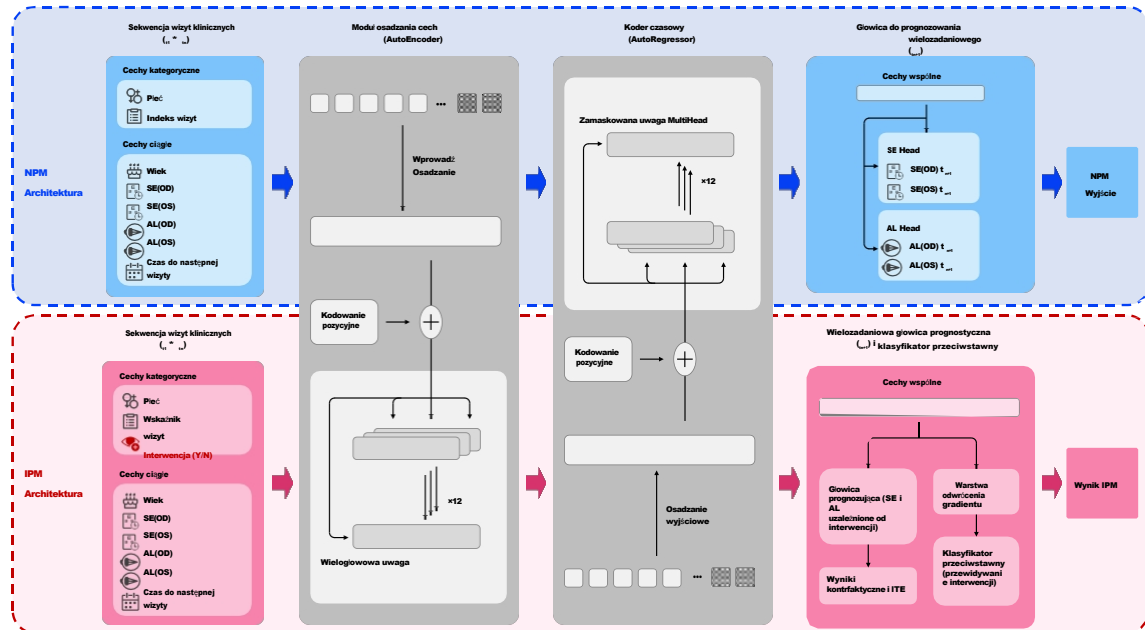
- 41 Wong, Y. L. *i in.* Różnice w fizjologicznym i krótkowzrocznym wzroście oka u dzieci z różnych populacji. *American journal of ophthalmology* **280**, 20-27, doi:10.1016/j.ajo.2025.08.005 (2025).
- 42 Zhang, J. *i in.* Zmiany grubości i mocy soczewki przed wystąpieniem krótkowzroczności i po jej wystąpieniu. *Investigative ophthalmology & visual science* **66**, 36, doi:10.1167/iovs.66.3.36 (2025).
- 43 Han, X. *i in.* Zmiany w grubości soczewki i mocy soczewki u dzieci z trwałą krótkowzrocznością i bez krótkowzroczności. *Investigative ophthalmology & visual science* **63**, 10, doi:10.1167/iovs.63.10.10 (2022).
- 44 Li, S. M. *i in.* Moc rogówki, długość przedniego odcinka oka i moc soczewki u 14-letnich chińskich dzieci: badanie Anyang Childhood Eye Study. *Raporty naukowe* **6**, 20243, doi:10.1038/srep20243 (2016).
- 45 Rozema, J., Dankert, S., Iribarren, R., Lanca, C. i Saw, S. M. Wzrost osiowy i utrata mocy soczewki przy wystąpieniu krótkowzroczności u dzieci z Singapuru. *Investigative ophthalmology & visual science* **60**, 3091-3099, doi:10.1167/iovs.18-26247 (2019).
- 46 Mimura, R. *i in.* Obrazowanie siatkówki w ultra szerokim polu widzenia w celu analizy związku między typami krótkowzroczności patologicznej a tylnym staphyloma. *Journal of clinical medicine* **8**, doi:10.3390/jcm8101505 (2019).
- 47 Goldschmidt, E. & Fledelius, H. C. Cechy kliniczne wysokiej krótkowzroczności. Duńskie badanie kohortowe przypadków wysokiej krótkowzroczności obserwowanych od 14 do 60 roku życia. *Acta ophthalmologica* **89**, 97-98, doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02104.x (2011).
- 48 Nakao, N. *i in.* Ilościowa ocena tylnych staphylomów w oczach z wysoką krótkowzrocznością za pomocą ultraszerokokątnej optycznej tomografii koherencyjnej. *Investigative ophthalmology & visual science* **63**, 20, doi:10.1167/iovs.63.8.20 (2022).
- 49 Luong, T. Q. *i in.* Różnice rasowe i etniczne w postępie krótkowzroczności w dużej, zróżnicowanej grupie pacjentów pediatrycznych. *Investigative ophthalmology & visual science* **61**, 20, doi:10.1167/iovs.61.13.20 (2020).
- 50 Naduvilath, T. *i in.* Regionalne/etniczne różnice w wydłużeniu osiowym gałki ocznej i postępie wad refrakcji u dzieci z krótkowzrocznością i bez krótkowzroczności. *Ophthalmic & physiological optics : czasopismo British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* **45**, 135-151, doi:10.1111/opo.13401 (2025).
- 51 Cai, X. B., Shen, S. R., Chen, D. F., Zhang, Q. i Jin, Z. B. Przegląd genetyki krótkowzroczności. *Experimental eye research* **188**, 107778, doi:10.1016/j.exer.2019.107778 (2019).
- 52 Li, J. i Zhang, Q. Wgląd w genetykę molekularną krótkowzroczności. *Molecular vision* **23**, 1048-1080 (2017).
- 53 Wong, C. W. *i in.* Czas spędzony przed ekranami cyfrowymi podczas pandemii COVID-19: ryzyko dalszego wzrostu krótkowzroczności? *American journal of ophthalmology* **223**, 333-337, doi:10.1016/j.ajo.2020.07.034 (2021).
- 54 Zhang, C., Li, L., Jan, C., Li, X. i Qu, J. Związek między edukacją szkolną a wzrokiem dzieci i młodzieży. *JAMA network open* **5**, e229545, doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.9545 (2022).

## Wykresy i tabele



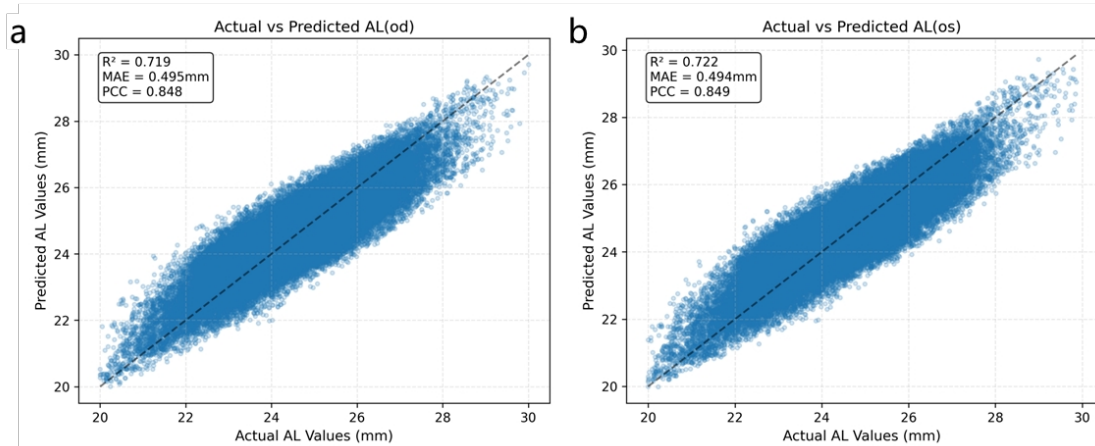
Rysunek 1. Przegląd projektu badania.

W badaniu wykorzystano trzy zestawy danych: (1) zestaw danych dotyczących krótkowzroczności u dzieci z Szpitala Okulistycznego Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou (WMU), (2) zestaw danych dotyczących krótkowzroczności u dzieci ze Szpitala Centralnego w Dazhou (DCH) oraz (3) dane z badania zainicjowanego przez badaczy (IIT) dotyczące powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskiej intensywności (RLRL). W zbiorze danych WMU uczestnicy zostali podzieleni na pięć kohort w zależności od tego, czy poddano ich zabiegom kontroli krótkowzroczności, a jeśli tak, to jakiego rodzaju: kohorta bez interwencji, kohorta stosująca krople do oczu z 0,01% atropiną (Atropina), kohorta stosująca ortokorekcję (Ortho-K), kohorta stosująca okulary z rozmyciem peryferyjnym (PDS) oraz kohorta stosująca RLRL. Dane z kohorty bez interwencji zostały wykorzystane do szkolenia i wewnętrznego testowania modułu naturalnego postępu (NPM), natomiast dane z kohort interwencyjnych zostały wykorzystane do szkolenia i wewnętrznego testowania modułu postępu interwencji (IPM). Razem moduły NPM i IPM stanowiły model przewidywania postępu krótkowzroczności (MPPM). Do testów zewnętrznych wykorzystano zbiór danych DCH oraz grupę kontrolną RLRL IIT do oceny NPM, natomiast grupę interwencyjną RLRL IIT wykorzystano do oceny IPM. W zbiorach danych WMU i DCH podczas każdej wizyty rejestrowano równoważnik sferyczny (SE), natomiast długość osiowa (AL) nie zawsze była mierzona, co powodowało braki w wartościach AL. Aby rozwiązać ten problem, zastosowaliśmy strategię imputacji opartą na uczeniu maszynowym w celu odtworzenia brakujących zapisów AL.



