

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: Metody diagnostyki termicznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Autor rozprawy: mgr Agnieszka Wasilewska

Promotor rozprawy: dr hab. inż. Jolanta Pauk, prof. PB

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Agnieszki Wasilewskiej została sporządzona na zlecenie Dziekana Wydziału Mechanicznego Politechniki Białostockiej, Prof. dr hab. inż. Andrzeja Seweryna z dnia 12.07.2019.

Diagnostyka reumatoidalnego zapalenia stawów bazuje w dużej mierze na ocenie parametrów biochemicznych, demograficznych i klinicznych. Szybkie i skuteczne rozpoznanie schorzenia, a tym bardziej oszacowanie stopnia zaawansowania, jest wciąż zadaniem otwartym. Badania nad wykorzystaniem termografii w diagnostyce wielu schorzeń o podłożu zapalnym jest często podejmowanym tematem. Diagnostyka termograficzna stawów i okolic okołostawowych ręki jest szczególnie obiecująca. Wykorzystanie termografii aktywnej może okazać się skutecznym narzędziem wspomagającym, obecnie stosowane, procedury kliniczne. Opracowanie metody komputerowego wspomaganie diagnostyki termograficznej ręki przyczyni się do ograniczenia czasochłonnych czynności wymaganych przy wydzieleniu cech. Zautomatyzowane wspomaganie tego procesu wciąż nie zostało opracowane w sposób zadawalający, gotowy do klinicznego wdrożenia.

Recenzowana rozprawa doktorska prezentuje autorską metodę wspomaganie diagnostyki reumatoidalnego zapalenia stawów z wykorzystaniem nieinwazyjnej techniki termograficznej. Takie uzupełnienie diagnostyki biochemicznej i klinicznej jest ważnym i nie w pełni rozwiązany problemem badawczym. Podjętą w rozprawie tematykę uważam za uzasadnioną, interesującą i aktualną dla współczesnych prac w dyscyplinie Inżynierii Biomedycznej.

Autorka sformułowała następującą tezę pracy:

„Termogramy dłoni, wyznaczone metodą aktywnej termografii dynamicznej, odwzorowują proces termiczny zachodzący w obrębie stawów i struktur okołostawowych dłoni w zakresie

umożliwiający ocenę stopnia zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów.”

Praca jest obszerna i obejmuje 185 stron podzielonych na wstęp, 6 rozdziałów, wnioski, bibliografię oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Rozprawa zawiera także wykaz oznaczeń oraz spis ilustracji i tabel. Bibliografia cytuje 218 pozycji literaturowych, w tym pozycje współautorskie Doktorantki, obejmujące 2 artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, 1 prezentację na konferencji o zasięgu międzynarodowym.

Rozdział pierwszy obszernie opisuje stan wiedzy w obszarze, będącym przedmiotem badań Doktorantki i prezentuje podstawy biomedyczne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), przegląd metod klinicznych i biochemicznych wykorzystywanych w diagnostyce, monitorowaniu, prognozowaniu i dokumentacji poszczególnych etapów stanu chorobowego pacjentów, z uwzględnieniem zarówno metod jakościowych jak i tych, opartych na ocenie wskaźników aktywności schorzenia. Autorka zwraca także uwagę na techniki obrazowania wykorzystane w diagnostyce schorzenia, wymieniając radiografię konwencjonalną, rezonans magnetyczny, ultrasonografię oraz termografię pasywną i aktywną, będącą głównym narzędziem badawczym niniejszej rozprawy doktorskiej. Rozdział kończy przegląd technik modelowania matematycznego, obejmujący zarówno metody klasyczne jak i metody sztucznej inteligencji. Na podkreślenie zasługuje wnikliwa ocena porównawcza metod oraz wskazanie ich zalet i ograniczeń.

Rozdział drugi zawiera tezę pracy (przedstawioną powyżej) oraz cel główny i cele szczegółowe. Celem głównym zdefiniowanym przez Doktorantkę jest „identyfikacja cech termicznych struktur anatomicznych dłoni objętych stanem zapalnym u osób z RZS, z wykorzystaniem nowatorskiej procedury diagnostycznej opartej na technikach obrazowania termicznego”. Realizacja tego celu wymagała sformułowania zadań, obejmujących opracowanie procedur diagnostycznych i metod przetwarzania zarejestrowanych obrazów, dobór paramentów ilościowych, opisujących stan zaawansowania schorzenia oraz opracowanie modelu decyzyjnego z wykorzystanej metod sztucznej inteligencji.

Rozdział trzeci przedstawia materiał badawczy dobrany i wykorzystany w przygotowaniu rozprawy doktorskiej. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz grupy kontrolnej. Precyzyjnie sformułowano kryteria kwalifikacji pacjentów i grupy kontrolnej. Dobrano parametry biochemiczne i immunologiczne a wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu Pearsona.

