



ZAKŁAD FIZYKI BIOMEDYCZNEJ
INSTYTUT FIZYKI DOŚWIADCZALNEJ
WYDZIAŁU FIZYKI
UNIwersYTETU WARSZAWSKIEGO

ul. Pasteura 5, 02-093 Warszawa, telefon: +48 22 5532870

dr hab. Jarosław Żygierewicz, prof. ucz.
Zakład Fizyki Biomedycznej
Wydział Fizyki UW

Warszawa 07.07.2022

Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa mgr inż. Agnieszki Kazimierskiej, zatytułowana: „Assessment of cerebrospinal compliance based on analysis of the shape of intracranial pressure pulse waveform”.

Recenzję opracowano na zlecenie Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna w Politechnice Wrocławskiej.

1. Uwagi ogólne i wprowadzające

Rozważania i wyniki prezentowane w rozprawie przyczyniają się do rozwoju nieinwazyjnych technik monitorowania stanu pacjentów po urazowych uszkodzeniach mózgu, co jest ważnym klinicznie zagadnieniem. Zaprezentowane rozwiązania wymagały od Doktorantki opanowania wiedzy i umiejętności z pogranicza inżynierii biomedycznej, uczenia maszynowego, analizy szeregów czasowych i medycyny.

2. Opis i ocena pracy

Doktorantka jako ogólny cel swojej rozprawy postawiła eksplorowanie informacji dostępnej w kształcie fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego (fali ICP) oraz możliwości rokowania w oparciu o te informacje w urazowych uszkodzeniach mózgu. Autorka sformułowała trzy szczegółowe hipotezy dotyczące analizy morfologii fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Każda z hipotez jest omówiona szczegółowo w osobnym rozdziale. Rozdziały te mocno opierają się na pierwszo-autorskich publikacjach Doktorantki, co jest wyraźnie zaznaczone na początku każdego z nich. Każdy z tych rozdziałów ma strukturę typową dla artykułu naukowego. Ta część opisująca wyniki prac własnych została poprzedzona wstępem, który wprowadza czytelnika w istotne elementy anatomii głowy, mające znaczenie dla relacji ciśnienia i objętości tkanek i płynów w głowie. Opisane zostały także ogólnie

Woj. K. 01.10.22
187/1022

typy przebiegów czasowych ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ze zwróceniem uwagi na ich skalę czasu, charakterystyczne grafoelementy i potencjalne znacznie kliniczne. Wprowadzone zostały istotne w dalszej części pracy pojęcia. Opisano znaczenie monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego w różnych przypadkach klinicznych oraz różne techniki szacowania podatności mózgowej: od testów inwazyjnych, poprzez analizę fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnątrzczaszkowego w dziedzinie czasu, częstości po morfologię tych fali.

Rozdział 3 dotyczy możliwość zastosowania stosunku wysokości pików P1 do P2 jako miary podatności mózgowej. Doktorantka opisała autorską, semi-automatyczną, metodę wyznaczania położenia pików P1 i P2 w sygnale pulsacji ICP. Ten element został dydaktycznie zilustrowany na Rys. 3.5. Dla oceny proponowanego podejścia, Autorka porównała je do „złotego standardu”, czyli bezpośredniej manipulacji wolumetrycznej, która to jest metodą inwazyjną oraz do innej metody nieinwazyjnej – przezczaszkowego Dopplera.