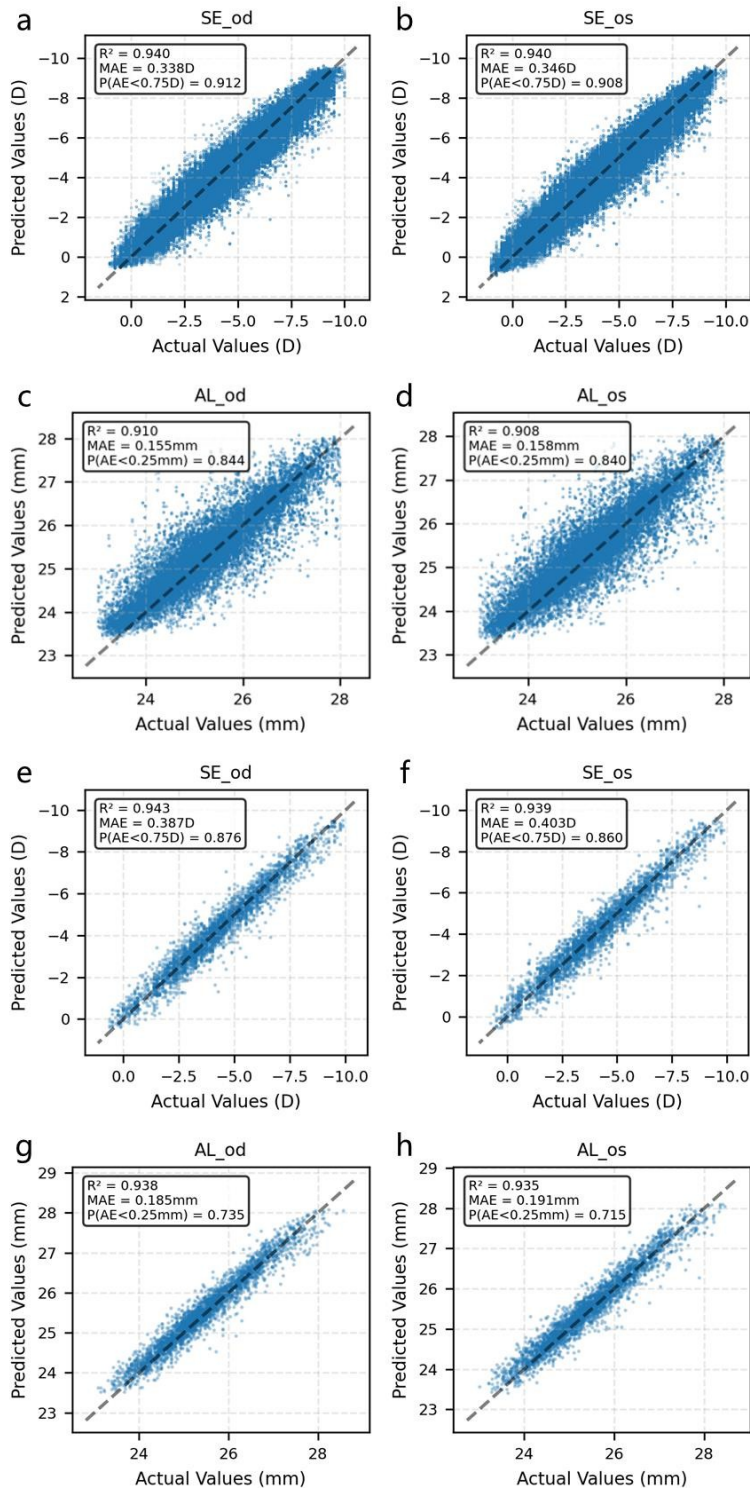
**Rysunek 2. Architektura modelu prognozowania postępu krótkowzroczności (MPPM).**

Model składa się z modułu naturalnej progresji (NPM), opartego na architekturze transformatora i przewidującego przebieg niepoddanego leczeniu postępu krótkowzroczności, oraz modułu progresji interwencji (IPM), który rozszerza NPM o przeciwstawne dekonfundowanie, aby umożliwić wnioskowanie przyczynowo-skutkowe i indywidualną ocenę skuteczności leczenia (ITE) w przypadku interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności.



**Rysunek 3. Imputacja długości osiowej oparta na uczeniu maszynowym.**

**a, b:** Wykresy punktowe porównujące obserwowane wartości AL z wartościami AL przypisanymi odpowiednio dla prawego oka (a) i lewego oka (b). Ocena modelu wykazała silną zgodność między przewidywanymi a rzeczywistymi wartościami AL, z PCC wynoszącym 0,848 dla prawego oka i 0,849 dla lewego oka,  $R^2$  wynoszącym 0,719 i 0,722 oraz MAE wynoszącym odpowiednio 0,495 mm i 0,494 mm. Wyniki te świadczą o wysokiej dokładności i wiarygodności imputacji AL opartej na uczeniu maszynowym. AL: długość osiowa. od: prawe oko. os: lewe oko. PCC: współczynniki korelacji Pearsona.  $R^2$ : współczynniki determinacji. MAE: średnie błędy bezwzględne.



**Rysunek 4. Wydajność modułu naturalnej progresji (NPM) w wewnętrznym zestawie testowym i zewnętrznym zestawie testowym.**

**a-d:** wewnętrzny zestaw testowy. **e-h:** zewnętrzny zestaw testowy. **a, b:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami SE w wewnętrznym zestawie testowym dla prawego oka (a) i lewego oka (b),

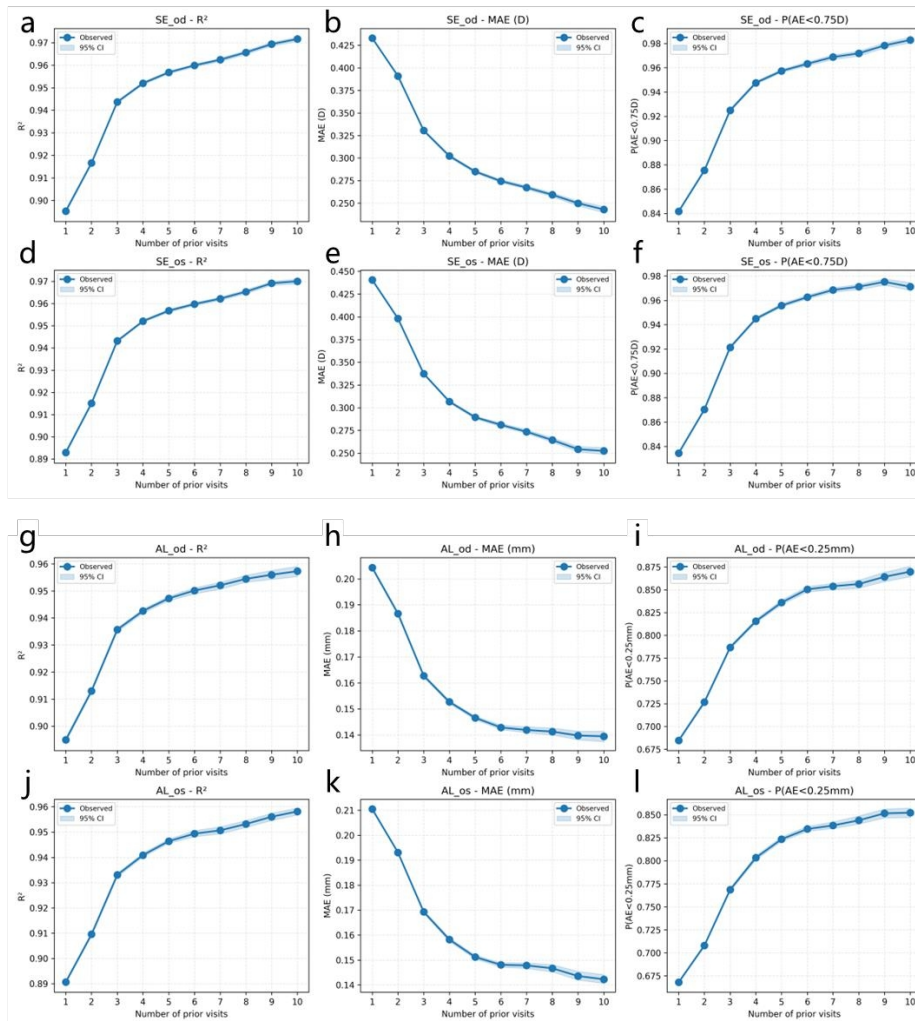
odpowiednio. **c, d:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami AL w wewnętrznym zestawie testowym odpowiednio dla prawych oczu (c) i lewych oczu (d). **e, f:** Wykresy punktowe porównujące obserwowane i przewidywane wartości SE w zewnętrznym zestawie testowym odpowiednio dla prawych oczu (e) i lewych oczu

(f). **g, h:** Wykresy punktowe porównujące obserwowane i przewidywane wartości AL w zewnętrznym zestawie testowym dla prawych oczu (g) i lewych oczu (h).

