

Łódź, 2 sierpnia 2019 r.

prof. dr hab. inż. Michał Strzelecki  
Politechnika Łódzka, Instytut Elektroniki  
ul. Wólczańska 211/215  
90-924 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Pauli Stępień  
**„Komputerowa analiza elementów testu łurii we wspomaganie diagnostyki chorób  
neurodegeneracyjnych”** (promotor: prof. dr hab. inż. Ewa Piętka,  
promotor pomocniczy: dr inż. Jacek Kawa)

Podstawą niniejszej recenzji jest pismo prodiakana ds. nauki Wydziału Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej, prof. dr. hab. inż. Zbigniewa Paszendy z dnia 17.07.2019 r. informujące o powołaniu mnie przez Radę Wydziału Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej na recenzenta w postępowaniu doktorskim mgr inż. Pauli Stępień prowadzonym w dyscyplinie inżynieria biomedyczna.

Choroby neurodegeneracyjne są szczególnym przypadkiem chorób układu nerwowego, gdzie uszkodzenie komórek nerwowych mózgu stanowi podstawowy czynnik chorobotwórczy. W wyniku takich chorób dochodzi do uszkodzenia zarówno funkcji motorycznych organizmu jak i zaburzeń pamięci oraz demencji. Choroby te dotyczą przeważnie osób starszych i rozwijają się przez długi czas nie dając żadnych objawów klinicznych. Współczesna medycyna jest niestety bezradna w stosunku do tych schorzeń i nie opanowała dotychczas skutecznych sposobów ich leczenia. Można natomiast ograniczyć objawy oraz skutki, znacznie poprawiając komfort pacjenta. Szczególnie bardzo ważne jest, żeby wykrywanie takich chorób następowało stosunkowo szybko, gdyż zapewnia to najlepsze wyniki wdrożonej terapii. Potrzebne są zatem efektywne metody diagnostyczne umożliwiające przeprowadzenie szeroko zakrojonych badań przesiewowych, aby mogły one objąć jak największą część starzejącego się społeczeństwa. Ma to szczególne znaczenie w naszym kraju, gdzie ostatnio można zaobserwować pogarszającą się jakość opieki zdrowotnej wynikającą m.in. z niedostatecznej liczby lekarzy, a w szczególności specjalistów neurologii i geriatry. Z tych względów dużego znaczenia nabierają próby opracowania automatycznych metod wspomagających diagnostykę i rozpoznawanie chorób neurodegeneracyjnych. Tym zagadnieniom jest poświęcona niniejsza rozprawa. Ponieważ współczesne metody obrazowania medycznego nie zapewniają poprawnej diagnostyki większości takich chorób,

to do ich rozpoznawania często wykorzystuje się testy neuropsychologiczne używane dla oceny zaburzeń funkcji poznawczych wywoływanych przez te schorzenia. Takie testy m.in. polegają na analizie pisma osoby chorej (lub innych stawianych przez nią znaków graficznych) co umożliwia ocenę dysfunkcji mózgu, ponieważ zaburzenia motoryki organizmu odwzorowane są m.in. w sposobie pisania. Takim testem jest między innymi alternatywny test Łurii, który polega na rysowaniu przez badanego serii naprzemiennych trójkątów oraz prostokątów będących kontynuacją wzoru zapoczątkowanego przez eksperta. Celem niniejszej rozprawy jest opracowanie automatycznej metody analizy zapisu tego testu w celu zdiagnozowania u osoby badanej jednej z dwóch chorób neurodegeneracyjnych: choroby Parkinsona oraz należącego do tak zwanych atypowych zespołów parkinsonowskich postępującego porażenia nadjądrowego (ang. *progressive supranuclear palsy*, PSP). Cel ten sformułowany jest precyzyjnie i jednoznacznie, a tematykę rozprawy uważam za ważną i aktualną, ponieważ uzyskane wyniki mogą mieć w przyszłości zastosowanie w automatycznym wspomaganiu diagnostyki tych chorób.