Porównując estymowane wartości podatności dla warunków referencyjnych i dla fazy plateau testu infuzyjnego Autorka pokazała, że wszystkie trzy podejścia wykazują istotny statystycznie spadek podatności w fazie plateau. Co więcej pokazała, że ich przebiegi czasowe są silnie skorelowane oraz obie nieinwazyjne techniki estymacji podatności dają wyniki silnie powiązane ze średnim ICP (odwrotna korelacja). Procedury przygotowania danych i analizy statystyczne są opisane w sposób klarowny i nie budzący zastrzeżeń. Dyskusja wyników wskazuje na ograniczenia każdej z metod i możliwości ich praktycznego stosowania. Jak słusznie autorka zauważa na etapie testów „proof of concept” estymator podatności oparty na stosunku P1/P2 jest obiecującą metodą, ale wymaga opracowania w pełni automatycznej i niezawodnej techniki parametryzowania pików. Ponadto, patologiczne przypadki „zaokrąglenia” fal tętniczopochodnych powodują, że w wielu przypadkach nie daje się wyznaczyć pików.

Odpowiedzią na te ograniczenia jest podejście opisane w rozdziale czwartym, który dotyczy klasyfikacji morfologii pulsacji tętniczopochodnych z użyciem głębokiej sieci neuronowych. Bazuje on na dwóch pracach współautorstwa Doktorantki. We wstępie Autorka opisuje aktualny stan wiedzy na temat automatycznej detekcji i klasyfikacji różnych typów kształtu fali ICP, wskazując, że brakuje wśród opisanych metod takich, które w oparciu o uczenie maszynowe mogłyby klasyfikować długie, ciągłe zapisy.

Autorka postawiła sobie za cel stworzenie metody mogącej klasyfikować sygnał surowy w tak zwanym podejściu end-to-end. W tym celu ciąg przetwarzania zawierał detekcję początku pojedynczej fali i normalizację, a klasyfikator przypisywał jedną z czterech klas opisujących stopień patologii lub oznaczał dany fragment jako artefakt. Detekcja początków poszczególnych fal pulsacji ICP została wykonana z użyciem algorytmu wcześniej opublikowanego i zwalidowanego w literaturze. Zastosowany model typu ResNet był uczony na treningowym zbiorze z zapisami pacjentów z urazami wewnątrzczaszkowymi. Osiągnął bardzo dobre wyniki na danych walidacyjnych tego samego typu i obiecujące na zbiorze testowym pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym, co zostało opisane w precyzyjny sposób przez Autorkę. Przetestowanie algorytmu na zestawie danych od pacjentów z innym obrazem klinicznym uważam za cenny element pracy, gdyż pozwala on na oszacowanie możliwości zastosowania wytrenowanego modelu do nowych przypadków. Jak

słusznie zauważa Autorka w rozdziale limitacje, opisane wyniki są ograniczone przez to, że dotyczyły niedużej grupy pacjentów z jednego ośrodka.

Co do drobnych uwag w tym rozdziale, z obowiązku recenzenta, odnotowuję:

- Fakt, że w opisie materiału badawczego jedna z grup badanych (TBI) jest opisana szczegółowo w tabeli 4.1 ale nie ma analogicznej tabeli dla drugiej grupy badanych (aSAH).
- Na stronie 39 Autorka napisała, że do manualnych klasyfikacji użyty był zarówno sygnał ICP jak i ABP. W momencie czytania tego fragmentu nie było dla mnie jasne czy również sygnał ABP był dostępny dla modelu. Jest to opisane, ale dopiero dalej wśród opisu odrzuconych podejść.
- Niejasne jest dla mnie ilu ekspertów oceniało fale w zbiorze treningowym i walidacyjnym (TBI), czy była to jedna osoba?

Celem prac opisywanych w piątym rozdziale było stworzenie indeksu opisującego zmianę kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego w sposób ciągły wychodząc ponad ograniczenia czteropunktowej skali dyskretnej opisywanej w poprzednim rozdziale. Indeks opiera się o ważoną sumę klas przypisanych dla 5 min. sygnału. Algorytm jest przejrzysto zilustrowany na rysunku 5.3 i opisany w tekście. Atutem opisanych badań jest fakt, że były prowadzone na dużej grupie pacjentów pochodzących z wielu ośrodków klinicznych. Doktorantka zbadała relacje pomiędzy opracowanym współczynnikiem (PSI) a używanymi wcześniej miarami: średnie ICP, amplituda ICP oraz PRx (indeks ciśnieniowej reaktywności mózgowo-naczyniowej). Otrzymane zależności są nieliniowe i charakteryzują się stosunkowo dużym rozrzutami indeksu PSI. Informacja o przeżywalności pacjentów w badanej grupie umożliwiła Autorce ocenę możliwości rokowania na podstawie wspomnianych powyżej miar. Szczególnie interesujący jest wynik uzyskany dla proponowanego współczynnika PSI w zakresie umiarkowanych wartości średniego ICP. Tutaj widać, że PSI różnicuje pacjentów z dobrym rokowaniem od tych, którzy zmarli.