NPM wykazał wysoką dokładność w przewidywaniu SE i AL zarówno dla prawego, jak i lewego oka, zarówno w wewnętrznym zestawie walidacyjnym, jak i zewnętrznym zestawie testowym, przy czym wszystkie wartości  $R^2$  przekraczały 0,9. W przypadku przewidywania SE ponad 90% prognoz miało błąd bezwzględny mniejszy niż 0,75 D, co jest uważane za błąd klinicznie akceptowalny. W przypadku przewidywania AL ponad 71% prognoz miało błąd bezwzględny poniżej 0,25 mm, co stanowi bardzo mały margines błędu.

SE: ekwiwalent sferyczny. AL: długość osiowa. od: prawe oko. os: lewe oko.  $R^2$ : współczynnik determinacji. MAE: średni błąd bezwzględny.  $P(AE < 0,75 D)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,75 dioptrii.  $P(AE < 0,25 mm)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,25 mm.

ARTYKUŁ W PRESS



**Rysunek 5. Wpływ liczby wcześniejszych wizyt kontrolnych na dokładność prognoz modelu.**

**a–c:** Wykresy liniowe pokazujące, jak wskaźniki oceny prognozowania SE dla prawego oka zmieniają się wraz z liczbą wcześniejszych wizyt.

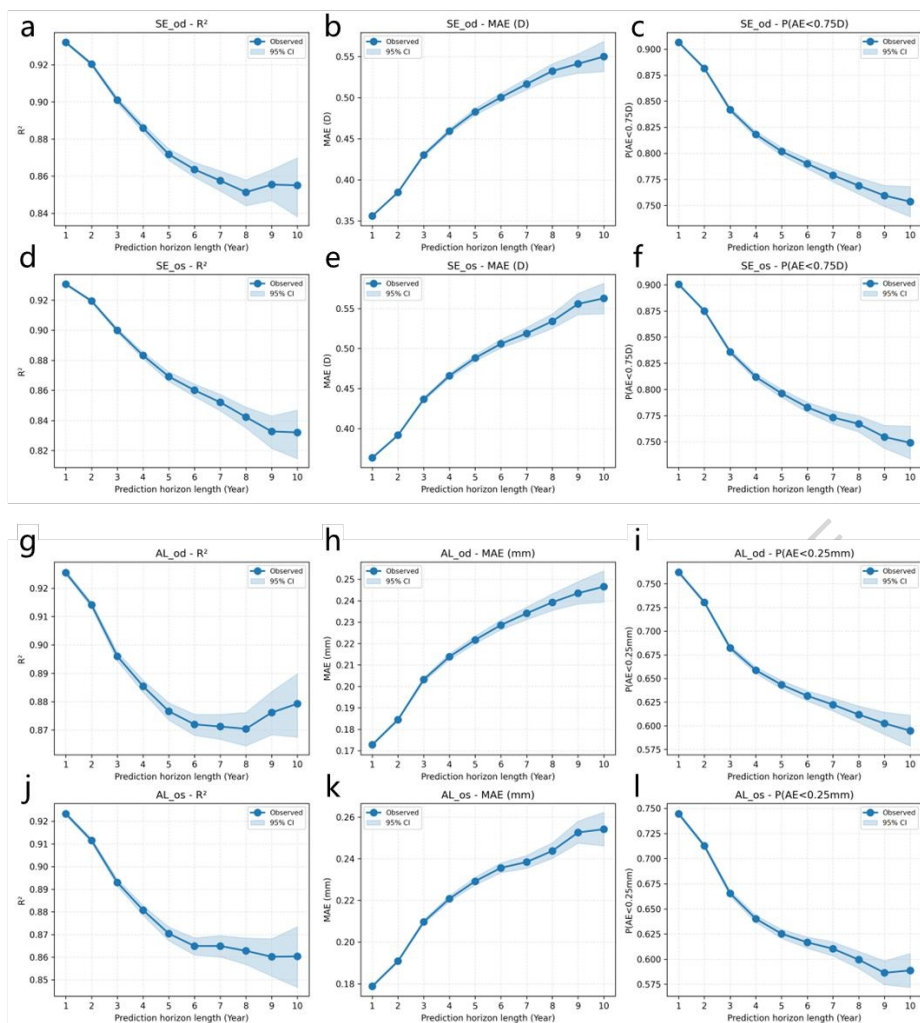
**d–f:** Wykresy liniowe ilustrujące trendy wskaźników prognozowania SE dla lewego oka w zależności od liczby wcześniejszych wizyt.

**g–i:** Wykresy liniowe przedstawiające zmiany wskaźników prognozowania AL dla prawego oka wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt.

**j–l:** Wykresy liniowe pokazujące, jak zmieniają się wskaźniki prognozowania AL dla lewego oka wraz z liczbą wcześniejszych wizyt.

Tendencja sugerowała, że dokładność prognozowania modelu poprawiała się wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt kontrolnych, na co wskazywały rosnące wartości  $R^2$ ,  $P(AE < 0,75 D)$  i  $P(AE < 0,25 mm)$  zbliżające się do 1 oraz malejąca wartość MAE.

od: prawe oczy. os: lewe oczy. SE: ekwiwalent sferyczny. AL: długość osiowa.  $R^2$ : współczynnik determinacji. MAE: średni błąd bezwzględny.  $P(AE < 0,75 D)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,75 dioptrii.  $P(AE < 0,25 mm)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,25 mm.



**Rysunek 6. Wpływ horyzontu prognozy (w latach) na dokładność prognoz modelu.**

**a–c:** Wykresy liniowe pokazujące, jak wskaźniki oceny prognozowania SE dla prawego oka zmieniają się wraz z horyzontem prognozowania.

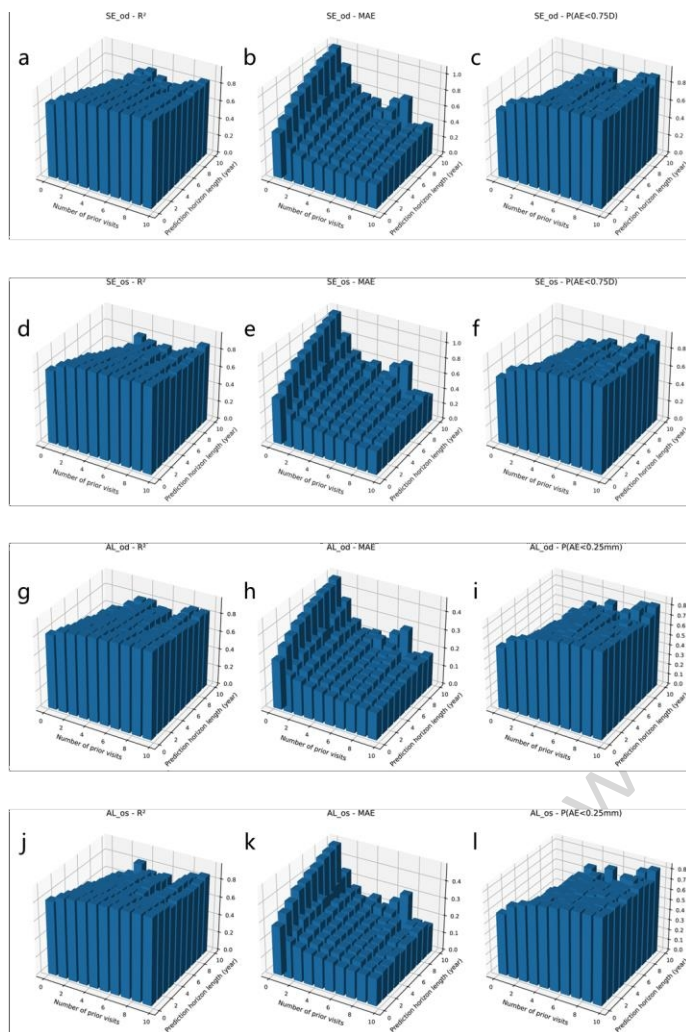
**d–f:** Wykresy liniowe ilustrujące trendy wskaźników prognozowania SE dla lewego oka wraz ze zmianą horyzontu prognozowania.

**g–i:** Wykresy liniowe przedstawiające zmiany wskaźników prognozowania AL dla prawych oczu wraz ze wzrostem horyzontu prognozy.

**j–l:** Wykresy liniowe pokazujące, jak zmieniają się wskaźniki prognozowania AL dla lewego oka wraz z horyzontem prognozy.

Trend sugerował, że dokładność prognozowania modelu zmniejszała się umiarkowanie wraz ze wzrostem horyzontu prognozowania, co odzwierciedlały malejące wartości  $R^2$ ,  $P(AE < 0,75D)$  i  $P(AE < 0,25 \text{ mm})$  oraz rosnąca wartość MAE.

od: prawe oczy. os: lewe oczy. SE: ekwiwalent sferyczny. AL: długość osiowa.  $R^2$ : współczynnik determinacji. MAE: średni błąd bezwzględny.  $P(AE < 0,75D)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,75 dioptrii.  $P(AE < 0,25 \text{ mm})$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,25 mm.



**Rysunek 7. Łączny wpływ liczby wcześniejszych wizyt kontrolnych i horyzontu prognozowania (w latach) na dokładność prognozowania modelu.**

**a–c:** Trendy w metrykach wydajności prognozowania SE prawego oka wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt i horyzontu prognozowania.