Równie poprawnie i bez zastrzeżeń została sformułowana teza pracy:

**„Komputerowa analiza graficznej reprezentacji serii Łurii pozwala na wyznaczenie cech umożliwiających przyporządkowanie pacjentów do grup: kontrolnej seniorów, pacjentów z chorobą Parkinsona lub postępującym porażeniem nadjądrowym.”**

Praca składa się z sześciu rozdziałów i dwóch dodatków (zawierających teksty dwóch współautorskich publikacji dotyczących zagadnień poruszanych w pracy oraz pełną listę cech charakteryzujących wyniki testów Łurii przekształconych do postaci sygnałowej). Pierwszy rozdział stanowi wprowadzenie w tematykę rozprawy, zawiera również cele oraz tezę pracy. W rozdziale 2 przedstawiono opis literatury przedmiotu, zawarto również objawy oraz wpływ analizowanych chorób na funkcje poznawcze i wykonawcze pacjenta. Rozdział trzeci przedstawia metody badania pisma i znaków stosowane w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych, w tym analizy wyników testu Łurii. Metody te są głównie jakościowe (wyniki testów oceniają eksperci), czasem wspomagane prostymi narzędziami jak linijka. Pacjenci rzadko wykorzystują urządzenia typu tablet, gdzie można by wyznaczyć dodatkowe obiektywne parametry opisujące cechy pisma, jak jego dynamika lub siła nacisku stosowana przy pisaniu konkretnych znaków.

W rozdziale 4 przedstawiono autorską metodę do analizy wyników testów Łurii. Metoda ta obejmuje szereg elementów przetwarzania obrazów oraz sygnałów, jak akwizycja danych, wstępne przetwarzanie obrazu, transformacja obrazu do sygnału jednowymiarowego, estymacja linii bazowej, wyznaczanie obszarów zainteresowania przez wydzielenie poszczególnych znaków, rozpoznawanie znaków (przypisanie ich do prostokąta lub trójkąta), estymacja parametrów charakteryzujących te znaki oraz klasyfikacja umożliwiająca przypisanie wyników testu do jednej z badanych grup (pacjenci z dwoma rodzajami schorzeń oraz osoby zdrowe). Należy stwierdzić, że przyjęty schemat analizy wyników testów Łurii jest poprawny i jego implementacja doprowadzi do osiągnięcia celu pracy. Zgromadzono dane dla czterech grup: 21 pacjentów z chorobą Parkinsona oraz 51 z PSP, 32 osoby w grupie kontrolnej i dodatkowo 32 osoby w uzupełniającej grupie kontrolnej. Nie jest jasne przeznaczenie tej drugiej grupy kontrolnej, w pracy nie znalazłem informacji, czy dane reprezentujące tę grupę były w jakikolwiek sposób analizowane. Szczególnie opracowanie dwóch elementów analizy danych zasługuje na uznanie. Pierwszy dotyczy estymacji linii bazowej analizowanego wykresu Łurii - jest to niezbędny zabieg potrzebny dla usunięcia artefaktu związanego z faktem, że osoby chore nie są w stanie pisać znaków w równoległej

