

2 sierpnia 2022 r.

prof. dr hab. inż. Paweł Strumiłło  
Instytut Elektroniki  
Politechniki Łódzkiej

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
DLA RADY DYSCYPLINY NAUKOWEJ INŻYNIERIA BIOMEDYCZNA  
W POLITECHNICE WROCLAWSKEJ

*Tytuł rozprawy:* Badanie podatności mózgowej na podstawie analizy kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego

*Autor rozprawy:* mgr inż. Agnieszka Kazimierska

*Promotorzy:* dr hab. Magdalena Kasprowicz, prof. dr hab. Marek Czosnyka

**I. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy /teza rozprawy/ i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy badania tzw. podatności mózgowej jako podstawowego parametru monitorowanego w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. Podatność mózgową definiuje się jako stosunek wzrostu objętości płynu wewnątrzczaszkowego do ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Duża wartość tego parametru oznacza, że przy wzroście objętości płynu ciśnienie wewnątrzczaszkowe jest utrzymywane na niskim poziomie. Monitorowanie tego parametru ma istotne znaczenie w wykrywaniu ryzyka wystąpienia nadciśnienia u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu i umożliwia podjęcie odpowiednio wczesnej procedury terapeutycznej. Spośród wielu metod zaproponowanych do pomiaru podatności mózgowej żadna nie znalazła zastosowania w praktyce klinicznej (są metodami inwazyjnymi, nie umożliwiają pomiaru ciągłego lub są zbyt kosztowne). Jedną z obiecujących technik pośredniego pomiaru podatności mózgowej jest analiza przebiegu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego w okresie pojedynczego cyklu pracy serca. Fala ta przybiera różny kształt dla różnych wartości podatności mózgowej. W szczególności istotne są proporcje pomiędzy amplitudami kolejnych maksimów P1, P2 i P3. Te właściwości fali ciśnienia są podstawą hipotez badawczych sformułowanych przez Autorkę rozprawy w następującym brzmieniu (tłumaczenie recenzenta na podstawie hipotez sformułowanych przez Autorkę rozprawy w języku angielskim):

1. Zachodzi związek korelacyjny pomiędzy zmianami w kształcie fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego wyrażony stosunkiem amplitud maksimów P1 do P2, a podatnością mózgową ocenianą na podstawie manipulacji objętościowej.
2. Głębokie sieci neuronowe mogą być zastosowane do automatycznej klasyfikacji kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.



3. Zmiany kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia śródczaszkowego z wykorzystaniem wyniku klasyfikacji mogą służyć do oceny rokowania leczenia po przebyłym urazowym uszkodzeniu mózgu.

Zagadnienie naukowe podjęte w pracy zostało bardzo dobrze i jasno określone oraz poddane dyskusji w pierwszym, wstępnym rozdziale pracy.

Praca ma charakter doświadczalny. Hipotezy badawcze zostały dowiedzione na podstawie analizy materiału doświadczalnego zebranego w szpitalu Addenbrooke w Wielkiej Brytanii, Szpitalu Uniwersytetu Wrocławskiego oraz danych zebranych z wielośrodkowych badań w projekcie Europejskim CENTER-TBI.

## **II. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy, świadczącej o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformulowano w sposób jasny i przekonujący?**

Przegląd literatury tematu zamieszczono w sekcjach 1.2.1, 1.2.2 i 1.4 pracy. W pierwszych dwóch sekcjach omówiono różne techniki stosowane do monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego stosowane od XIX wieku poczynając od nakłóć łądźwiowych po nowoczesne techniki, w których wykorzystuje się implantowane czujniki ciśnienia, m.in. mikroczujniki tensometryczne. Ważnym wnioskiem z przeprowadzonego przeglądu jest stwierdzenie, że obecnie stosowane metody monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego są inwazyjne i wymagają interwencji chirurgicznej oraz nie dają odpowiednio wiarygodnych pomiarów. Stwierdzono również, że ciśnienie wewnątrzczaszkowe nie powinno być przedstawiane w postaci pojedynczej, średniej wartości, a pełniejszą informację można uzyskać przez pomiar sygnału zmienności tego ciśnienia. Aby uzyskać ocenę podatności mózgowej stosowano różne metody zwiększania objętości płynu wewnątrzczaszkowego i obserwowano reakcję w postaci zmiany ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Metody te pomimo, że uważane za złoty standard, mają szereg wad, m.in. nie umożliwiają ciągłej oceny zmian podatności i wiążą się z ryzykiem zbyt wysokiego podniesienia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Autorka rozprawy stawia przekonujący wniosek, że z ww. względów szczególną uwagę poświęca się w ostatnich latach metodom oceny podatności mózgowej polegającym na obserwacji naturalnych zmian ciśnienia wewnątrzczaszkowego, tzw. fali tętniczopochodnej ciśnienia wynikającej z fluktuacji objętości krwi mózgowej związanej z akcją serca. Ten wątkowi badawczy poddano dyskusji w sekcjach 1.4 i 4.1 pracy.