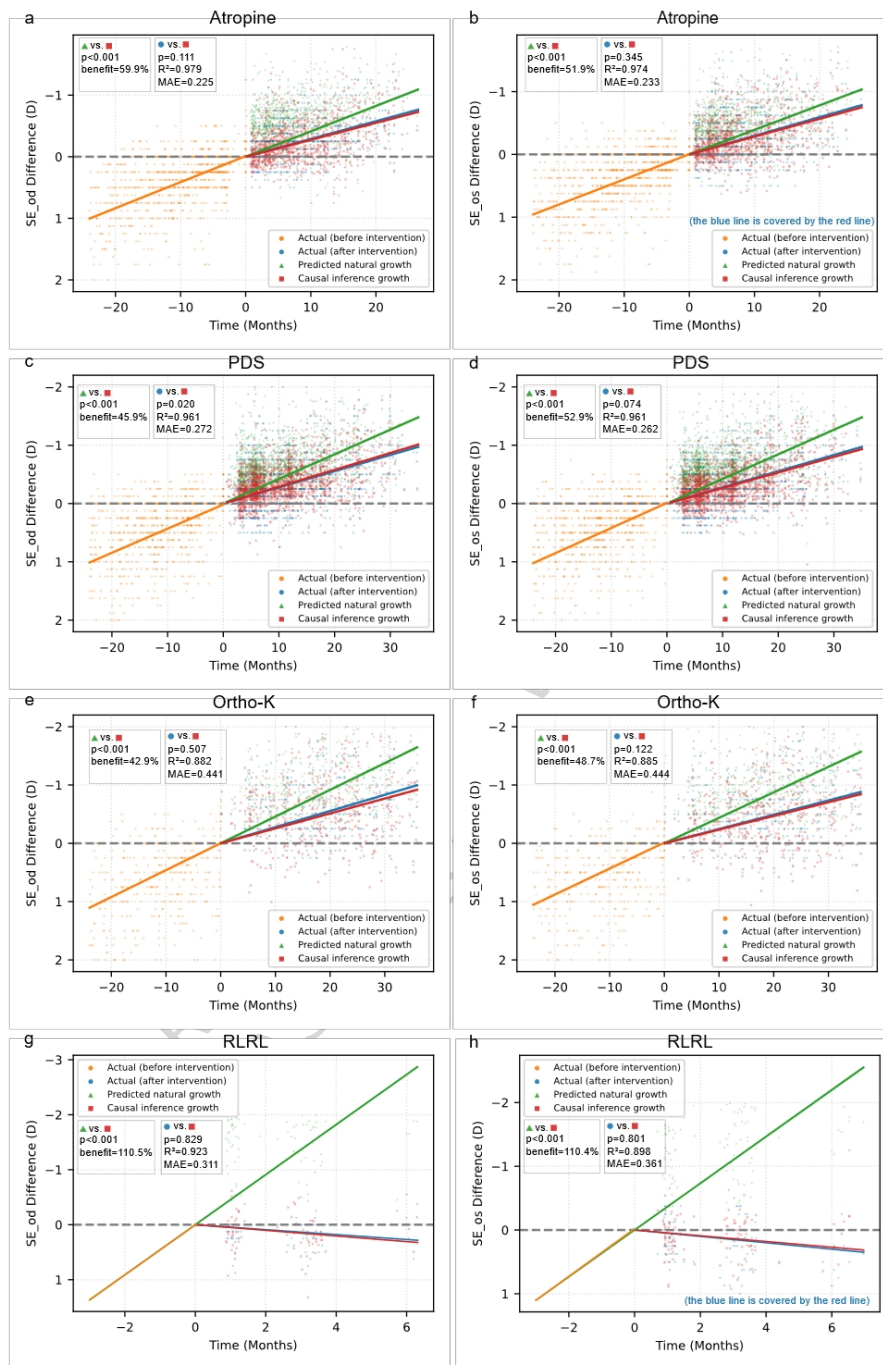
**d–f:** Trendy w metrykach wydajności prognozowania SE lewego oka wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt i horyzontu prognozowania.

**g–i:** Trendy w metrykach wydajności prognozowania AL prawego oka wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt i lat prognozowania.

**j–l:** Tendencję w zakresie wskaźników skuteczności prognozowania AL lewego oka wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt i lat prognozowania.

Dokładność prognoz modelu wykazywała wyraźną tendencję do poprawy wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych wizyt kontrolnych i umiarkowanym spadkiem wraz z wydłużaniem się horyzontu prognozowania.

od: prawe oczy. os: lewe oczy. SE: ekwiwalent sferyczny. AL: długość osiowa.  $R^2$ : współczynnik determinacji. MAE: średni błąd bezwzględny.  $P(AE < 0,75D)$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,75 dioptrii.  $P(AE < 0,25 \text{ mm})$ : odsetek prognoz z błędem bezwzględnym mniejszym niż 0,25 mm.



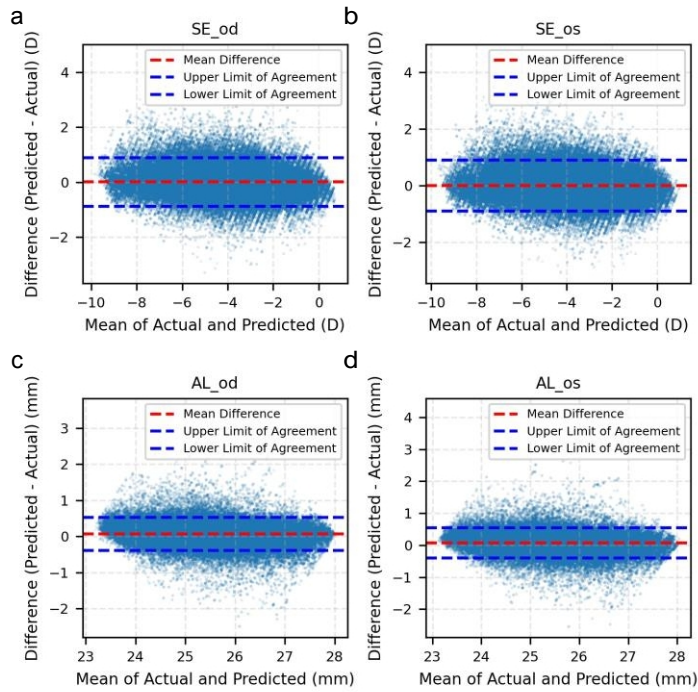
**Rysunek 8. Ocena indywidualnego efektu leczenia (mierzonego za pomocą SE) w przypadku interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności przy użyciu MPPM.**

Wykorzystaliśmy MPPM do oceny zindywidualizowanych efektów leczenia czterech interwencji kontroli krótkowzroczności: 0,01% atropiny (Atropina, panel a, b), okularów z peryferyjnym rozogniskowaniem (PDS, panel c, d), soczewek ortokorekcyjnych (Ortho-K, panel e, f) oraz powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL, panel g, h).

Oś x wskazuje czas w miesiącach, przy czym miesiąc 0 oznacza rozpoczęcie interwencji kontroli krótkowzroczności. Oś y przedstawia zmianę stopnia krótkowzroczności, mierzoną różnicą w SE od wartości wyjściowej (czas 0). Każdy punkt rozrzutu odpowiada indywidualnej obserwacji danych. Pomarańczowe kropki przedstawiają pomiary przed interwencją, natomiast niebieskie kropki odpowiadają danym z obserwacji po interwencji. Zielone kropki przedstawiają przewidywaną trajektorię postępu krótkowzroczności bez interwencji, oszacowaną przez NPM. Czerwone punkty odzwierciedlają przewidywane zmiany krótkowzroczności po interwencji, oszacowane przez IPM. Linie ciągłe przedstawiają dopasowane trendy dla każdego zestawu punktów danych. Wykresy te ilustrują: (1) IPM wiarygodnie przewidywał indywidualny postęp krótkowzroczności po rozpoczęciu interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności; oraz (2) w porównaniu z naturalnym postępem przewidzianym przez NPM, rzeczywiste tempo postępu krótkowzroczności uległo zmniejszeniu u osób poddanych każdej z czterech interwencji.

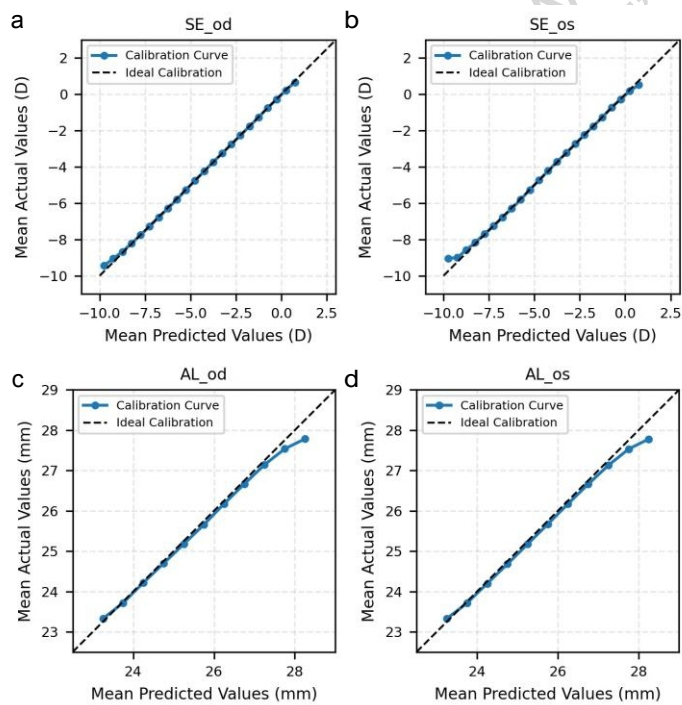
W przypadku kohorty RLRL pomarańczowa linia jest po prostu przedłużeniem zielonej linii w przeciwnym kierunku, ponieważ uczestnicy tej kohorty nie mieli pomiarów refrakcji przed punktem czasowym 0. SE: ekwiwalent sferyczny; od: prawe oko; os: lewe oko; Atropina: krople do oczu z atropiną 0,01%; PDS: okulary z peryferyjnym rozogniskowaniem; Ortho-K: ortokorekcja; RLRL: powtarzana terapia światłem o niskim natężeniu.