do krawędzi kartki linii. Ich zapis fałuje i może być aproksymowany krzywą, tzw. linią bazową, która po estymacji jest odejmowana od badanego tekstu dla jego „wyrównania”. Do tego celu zastosowano algorytm BEADS, który został zaimplementowany w taki sposób że, jego parametry były estymowane iteracyjnie i dopasowane za każdym razem do analizowanych sygnałów. Pozwoliło to na uzyskanie poprawnych estymat linii bazowej przy uwzględnieniu dużej zmienności wykresów tworzonych przez pacjentów w różnych stadiach rozwoju choroby. Drugim ciekawym opracowanym podejściem było rozpoznawanie wydzielonych znaków (prostokątów i trójkątów). Wykorzystywano tutaj algorytm marszczenia czasu który, wymagał opracowania wzorców poszukiwanych znaków. Do tego celu zastosowano podejścia wykorzystujące właściwości powierzchni i konturów wykrytych elementów, modele geometryczne poszukiwanych kształtów o zmiennych parametrach oraz fuzję tych trzech metod. Dodatkowo wprowadzono pewne warunki w celu ograniczenia liczby potencjalnych wzorców dzięki analizie histogramu badanych znaków. Rozdział 5 stanowi kontynuację omawiania zastosowanych elementów analizy testów łurii. Przedstawiono tam szereg cech wyznaczonych dla badanych kształtów, obejmujących liczne parametry geometryczne oraz cechy wyznaczone dla całego sygnału. Dla estymowanych parametrów przeprowadzono analizę statystyczną w celu wyłonienia cech o największej wartości dyskryminacyjnej. Zastosowanego do tego celu różne testy, odpowiednio dobrane w zależności od właściwości rozkładów badanych cech. Końcowym etapem była klasyfikacja danych. Zastosowano tu tzw. maszynę wektorów wspierających (ang. *support vector machine*, SVM) z gaussowską funkcją jądra. Przed klasyfikacją przeprowadzono również selekcję cech z użyciem metody wstecznej regresji krokowej.

W rozdziale szóstym przedstawiono i oceniono uzyskane ilościowe wyniki przeprowadzonych analiz. Analizy te obejmują nie tylko końcowy wynik klasyfikacji, ale również ocenę poszczególnych etapów opracowanej metody, w tym ocenę skuteczności algorytmów wyznaczania obszarów zainteresowania oraz dokładności rozpoznawania poszczególnych znaków. Omówiono również wyniki analiz statystycznych za pomocą których udało się zidentyfikować najbardziej istotne dla rozróżniania badanych klas cechy obiektów graficznych występujących w teście. Przedstawiono także wyniki klasyfikacji danych dla grupy osób chorych (z rozdzieleniem na pacjentów cierpiących na obydwie choroby oraz potraktowanych jak jedna grupa osób chorych) i zdrowych. Dodatkowo, analizy wykonano dla przypadku automatycznego wykrywania znaków oraz kiedy znaki te były identyfikowane na podstawie obrysów ręcznych. W przypadku eksperymentu z trzema klasami udało się uzyskać dokładność klasyfikatora na poziomie przekraczającym 60% przy analizie trójkątów oraz wszystkich znaków. Większą dokładność udało się uzyskać w przypadku klasyfikacji dwuklasowej. Dla wszystkich rodzajów znaków przekracza ona 85% (trójkąty i wszystkie znaki) i dotyczy metody półautomatycznej. Ciekawe było porównanie uzyskanych wyników klasyfikacji z oceną ekspercką - okazało się, że dokładność zarówno metody półautomatycznej i automatycznej jest zbliżona do wyników takiej oceny. Natomiast opracowane metody charakteryzują się większą swoistością i mniejszą czułością w porównaniu do analizy przeprowadzonej przez eksperta. Analiza i dyskusja uzyskanych wyników zostały przeprowadzona bardzo starannie. Uzyskane wyniki potwierdzają, że opracowana metoda jest obiecująca i może stać się przydatnym narzędziem zwiększających efektywność analizy próbek graficznych testu łurii zapewniając obiektywizację i powtarzalność uzyskanych wyników badań.



Zawartość pracy podsumowuje rozdział 7. Wykaz literatury obejmuje najważniejsze pozycje literatury światowej i krajowej dotyczące tematyki związanej z rozprawą. Wykaz ten zawiera również 22 publikacje współautorskie zamieszczone w czasopismach i materiałach konferencyjnych, przy czym dwa z nich ukazały się w bardzo dobrych czasopismach Computers in Biology and Medicine (IF = 2.29) oraz Computerized Medical Imaging and Graphics (IF = 3.30).