## **III. Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?**

Zgodnie z postawionymi hipotezami badawczymi Autorka rozprawy pojęła się rozwiązania następujących zadań badawczych:

Ad. 1. Wykazanie związku korelacyjnego pomiędzy zmianami w kształcie fali tętniczopochodnej ciśnienia wyrażonego stosunkiem amplitud maksimów P1 do P2, a podatnością mózgową ocenianą na podstawie manipulacji objętościowej.

Badano trzy metody oceny podatności mózgowej u pacjentów ze stwierdzonym wodogłowiem i prawidłowym ciśnieniu wewnątrzczaszkowym, którym wykonywano infuzje płynu wewnątrzczaszkowego: 1) przez zastosowanie modelu dynamiki płynu wewnątrzczaszkowego

(metoda uważana za tzw. 'złoty standard', 2) wyznaczanie stosunku amplitud maksimów  $C_{P1/P2}=P1/P2$  w fali tętniczopochodnej ciśnienia podczas pojedynczych cykli pracy serca, 3) zastosowanie modelu zmian objętości krwi wewnątrzczaszkowej, w którym są porównywane zmiany objętości krwi i ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Stwierdzono, że wszystkie trzy metody umożliwiają skuteczne (potwierdzone statystycznie) rozróżnienie różnych wartości podatności mózgowej. Jednak trzecia z badanych metod, tj. parametr  $C_{P1/P2}$  nie wymaga stosowania ryzykownej infuzji płynu. Wykazano istotny związek korelacyjny (o średnim współczynniku korelacji: 0,77 i rozstępie kwartylnym: [0,63–0,91]) pomiędzy tą metodą oceny podatności mózgowej, a metodą uważaną za złoty standard. Zatem wykazano pierwszą hipotezę badawczą sformułowaną w rozprawie.

Ad. 2. Wykazanie, że głębokie sieci neuronowe mogą być zastosowane do automatycznej klasyfikacji kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.

W metodach wykorzystujących klasyfikację kształtu fali ciśnienia śródczaszkowego, wymagane wyznaczanie maksimów P1 i P2 napotyka problemy związane z dokładnym wyznaczeniem miejsc wystąpienia i wartości tych maksimów. Autorka zaproponowała nową metodę oceny kształtu fali ciśnienia wewnątrzczaszkowego niewymagającej wyznaczania wspomnianych maksimów. Metoda ta wykorzystuje techniki uczenia maszynowego z zastosowania tzw. uczenia głębokiego. Materiał badawczy, który wykorzystano w tej części pracy pochodzi z oddziału intensywnej opieki neurologicznej we Wrocławskim Szpitalu Uniwersyteckim. Ciśnienie wewnątrzczaszkowe mierzono metodą inwazyjną za pomocą czujnika umieszczonego w korze przedczołowej. Grupa badanych pacjentów liczyła 50 osób, wśród których u 39 pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu oraz 11 pacjentów z krwakiem podtwardówkowym. Zastosowano odpowiednią metodykę trenowania głębokich sieci neuronowych, z zastosowaniem podziału dostępnego zbioru danych na zbiór trenujący (14578 wzorców), walidacyjny (6812 wzorców) i testujący (650 wzorców z grupy pacjentów z krwakiem podtwardówkowym). Fale ciśnienia wewnątrzczaszkowego (reprezentowane przez sygnał jednowymiarowy o 180 próbkach) przydzielano do czterech klas: normalna, prawdopodobnie patologiczna, zapewne patologiczna, patologiczna i artefakt. Uzyskano 82% dokładność klasyfikacji tych klas dla zbioru testującego. Poddano również dyskusji czułość, swoistość i precyzję uzyskanych wyników klasyfikacji. Wykazano, że dla reprezentacji fali ciśnienia w postaci sygnału jednowymiarowego uzyskano najlepsze wyniki klasyfikacji, w porównaniu z innymi reprezentacjami, takimi jak: współczynniki Fouriera, wielomiany Czybyszewa, funkcje o symetrii kołowej, dekompozycja na mody empiryczne, reprezentacja za pomocą indeksów średniej wartości ciśnienia (mean ICP), amplitudy ciśnienia (AmplICP) i indeksu RAP, a także reprezentacji w postaci obrazu cyfrowego. Zbadano skuteczność różnych metod klasyfikacji danych. Przebadano także skuteczność różnych architektur sieci neuronowych i stwierdzono, że dla modelu sieci ResNet uzyskano najlepsze wyniki klasyfikacji. Zatem wykazano 2. hipotezę badawczą sformułowaną w pracy.

Ad. 3. Wykazanie, że zmiany kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia śródczaszkowego z wykorzystaniem wyniku klasyfikacji mogą służyć do oceny rokowania leczenia po przebytym urazowym uszkodzeniu.