ARTYKUŁ " W  
CZASOPISMIE "  
PRESS



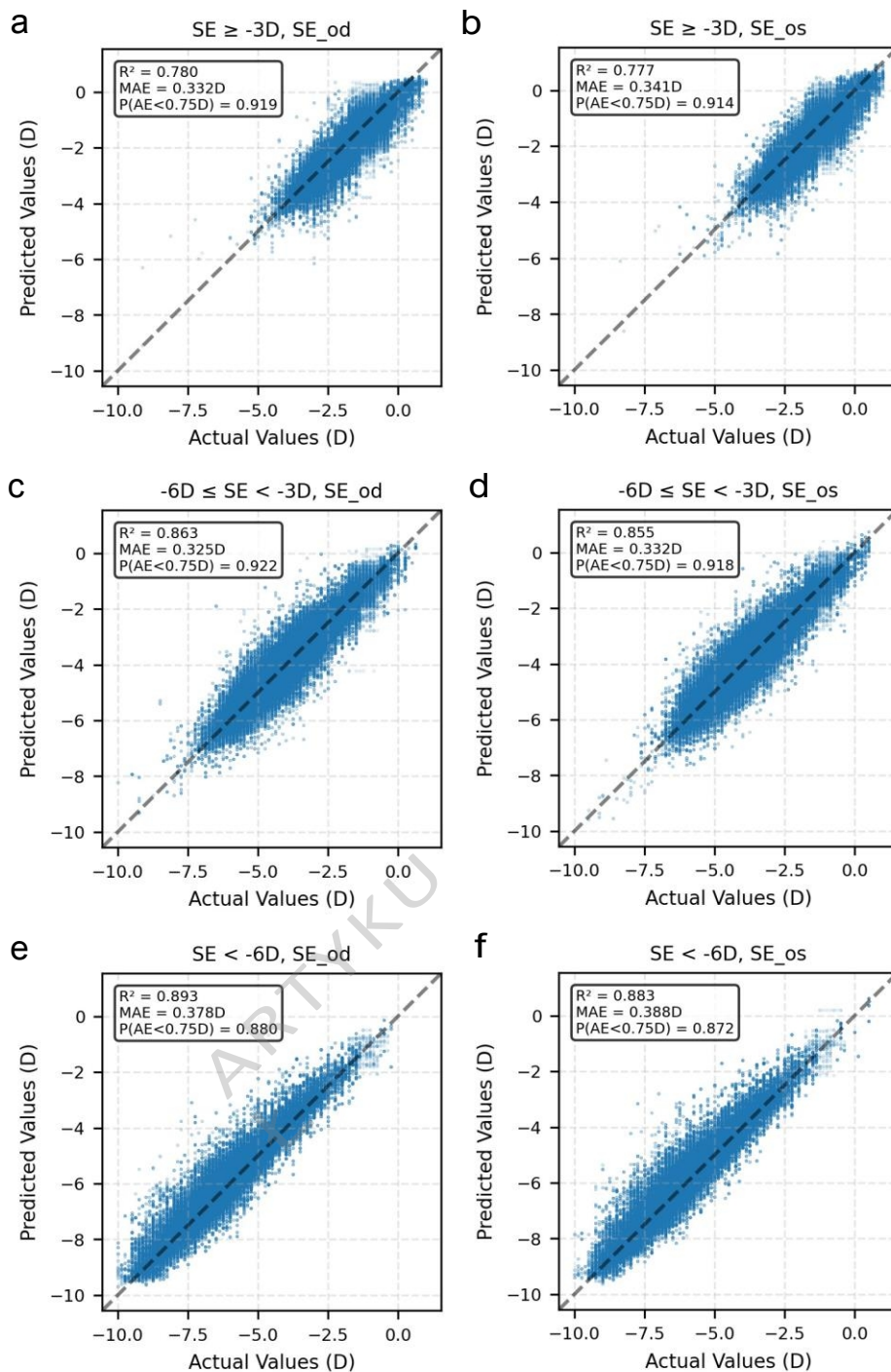
**Rysunek uzupełniający 1. Analiza Bland-Altmana dotycząca skuteczności NPM**

a-d: Analizy Bland-Altmana dla prognoz SE i AL odpowiednio dla prawego i lewego oka.



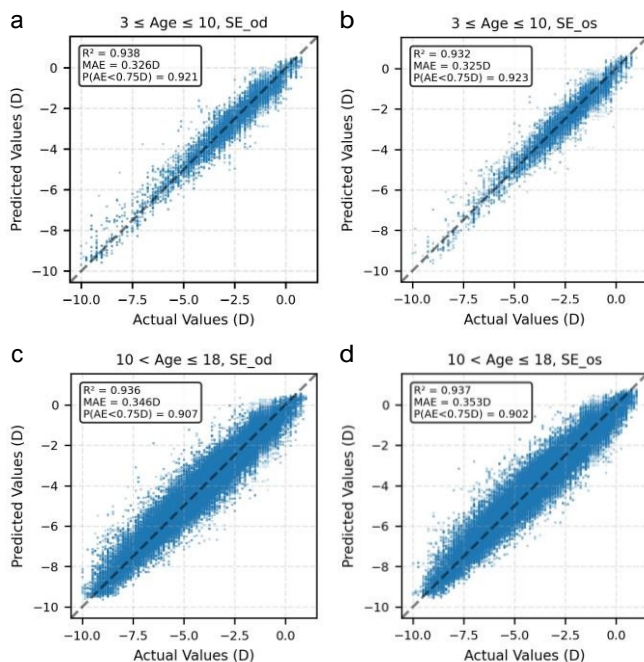
**Rysunek uzupełniający 2. Analiza krzywej kalibracji wydajności NPM**

a-d: Analiza krzywej kalibracyjnej dla prognoz SE i AL odpowiednio dla prawego i lewego oka.

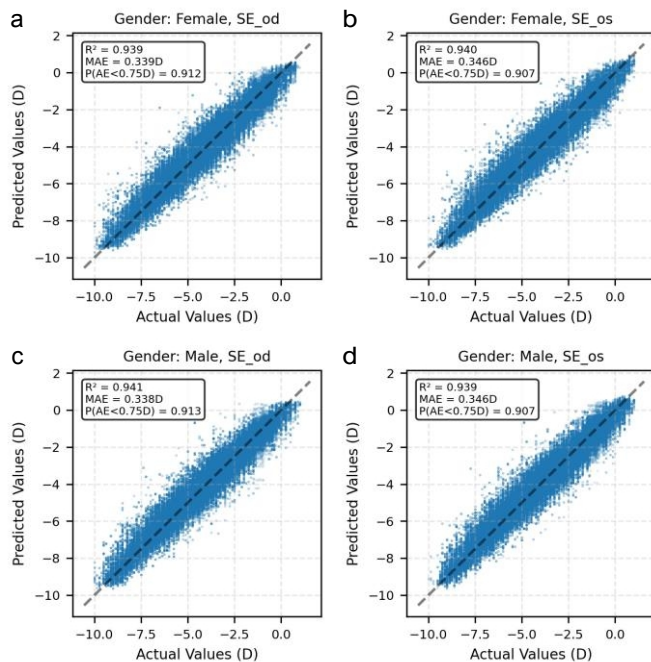


**Rysunek uzupełniający 3. Analizy podgrup dotyczące prognozowania SE za pomocą NPM w oparciu o wyjściowe nasilenie krótkowzroczności.**