Rozdział czwarty poświęcony jest zagadnieniu możliwości wykorzystania termografii pasywnej w analizie RZS. Przedstawiono podstawy fizyczne termowizji. Szczegółowo przeanalizowano wpływ czynników wewnętrznych (związanych z cechami anatomicznymi i fizjologią) oraz zewnętrznych (m.in. leki, pokarmy, używki) na obrazy termograficzne. Opracowano metodę akwizycji obrazów dla pacjentów z RZS oraz grupy kontrolnej. Wyniki poddano analizie

z wykorzystaniem oprogramowania komercyjnego. Wyznaczono średnie wartości temperatur w regionach stawów ręki i przeanalizowano wpływ wieku pacjenta, czasu trwania schorzenia, płci oraz porównano, wyznaczone z termogramów, wartości średnie dla grupy badanej oraz kontrolnej. Komentarz dotyczący tej części badań znajduje się poniżej.

Rozdział piąty opisuje metodę zastosowania termografii aktywnej z wykorzystaniem środka chłodzącego do analizy rozkładu temperatur paliczków ręki dominującej u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów oraz grupy kontrolnej. Opisano stanowisko badawcze oraz schemat przetwarzania termogramów. Uwagi dot. tego etapu przedstawiono poniżej. W kolejnych podrozdziałach przeprowadzono analizę zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w badaniu termografią aktywną oraz (kolejno) wskaźnikiem DAS28, czasem trwania schorzenia, obecnością markerów serologicznych w surowicy pacjenta i płcią pacjenta.

Rozdział szósty prezentuje model decyzyjny w diagnostyce stanu pacjenta, rozróżniając przynależność do jednej z grup: grupy kontrolnej lub grupy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Opisano etap selekcji cech oraz analizę statystyczną danych, na podstawie której wyznaczono wartości progowe dla poszczególnych parametrów, wykorzystane w algorytmie decyzyjnym. Ostatnim etapem analizy jest wykorzystanie sieci neuronowej o jednym elemencie w warstwie ukrytej i jednym elemencie w warstwie wyjściowej, celem weryfikacji poprawności identyfikacji RZS.

Rozdział siódmy zawiera wnioski płynące z przeprowadzanych badań, wskazuje na realizację celu pracy oraz zawiera wskazówki dotyczące dalszych badań.

Rozprawa zawiera elementy, które uznać można jako wkład Doktorantki w badania nad zastosowaniem termografii w ocenie stanu reumatoidalnego zapalenia stawów. Zaliczam do nich:

1. Opracowanie protokołu kwalifikacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz grupę kontrolną. Pod uwagę wzięto zarówno stan kliniczny pacjenta, jak i rekord farmakologiczny.
2. Przeprowadzenie eksperymentalnych badań z wykorzystaniem termografii pasywnej oraz ocenę jej przydatności w diagnostyce rozpatrywanego schorzenia.
3. Opracowanie metody nieinwazyjnej i ilościowej wspomagającej wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów. Zaproponowano stanowisko badawcze z wykorzystaniem termografii aktywnej. Precyzyjnie opisano procedurę pomiarową z zastosowaniem czynnika chłodzącego. Zaproponowano autorską metodę przetwarzania danych obrazowych. Wyniki skorelowano ze wskaźnikami biochemicznymi i klinicznymi.

4. Opracowanie modelu decyzyjnego w diagnostyce stanu pacjenta, klasyfikującego podmiot badany do jednej z grup: grupy kontrolnej lub pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W pierwszy etapie, wykorzystując metodę regresji logistycznej, wybrano 10 z 12 parametrów. W oparciu o analizę statystyczną danych wyznaczono wartości progowe dla poszczególnych parametrów, które wykorzystano w algorytmie decyzyjnym.

Lektura rozprawy nasuwa także pewne uwagi o charakterze polemicznym lub dyskusyjnym.