Monitorowanie stanu zdrowotnego pacjentów po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu na podstawie podziału kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego na 4 klasy nie jest odpowiednim rozwiązaniem. Wykrywanie i monitorowanie małych zmian (tj. polepszenia lub pogorszenia stanu pacjenta) mieszczących się w jednej klasie nie jest możliwe. Dla wykazania hipotezy badawczej autorka rozprawy zaproponowała współczynnik kształtu o nazwie pulse shape index (PSI) obliczany w okresie 5 min (w 10 s oknach czasowych) jako ważoną sumę klas (z wyłączeniem klasy artefakt), do której przydzielono falę tętniczopochodną ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Jako dane badawcze wykorzystano wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego zebrane u 203 pacjentów w ramach projektu CENTER-TBI. Zastosowanie ww. procedury pozwoliło uzyskać przebieg wartości współczynnika PSI w okresie monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ważnym wnioskiem z tych badań, potwierdzającym 3. hipotezę badawczą, jest wykazany związek (o potwierdzonej istności statystycznej) pomiędzy wartością współczynnika PSI, a rokowaniem wyniku leczenia po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu, tj. kształt fali tętniczopochodnej u pacjenci o dobrym rokowaniu najczęściej był rozpoznawany w stopniu równomiernym jako klasy 1, 2 lub 3, a kształt tej fali u pacjentów o złym rokowaniu rozpoznawany był najczęściej jako klasa 2 i 3 i tylko w małym stopniu przydzielany był do klasy 1.

**IV. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?**

W rozprawie podjęto ważny problem badania podatności mózgowej w sposób mało inwazyjny, tj. który nie wymaga manipulacji objętości płynu wewnątrzczaszkowego. W pracy wykazano po raz pierwszy, że stosunek amplitud maksimów P1/P2 w fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego może być istotnym wskaźnikiem oceny podatności mózgowej. Co więcej Autorka pokazała, że kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego może być skutecznie klasyfikowany (bez potrzeby detekcji tych maksimów P1 i P2) za pomocą tzw. głębokich sieci neuronowych. Autorka zaproponowała również nowy współczynnik (PSI) pozwalający przewidywać rokowanie u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.

Przeprowadzone badania Autorka podsumowała we współautorskich artykułach w czasopismach naukowych (w tym pięciu o wysokim współczynniku IF) opublikowanych w latach 2018–2022. Wskazała w tych artykułach swój znaczący wkład merytoryczny.

**V. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?**

Praca ma klarowny układ, w którym:

- w rozdziale pierwszych zawarto wprowadzenie do problematyki oceny ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu,
- w rozdziale drugim sformułowano hipotezy badawcze,
- rozdziały 3, 4 i 5 poświęcono opisowi przeprowadzonych badań; każdy z tych rozdziałów ma klasyczny układ dla raportu badawczego, w których zawarto sformułowanie problemu badawczego, opisano materiał badawczy, omówiono zastosowane metody, zaprezentowano wyniki badań oraz przeprowadzono dyskusję uzyskanych wyników wraz z dyskusją ich znaczenia,

- w rozdziale 6. sformułowano podstawowe wnioski z badań i kierunki dalszych prac.

Szczegółowość opisu zastosowanych metod badawczych jest odpowiednia dla rozprawy doktorskiej. Wyniki badań zaprezentowano w przejrzysty sposób w postaci tabel, grafik i wykresów. Praca jest napisana bardzo dobrym językiem angielskim.

#### **VI. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?**

Nie zważyłem słabych stron ani wad rozprawy.

Informację o jaką warto byłoby uzupełnić pracę to statystyka urazowych uszkodzeń mózgu jaką notują się rocznie np. w Polsce czy w Europie. Wartą zainteresowania badawczego mogłaby być również próba wyjaśnienia mechanizmu fizjologicznego tłumaczącego występowanie maksimów P1, P2 i P3 (min. ich wzajemnego następstwa i odstępów w czasie) w fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

#### **VII. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki oraz ocena rozprawy**

Zainteresowanie badawcze kształtem fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego datuje się na kilka dekad wstecz, jednak dopiero Autorka rozprawy uzyskała wyniki badań, wskazujące, że monitorowanie kształtu tej fali może stanowić nowe podejście do prognozy rokowania pacjentów po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu. Prace Autorki mogą być inspiracją dla rozwoju badań nad małoinwazyjnymi technikami oceny podatności mózgowej.

Z uwagi na wzorowy układ pracy, oryginalny i znaczący wkład do dyscypliny naukowej inżynieria biomedyczna zgłaszam rozprawę do wyróżnienia. Autorka podjęła trudny problem badawczy oceny stanu fizjologicznego pacjentów po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu. Sformułowane hipotezy badawcze zostały udowodnione, a dla uzyskanych wyników potwierdzono ich istotność statystyczną. Wyniki prac zostały podsumowane w pięciu artykułach w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Badania doktorantki mogą się przyczynić do opracowania nowych procedur diagnostycznych pacjentów po przebytych urazowym uszkodzeniu mózgu bez stosowania inwazyjnych i ryzykownych technik manipulacji objętością płynu wewnątrzczaszkowego.

#### **Wniosek końcowy**

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z 14 marca 2003 roku, Dziennik Ustaw Nr 65, poz. 595 z późn. zm. oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Wniosuję o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr inż. Agnieszki Kazimierskiej do publicznej obrony.