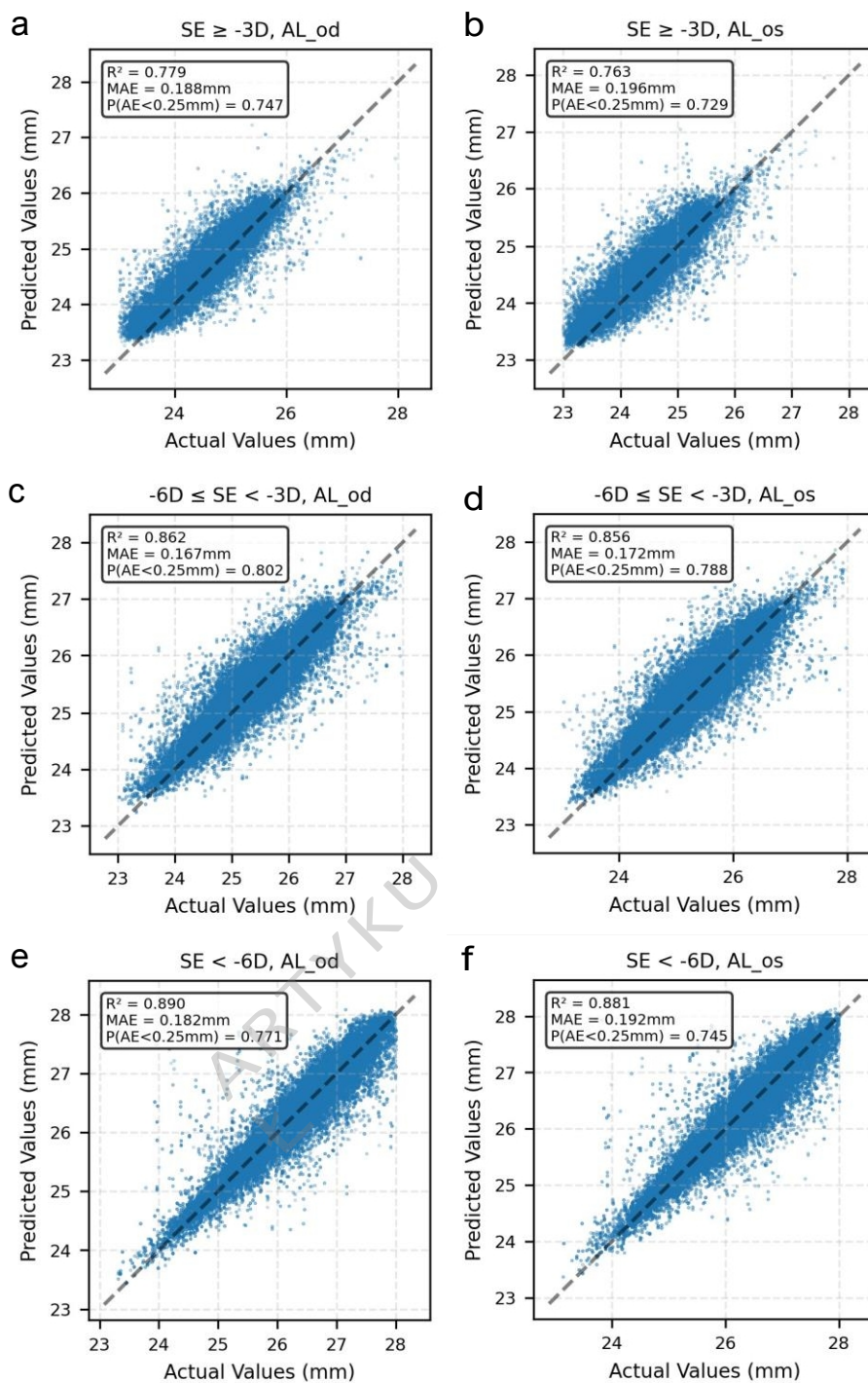
**a-f:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami SE dla prawego i lewego oka w podgrupie osób z łagodną krótkowzrocznością ( $SE \geq -3D$ ), podgrupie osób z umiarkowaną krótkowzrocznością ( $-6D \leq SE < -3D$ ) oraz podgrupie osób z wysoką krótkowzrocznością ( $SE < -6D$ ).



**Rysunek uzupełniający 4. Analizy podgrup dotyczące przewidywania SE NPM na podstawie wieku wyjściowego. a-d:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami SE dla prawego i lewego oka w podgrupie dzieci ( $3 \leq \text{wiek} \leq 10$ ) i podgrupie nastolatków ( $10 < \text{wiek} \leq 18$ ).

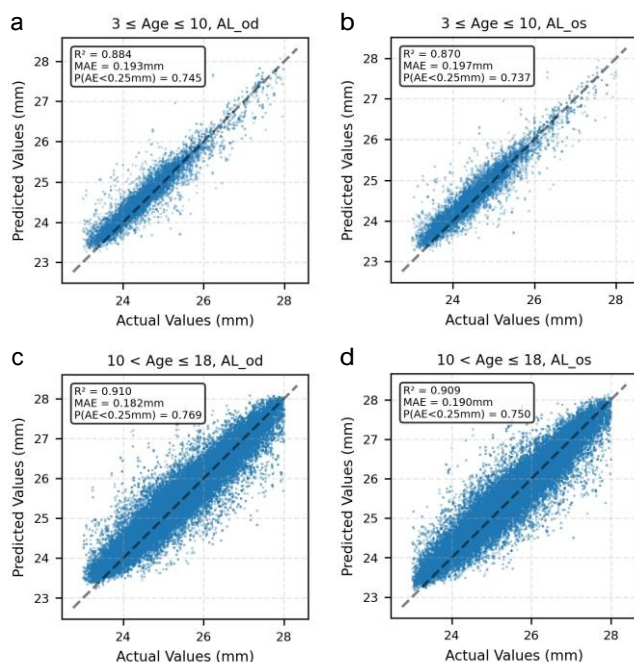


**Rysunek uzupełniający 5. Analizy podgrup dotyczące przewidywania SE NPM w oparciu o płeć. a-d:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami SE dla prawego i lewego oka odpowiednio w podgrupie kobiet i podgrupie mężczyzn.

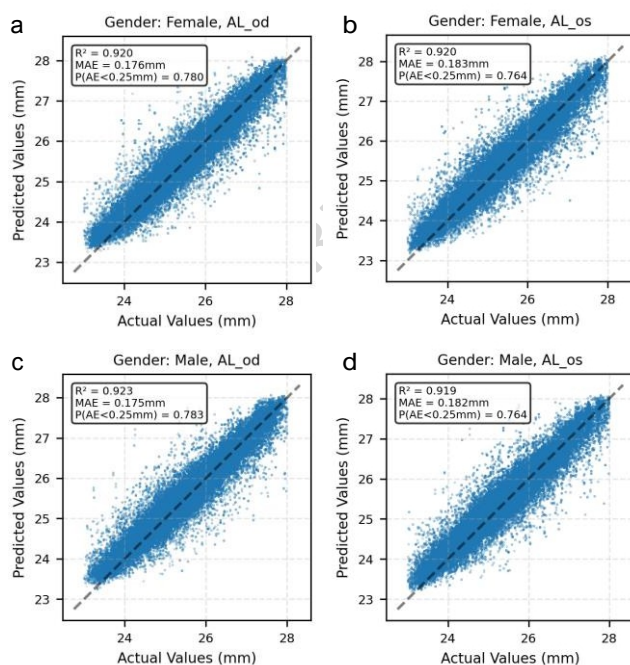


**Rysunek uzupełniający 6. Analizy podgrup dotyczące przewidywania AL NPM w oparciu o wyjściowe nasilenie krótkowzroczności.**

**a-f:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami AL dla prawego i lewego oka w podgrupie osób z łagodną krótkowzrocznością ( $SE \geq -3D$ ), podgrupie osób z umiarkowaną krótkowzrocznością ( $-6D \leq SE < -3D$ ) oraz podgrupie osób z wysoką krótkowzrocznością ( $SE < -6D$ ).

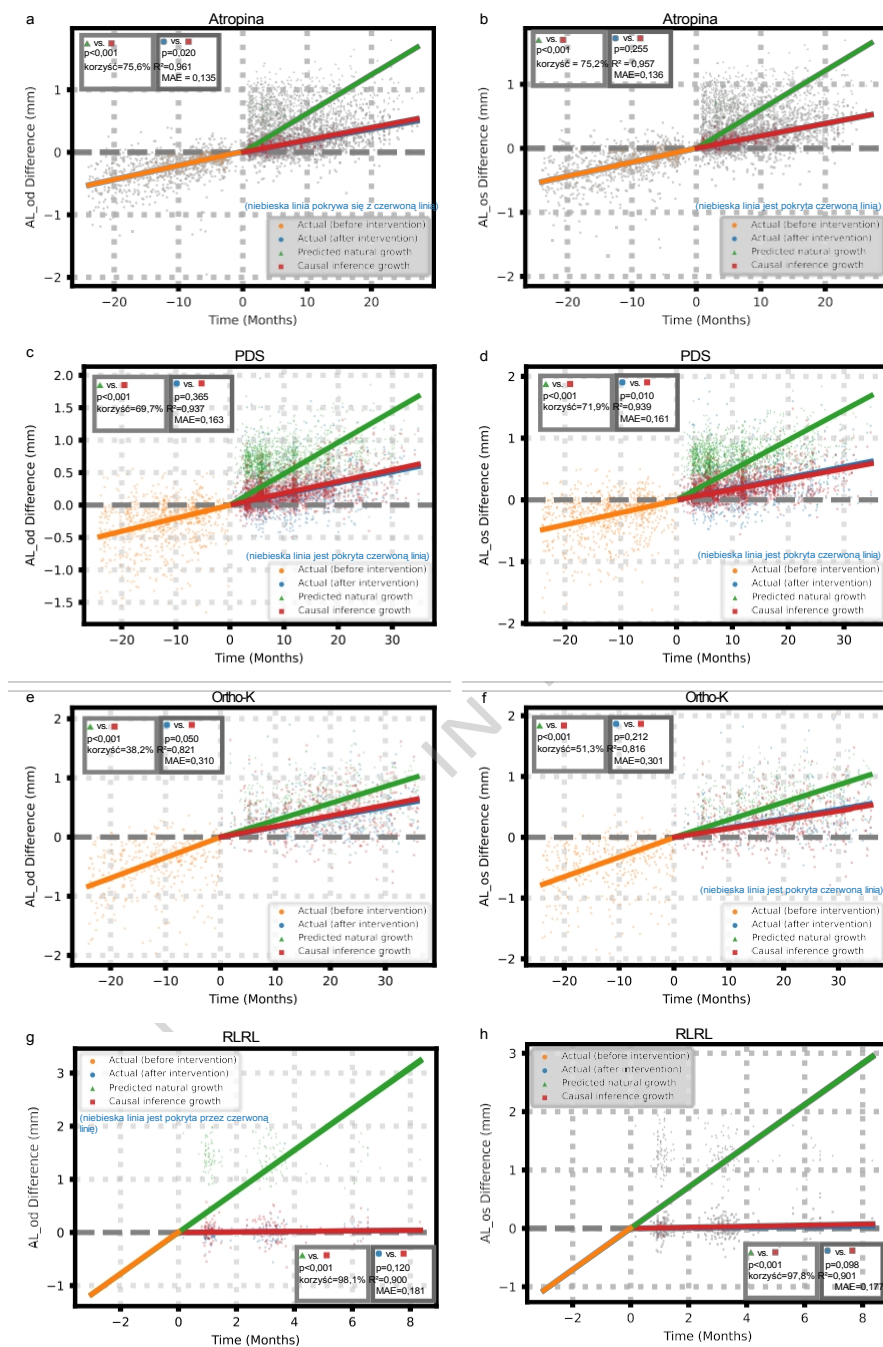


**Rysunek uzupełniający 7. Analiza podgrup dotycząca prognozowania AL dla NPM na podstawie wieku wyjściowego. a-d:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a prognozowanymi wartościami AL dla prawego i lewego oka w podgrupie dzieci ( $3 \leq \text{wiek} \leq 10$ ) i podgrupie nastolatków ( $10 < \text{wiek} \leq 18$ ).