1. Teza pracy odwołuje się do możliwości oceny stopnia zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą termografii aktywnej. W Rozdziale 6 wyniki identyfikacji ograniczają się jedynie do potwierdzenia diagnozy lub jej wykluczenia. Na którym etapie badań oceniono stopień zaawansowania stanu chorobowego?
2. Sposób wyznaczanie regionów stawów ręki (Rozdział 4 – str. 75), opisany bardzo skrótowo w podsumowaniu (Rozdział 4.8) budzi pewne zastrzeżenia. Autokrytyka tego podejścia jest słuszna. Przede wszystkim nie oszacowano wpływu manualnego wydzielenia regionów zainteresowań na wyznaczone średnie pomiary temperatur oraz ostateczne wyniki analizy. Nasuwa się także pytanie, dlaczego nie wykorzystano bardziej precyzyjnej metody wyznaczania regionów lub nie wykorzystano innej metody analizy termogramów. Wykorzystanie rentgenogramu, jako obrazu referencyjnego, zwiększyłoby dokładność wydzielenia regionu zainteresowań. Z kolei badanie rozkładu temperatur w ROI, zamiast porównania wartości średniej, przyczyniłoby się do zwiększenia wiarygodności wyników.
3. Opis metody przetwarzania termogramów (rozdział 5.2) jest bardzo skąpy i niejednoznaczny. Lektura tego fragmentu rozprawy nasuwa kilka wątpliwości.
 - Niejasne jest sformułowanie „zastosowano algorytmy wstępnej obróbki ..., mające na celu ... wyrównanie histogramu i redukcję odcieni szarości”. Wyrównanie histogramu jest metodą a nie celem.
 - Duże wątpliwości budzi wyznaczenie ROI. Rys. 5.3 sugeruje, że jest nim cała ręka. Z kolei na str. 97 pojawia się zdanie, które burzy tę hipotezę: „Linie o szerokości 1 piksela były końcowym wynikiem algorytmu (region zainteresowań ROI)”. W podsumowaniu (Rozdział 5.6) Doktorantka wskazuje na „cenne informacje o funkcjonowaniu stawów i struktur okołostawowych”. Te regiony nie były poddane badaniu. Stanowi to pewien niedosyt, tym bardziej, że w ocenie metod diagnostycznych Autorka często odwoływała się do konieczności oceny zmian patologicznych w obrębie stawów.
 - Metoda histogramu dynamicznego, określona na str. 96 jako autorska wymaga szerszego opisu oraz pokazania przykładowych histogramów podobieństwa cech oraz cech wyróżniających z zaznaczoną wartością progową. Jako nowa metoda, powinna być poddana ocenie.

- Brak ścisłego opisu parametrów (str. 97 i rys. 5.4, rys. 5.5). T1 opisano jako „średnią wartość początkową temperatury wzdłuż osi palców ROI” (str. 97). Rys. 5.4 i 5.5 opisują T1 jako „temperatura palców dłoni początkowa” a na rysunku zaznaczono T1 dla kciuka. Tabele 5.1 i 5.2 wskazują wartości parametrów na poszczególnych palcach. Czy średnie wartości parametrów wyznaczono wzdłuż osi paliczka, czy dla całej powierzchni paliczka?
 - Na schemacie (rys. 5.2) pojawia się etap: „Identyfikacja obiektu z wykorzystaniem zmodyfikowanego algorytmu DFS”. Ten etap analizy nie został opisany w akapicie omawiającym schemat analizy danych. Na czym polega modyfikacja algorytmu?
4. Uzasadnienia wymaga konieczność zastosowania sieci neuronowej do weryfikacji modelu decyzyjnego. Wyznaczenie wartości macierzy błędów nie wymaga projektowania sieci. Krzywa ROC (rys. 6.5) także budzi wątpliwości.

Uwagi edytorskie rozprawy

1. Lektura rozprawy zwraca uwagę na bardzo rzetelny opis i ocenę dotychczasowych metod biochemicznych i klinicznych w diagnostyce, monitorowaniu, prognozowaniu i dokumentacji poszczególnych etapów stanu chorobowego pacjentów, z uwzględnieniem zarówno metod jakościowych jak i tych, opartych na ocenie wskaźników aktywności schorzenia. Z uwagi na tematykę rozprawy, wyczerpująco opisane zostały techniki obrazowania i fizyczne podstawy rejestracji danych.
2. Niestety Doktorantka nie ustrzegła się błędnych lub nieprecyzyjnych określeń.
 - W całej rozprawie wykorzystywana jest nazwa „dłoń” na określenie analizowanego regionu. Prawidłowym określeniem jest „ręka”.
 - „Osoba zdrowa” nie jest pojęciem adekwatnym do określenia grupy kontrolnej.
 - Określenie „chorzy” (tabl. 4.1, tabl. 4.2 itd.) powinno być zastąpione określeniem „pacjenci”.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji rozprawa zawiera sformułowany i rozwiązany problem badawczy oraz stanowi ciekawy wkład w dziedzinę diagnostyki stanów zapalnych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykorzystanie termografii jest ciekawym i obiecującym uzupełnieniem badań biochemicznych i klinicznych. Opisana w pracy metodologia badań doprowadziła do identyfikacji parametrów termicznych struktur anatomicznych ręki, objętych stanem zapalnym i możliwości efektywnego ich wykorzystania w diagnostyce. Cytowane prace

źródłowe świadczą o bardzo dobrej znajomości przez Doktorantkę bieżącego stanu badań w obszarze, którego dotyczy rozprawa.

Sformułowany problem badawczy, jego realizacja oraz kompetencje Autorki skłaniają do postawienia wniosku o dopuszczenie mgr Agnieszki Wasilewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.