Autorka zbadała także istotności różnic pomiędzy grupą osób zmarłych a przeżywających dla szeregu parametrów, tj., frakcji klas przypisanych do kształtu fal, średniej wartości zaproponowanego indeksu PSI, dominującą klasę, średnia ICP, amplitudę ICP, PRx. Dla każdego z tych czynników zaobserwowała istotne różnice pomiędzy grupą pacjentów przeżywających a zmarłych.

Niejasności, które napotkałem czytając ten rozdział są następujące.

- PSI jest indeksem zmieniającym się w czasie badania, natomiast w tabeli 5.3 prezentowany jest jako pewna wartość. W jaki sposób była ona wyliczana dla danej osoby?
- Czy model ResNet był douczany na nowych, wieloośrodkowych danych, czy był to ten sam model, który został wcześniej wyuczony na danych opisanych w rozdziale czwartym?
- Jeśli model był douczany, to jak dużo było indywidualnych fragmentów z oznaczonymi klasami pulsacji?
- Jaka była dokładności i inne parametry jakości użytego ostatecznie klasyfikatora?

Podsumowując, w kolejnych rozdziałach Autorka prezentuje rozwój koncepcji analizy kształtu fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego od stosunkowo prostego koncepcyjnie, ale wymagającego wsparcia ze strony użytkownika w pomiarze wysokości pików P1 i P2, przez stworzenie algorytmu w pełni automatycznego bazującego na rozpoznawaniu kształtu przez głęboką sieć neuronową i przetestowaniu go na stosunkowo niewielkiej bazie danych, po zaproponowanie miary ciągłej w czasie i przetestowaniu jej na znacznej ilościowo bazie danych.

3. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując recenzję stwierdzam, że opiniowana rozprawa cechuje się istotną wartością naukową i odpowiada na tezy postawione w pracy. Jednocześnie Autorka wykazuje się szeroką wiedzą teoretyczną w dziedzinach nauki dotyczących badań prezentowanych w dysertacji. Rozprawa będąca przedmiotem recenzji dowodzi zarówno umiejętności rozwiązywania problemów naukowych, jak również dokonywania syntezy otrzymanych wyników i wyciągania oryginalnych wniosków. Wszystko to sprawia, że **oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.)**. Zatem z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna w Politechnice Wrocławskiej o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie jej Autorki, mgr inż. **Agnieszki Kazimierskiej** do jej publicznej obrony.

Co więcej, stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy. Jako uzasadnienie chciałbym wskazać fakt, że po pierwsze Autorce udało się zbudować algorytm, zawierający model głębokiego uczenia maszynowego, który z bardzo dobrą dokładnością i dobrą generalizacją klasyfikuje kształty fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego na cztery kategorie w zależności od stopnia patologii. Po drugie, na danych z dużego badania wielośrodkowego, pokazała, że zaproponowany indeks PSI mocno koreluje z rokowaniami dla pacjentów z TBI. Ponadto zaprezentowane wyniki sugerują również, że PSI potencjalnie może znaleźć zastosowanie w ciągłym monitorowaniu stanu pacjentów z TBI, a także co istotne we wczesnym ostrzeganiu o pogarszaniu się ich stanu.

Jarosław Zygierewicz