**Rysunek uzupełniający 8. Analiza podgrupowa prognozowania AL NPM w oparciu o płeć.**

**a-d:** Wykresy punktowe przedstawiające porównania między obserwowanymi a przewidywanymi wartościami AL dla prawego i lewego oka odpowiednio w podgrupie kobiet i podgrupie mężczyzn.



**Rysunek uzupełniający 9. Ocena indywidualnego efektu leczenia (mierzonego za pomocą AL) w przypadku interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności przy użyciu MPPM.**

Wykorzystaliśmy MPPM do oceny indywidualnych efektów leczenia czterech interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności: 0,01% atropiny (Atropina, panel a, b), okularów z peryferyjnym rozogniskowaniem (PDS, panel c, d), soczewek ortokorekcyjnych (Ortho-K, panel e, f) oraz powtarzanej terapii światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL, panel g, h).

Oś x wskazuje czas w miesiącach, przy czym miesiąc 0 oznacza rozpoczęcie interwencji kontroli krótkowzroczności. Oś y przedstawia zmianę stopnia krótkowzroczności, mierzoną różnicą w długości osiowej oka (AL) w stosunku do wartości wyjściowej (czas 0). Każdy punkt rozrzutu odpowiada indywidualnej obserwacji danych. Pomarańczowe kropki przedstawiają pomiary przed interwencją, natomiast niebieskie kropki odpowiadają danym z obserwacji po interwencji. Zielone kropki przedstawiają przewidywaną trajektorię postępu krótkowzroczności bez interwencji, oszacowaną przez NPM. Czerwone punkty odzwierciedlają przewidywane zmiany krótkowzroczności po interwencji, oszacowane przez IPM. Linie ciągłe przedstawiają dopasowane trendy dla każdego zestawu punktów danych. Wykresy te ilustrują: (1) IPM wiarygodnie przewidywał indywidualny postęp krótkowzroczności po rozpoczęciu interwencji mających na celu kontrolę krótkowzroczności; oraz (2) w porównaniu z naturalnym postępowaniem przewidzianym przez NPM, rzeczywiste tempo postępu krótkowzroczności uległo zmniejszeniu u osób, które poddano każdej z czterech interwencji.

W przypadku kohorty RLRL pomarańczowa linia jest po prostu przedłużeniem zielonej linii w przeciwnym kierunku, ponieważ uczestnicy tej kohorty nie mieli pomiarów refrakcji przed punktem czasowym 0. AL: długość osiowa; od: prawe oko; os: lewe oko; Atropina: krople do oczu z atropiną 0,01%; PDS: okulary z peryferyjnym rozogniskowaniem; Ortho-K: ortokorekcja; RLRL: powtarzana terapia światłem o niskim natężeniu.

ARTYKUŁ  
PRASIE ” ” W

**Tabela 1. Charakterystyka uczestników i szczegóły dotyczące obserwacji w zbiorach danych WMU i DCH.**

	WMU: Zbiory danych szkoleniowych i wewnętrznej walidacji (8:2)		DCH: Zbiór danych testowych zewnętrznych	
	SR	AL	SR	AL
Liczba rekordów	1 109 827	276 298	141 498	30 134
Liczba pacjentów	304 353	81 142	60 533	12 846
Wiek: zakres (lata)	3,15~19,94	3,21~19,78	3,01~19,99	3,54~19,88
Wiek: średnia ± SD (lata)	10,45 ± 2,65	10,46±2,55	11,14±3,73	11,25 ± 3,91
Płeć				
Kobiety	142 896 (46,95%)	35 877 (44,22%)	26 194 (43,27%)	5 709 (44,44%)
Mężczyzna	161 457 (53,05%)	45 265 (55,78%)	34 339 (56,73%)	7 137 (55,56%)
Liczba pacjentów, którzy zgłosili się na 2 wizyty	119 718	29 068	46 599	6 259
Liczba pacjentów z 3 wizytami	71 087	21 577	9 607	4110
Liczba pacjentów z 4 wizytami	42 254	12 311	2 833	1 835
Liczba pacjentów z >=5 wizytami	71 294	18 186	1 494	642
Liczba pacjentów obserwowanych ≤3 lata	190 668	51 878	47 010	7021
Liczba pacjentów obserwowanych przez 3–5 lat	66 493	17 116	10 192	4395
Liczba pacjentów obserwowanych przez 5–10 lat	42 344	10 900	3324	1430
Liczba pacjentów obserwowanych przez ponad 10 lat	4848	1248	7	0

W tabeli 1 podsumowano rozkład wizyt kontrolnych i czas trwania obserwacji wśród uczestników uwzględnionych w zbiorze danych WMU i DCH. WMU: Szpital Okulistyczny Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou. DCH: Centralny Szpital w Dazhou. SR: refrakcja subiektywna. AL: długość osiowa. SD: odchylenie standardowe.

**Tabela 2. Charakterystyka uczestników i szczegóły dotyczące obserwacji dla 5 kohort w zbiorach danych WMU.**

	Kohorta bez interwencji		Kohorta atropiny		Kohorta Ortho-K		Kohorta PDS		Kohorta RLRL	
	SR	AL	SR	AL	SR	AL	SR	AL	SR	AL
Liczba rekordów	936 750	227 142	47 529	10 051	47 061	3 410	74 685	31 893	3 802	3 802
Liczba pacjentów	270 991	59 706	7 254	3 508	8 710	2 260	16 354	14 624	1 044	1044
Wiek: średnia $\pm$ SD (lata)	12,47 $\pm$ 3,31	11,17 $\pm$ 2,91	9,76 $\pm$ 2,37	10,61 $\pm$ 2,32	12,92 $\pm$ 5,39	14,23 $\pm$ 3,54	10,58 $\pm$ 2,59	10,94 $\pm$ 2,39	9,97 $\pm$ 2,05	9,97 $\pm$ 2,05
Płeć										
Kobieta	126 901	26 069	3 431	1 616	4 707	1 199	7 349	6 485	508	508
Mężczyźni	144 090	33 637	3 823	1 892	4 003	1 061	9 005	8 139	536	536
Liczba pacjentów z 2 wizytami	113 928	21 794	907	682	1 611	1 544	3 198	4 974	74	74
Liczba pacjentów z 3 wizytami	64 674	15 096	1202	938	1442	458	3 689	5 013	80	72
Liczba pacjentów z 4 wizytami	36 534	8 414	1194	842	1 342	155	2 949	2706	235	194
Liczba pacjentów z $\geq$ 5 wizytami	55 855	14 402	3 951	1 046	4 315	103	6 518	1 931	655	704
Lata obserwacji: średnia $\pm$ SD	2,98 $\pm$ 2,17	1,82 $\pm$ 0,99	2,93 $\pm$ 1,84	0,85 $\pm$ 0,59	4,80 $\pm$ 3,40	0,28 $\pm$ 0,51	2,53 $\pm$ 1,98	0,63 $\pm$ 0,58	0,49 $\pm$ 0,29	0,50 $\pm$ 0,29

W tabeli 2 przedstawiono dane demograficzne i szczegóły dotyczące obserwacji pięciu kohort w zbiorze danych WMU, które zostały podzielone na kategorie w oparciu o różne zastosowane metody korekcji i/lub kontroli krótkowzroczności. WMU: Szpital Okulistyczny Uniwersytetu Medycznego w Wenzhou. SR: refrakcja subiektywna. AL: długość osiowa. SD: odchylenie standardowe. Atropina: krople do oczu zawierające 0,01% atropiny. Ortho-K: soczewki ortokorekcyjne. PDS: okulary z peryferyjnym rozmyciem. RLRL: powtarzana terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu.