Podsumowując merytoryczną ocenę rozprawy stwierdzam, że Doktorantka samodzielnie rozwiązała problem naukowy dotyczący znalezienia odpowiednich cech elementów składowych testu łurii umożliwiających identyfikację pacjentów cierpiących na wybrane choroby neurodegeneracyjne a także osób zdrowych. Doktorantka wykazała się przy tym odpowiednią wiedzą teoretyczną z dyscypliny inżynieria biomedyczna, w tym z zakresu metod przetwarzania sygnałów obrazów oraz analizy danych. Do najważniejszych osiągnięć Autorki pracy zaliczam:

- opracowanie i implementację automatycznej metody analizy wyników graficznych testu łurii wspomagającej diagnostykę osób z chorobami Parkinsona oraz PSP;
- wstępną weryfikację opracowanej metody na odpowiednio licznych grupach pacjentów oraz grupie kontrolnej (szczególnie za sukces należy uznać zgromadzenie danych dla aż 21 pacjentów chorujących na rzadką chorobę PSP), której wyniki potwierdzają skuteczność tej metody i możliwość jej wykorzystania w przyszłości w praktyce klinicznej.

Lektura pracy nasunęła również kilka przedstawionych poniżej uwag dyskusyjnych.

1. Wyjaśnienia wymaga zdanie na stronie 48 rozprawy: „w celu wykorzystania standardowych narzędzi zbior otrzymanych wartości wymaga przepróbkowania od lewej do prawej stronie obrazu tak, aby odległości pomiędzy poszczególnymi uporządkowanymi elementami były takie same”. Proszę o wyjaśnienie na czym polega i do czego służy operacja przepróbkowania i o jakich standardowych narzędziach jest tutaj mowa.
2. Opisany na str. 70 algorytm Needlemana-Wunscha, który służy do określenia parametru NW opisującego stopień poprawności realizacji sekwencji wydaje się sprowadzać do binarnego porównywania dwóch ciągów znaków i określenia procentowego współczynnika określającego ich zgodność. Czy zatem do tego celu rzeczywiście potrzebne jest stosowanie wzoru 5.3 oraz budowanie macierzy zgodności?
3. Procedura selekcji cech opisana na str. 73 nie jest w pełni przejrzysta. Nie uzasadniono, dlaczego zdecydowano się na wybór do tego celu dość oryginalnej metody regresji krokowej i czy porównano zastosowaną metodę do innych, powszechnie stosowanych metod ograniczających liczbę parametrów. W szczególności, że użyta metoda nie okazała się optymalna z punktu widzenia uzyskanych wyników klasyfikacji w przypadku rozróżniania trzech grup (pacjenci cierpiący na dwie choroby oraz grupa kontrolna). Proszę też o podanie informacji, ile w efekcie cech zostało wybranych za pomocą tej metody i stanowiło wyjście dla klasyfikatora SVM.

4. W pracy zabrakło informacji dotyczących oceny opracowanej metody przeprowadzonej przez lekarzy specjalistów z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, z którymi Doktorantka współpracowała.

Inne moje uwagi dotyczą użycia przez Autorkę na str. 96 słowa „specyficzność” zamiast „swoistość”. Ponadto w pracy powszechnie występuje pojęcie „region zainteresowania” co jest bezpośrednim tłumaczeniem angielskiego *region of interest*, natomiast w języku polskim przyjęto się określenie „obszar zainteresowania” (region kojarzy się bardziej z pojęciem krainy geograficznej lub jednostki administracyjnej a niekoniecznie z analizowanym fragmentem obrazu).

Wszystkie moje uwagi krytyczne i dyskusyjne w żadnym stopniu nie wpływają na jednoznacznie pozytywną ocenę recenzowanej pracy, której zakres mieści się w dyscyplinie inżynieria biomedyczna. Stwierdzam, że praca „Komputerowa analiza elementów testu łąrii we wspomaganii diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych” zdecydowanie spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz wnioskuję o przyjęcie tej rozprawy i dopuszczenie mgr inż. Pauli Stępień do publicznej obrony.

Muś Słuc