**Tabela 3. Ogólna wydajność modułu Natural Progression Module (NPM)**

		Wewnętrzny zbiór danych walidacyjnych		Zewnętrzny zbiór danych testowych	
		Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko
SE	R <sup>2</sup>	0,94	0,94	0,94	0,94
	MAE (D)	0,34	0,35	0,39	0,40
	P[AE<0,75D]	0,91	0,91	0,88	0,86
AL	R <sup>2</sup>	0,91	0,91	0,94	0,94
	MAE (mm)	0,16	0,16	0,19	0,19
	P[AE<0,25 mm]	0,84	0,84	0,74	0,72

**Tabela 4. Analiza ablacji cech wydajności NPM**

	SE_od MAE (D)	SE_os MAE (D)	AL_od MAE (mm)	AL_os MAE (mm)
Pełny model	0,34	0,35	0,16	0,16
bez SE	/	/	0,19	0,19
bez AL	0,37	0,38	/	/
bez uwzględnienia wieku i płci	0,35	0,36	0,17	0,18

**Tabela 5. Ocena skuteczności IPM i korzyści wynikających z interwencji w przypadku krótkowzroczności przewidziana przez model AI.**

	Przewidywany wzrost w ramach interwencji a rzeczywisty wzrost w ramach interwencji						Przewidywany wzrost w przypadku interwencji a przewidywany wzrost naturalny					
	Przewidywany wzrost w ramach interwencji (D lub mm)	Rzeczywisty wzrost przy interwencji (D lub mm)	t	p	R <sup>2</sup>	MAE (D lub mm)	Przewidywany wzrost w wyniku interwencji (D lub mm)	Przewidywany wzrost naturalny (D lub mm)	t	p	Korzyść	
Atropina_SE_od	-0,234±0,315	-0,250±0,366	-1,596	0,111	0,979	0,225	-0,234±0,315	-0,583±0,362	-32,008	<0,001	0,599 (-0,055, 1,253)	
Atropina_SE_os	-0,253±0,332	-0,263±0,378	-0,945	0,345	0,974	0,233	-0,253±0,332	-0,526±0,330	-27,891	<0,001	0,519 (-0,267, 1,254)	
PDS_SE_od	-0,346±0,329	-0,326±0,427	2,333	0,020	0,961	0,272	-0,346±0,329	-0,641±0,328	-52,119	<0,001	0,459 (0,415, 0,504)	
PDS_SE_os	-0,310±0,312	-0,326±0,422	-1,790	0,074	0,961	0,262	-0,310±0,312	-0,658±0,326	-65,480	<0,001	0,529 (0,354, 0,703)	
Ortho-K_SE_od	-0,548±0,549	-0,567±0,538	-0,664	0,507	0,882	0,441	-0,548±0,549	-0,959±0,421	-16,768	<0,001	0,429 (0,343, 0,514)	
Ortho-K_SE_os	-0,479±0,539	-0,522±0,533	-1,550	0,122	0,885	0,444	-0,479±0,539	-0,933±0,413	-18,155	<0,001	0,487 (0,329, 0,646)	
RLRL_SE_od	0,156±0,350	0,146±0,270	-0,216	0,829	0,923	0,311	0,156±0,350	-1,486±0,427	-26,868	<0,001	1,105 (1,004, 1,206)	
RLRL_SE_os	0,138±0,316	0,149±0,368	0,253	0,801	0,898	0,361	0,138±0,316	-1,321±0,517	-27,929	<0,001	1,104 (0,248, 1,961)	
Atropina_AL_os	0,172±0,200	0,165±0,199	-1,138	0,255	0,957	0,136	0,172±0,200	0,693±0,254	72,820	<0,001	0,752 (0,721, 0,782)	
Atropina_AL_od	0,173±0,199	0,159±0,199	-2,329	0,020	0,961	0,135	0,173±0,199	0,709±0,256	75,401	<0,001	0,756 (0,727, 0,785)	
PDS_AL_os	0,193±0,207	0,207±0,283	2,562	0,010	0,939	0,161	0,193±0,207	0,686±0,248	101,495	<0,001	0,719 (0,682, 0,757)	
PDS_AL_od	0,208±0,216	0,203±0,283	-0,905	0,365	0,937	0,163	0,208±0,216	0,687±0,250	94,858	<0,001	0,697 (0,670, 0,724)	
Ortho-K_AL_os	0,299±0,372	0,322±0,348	1,250	0,212	0,816	0,301	0,299±0,372	0,615±0,310	22,644	<0,001	0,513 (0,364, 0,661)	
Ortho-K_AL_od	0,383±0,369	0,348±0,359	-1,964	0,050	0,821	0,310	0,383±0,369	0,621±0,316	17,929	<0,001	0,382 (0,258, 0,506)	
RLRL_AL_os	0,029±0,162	-0,001±0,182	-1,662	0,098	0,901	0,177	0,029±0,162	1,306±0,304	51,632	<0,001	0,978 (0,959, 0,996)	
RLRL_AL_od	0,028±0,198	-0,002±0,177	-1,562	0,120	0,900	0,181	0,028±0,198	1,417±0,284	58,807	<0,001	0,981 (0,959, 1,002)	

„Przewidywany wzrost w wyniku interwencji” odnosi się do zmiany SE lub AL od punktu czasowego 0 w ramach danej interwencji, zgodnie z przewidywaniami IPM.

„Przewidywany wzrost naturalny” odnosi się do zmiany SE lub AL przy braku interwencji, zgodnie z przewidywaniami NPM.

Korzyść z leczenia została obliczona jako względne zmniejszenie postępu krótkowzroczności, zdefiniowane jako: Korzyść = (przewidywany naturalny wzrost – przewidywany wzrost w przypadku interwencji)/przewidywany naturalny wzrost.

**Tabela 6. Charakterystyka uczestników badania IIT terapii RLRL.**

	Grupa interwencyjna RLRL	Grupa kontrolna
Liczba osób	30	39
Liczba odwiedzin	150	195
Liczba wizyt kontrolnych na osobę	5	5
Wiek wyjściowy (lata)	9,43±1,30	9,31±1,30
Płeć		
Kobieta	16 (53,33%)	22 (56,41%)
Mężczyzna	14 (46,67%)	17 (43,59%)
Wartość wyjściowa SE (D)	-1,91±0,96	-2,63±1,15
Wartość wyjściowa AL (mm)	24,22±0,81	24,54±0,85

**Tabela 7. Walidacja MPPM przy użyciu danych z IIT terapii RLRL.**

	NPM vs. grupa kontrolna		IPM vs. interwencja RLRL grupa	
	R <sup>2</sup>	MAE (D lub mm)	R <sup>2</sup>	MAE (D lub mm)
SE_od	0,89	0,35	0,86	0,37
SE_os	0,88	0,36	0,85	0,38
AL_od	0,85	0,21	0,83	0,23
AL_os	0,84	0,22	0,83	0,23

**Tabela uzupełniająca 1. Porównanie rocznych wskaźników progresji SE wśród uczestników o różnym czasie trwania obserwacji**

	Liczba uczestników	Roczny wskaźnik progresji SE (D/rok)	F	p
Uczestnicy objęci obserwacją ≤3 lata	190 668	0,35±0,19	1,499	0,213
Uczestnicy obserwowani przez 3–5 lat	66 493	0,34±0,18		
Uczestnicy obserwowani przez 5–10 lat	42 344	0,36±0,17		
Uczestnicy obserwowani przez >10 lat	4848	0,34±0,19		

**Tabela uzupełniająca 2. Porównanie rocznych wskaźników progresji AL wśród uczestników z różnym czasem trwania obserwacji**

	Liczba uczestników	Roczny wskaźnik progresji AL (mm/rok)	F	p
Uczestnicy obserwowani ≤3 lata	51 878	0,21±0,11	1,120	0,339
Uczestnicy obserwowani przez 3–5 lat	17 116	0,20±0,10		
Uczestnicy obserwowani przez 5–10 lat	10 900	0,21±0,13		
Uczestnicy obserwowani przez >10 lat	1248	0,19±0,14		

**Tabela uzupełniająca 3. Analiza Bland-Altmana dotycząca skuteczności NPM**

	Średnia różnica	Górna granica zgodności	Dolna granica zgodności
SE_od (D)	0,01	0,77	0,78
SE_os (D)	0,01	0,77	0,79
AL_od (mm)	0,03	0,49	0,48
AL_os (mm)	0,02	0,43	0,45

**Tabela uzupełniająca 4. Analiza podgrupowa skuteczności NPM w oparciu o wyjściowe nasilenie krótkowzroczności**

		Łagodna krótkowzroczność (SE ≥ -3D)		Umiarkowana krótkowzroczność (-6D ≤ SE < -3D)		Wysoka krótkowzroczność (SE < -6D)	
		Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko
SE	R <sup>2</sup>	0,78	0,78	0,86	0,86	0,89	0,88
	MAE (D)	0,33	0,34	0,33	0,33	0,38	0,39
	P[AE<0,75D]s	0,92	0,91	0,92	0,92	0,88	0,87
AL	R <sup>2</sup>	0,78	0,78	0,86	0,86	0,89	0,88
	MAE (mm)	0,19	0,2	0,17	0,17	0,18	0,19
	P[AE<0,25 mm]	0,75	0,73	0,8	0,79	0,77	0,75

**Tabela uzupełniająca 5. Analiza podgrupowa skuteczności NPM w oparciu o wiek wyjściowy**

		Dzieci (3 < wiek <= 10)		Nastolatki (10 < wiek <=18)	
		Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko
SE	R <sup>2</sup>	0,94	0,93	0,94	0,94
	MAE (D)	0,33	0,33	0,35	0,35
	P[AE<0,75D]	0,92	0,92	0,91	0,9
AL	R <sup>2</sup>	0,88	0,87	0,91	0,91
	MAE (mm)	0,19	0,2	0,18	0,19
	P[AE<0,25 mm]	0,75	0,74	0,77	0,75

Tabela uzupełniająca 6. Analiza podgrupowa skuteczności NPM w oparciu o płeć

		Kobiety		Mężczyźni	
		Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko
SE	R <sup>2</sup>	0,94	0,94	0,94	0,94
	MAE (D)	0,34	0,35	0,34	0,35
	P[AE<0,75D]	0,91	0,91	0,91	0,91
AL	R <sup>2</sup>	0,92	0,92	0,92	0,92
	MAE (mm)	0,18	0,18	0,18	0,18
	P[AE<0,25 mm]	0,78	0,76	0,78	0,76