

Cieszyn, Zabrze, 30-31 grudnia 2024

prof. dr hab. inż. Andrzej W. Mitas

Politechnika Śląska

Wydział Inżynierii Biomedycznej

Katedra Informatyki Medycznej i Sztucznej Inteligencji

41-800 Zabrze, ul. Roosevelta 40

tel. (00 48) 7977 366 77

mail: Andrzej.Mitas@polsl.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: **Optimization of Medicine Dosing in Parkinson's Disease,
Based on Signals from Sensor Measurements**

Autor rozprawy: **mgr inż. Tomasz GUTOWSKI**

Promotor rozprawy: **dr hab. inż. Ryszard Antkiewicz, prof. WAT**

Promotor pomocniczy: **dr inż. Mariusz Chmielewski**

Przedmiotem niniejszej recenzji jest praca doktorska, przygotowana i przedstawiona w języku angielskim pod powyżej przytoczonym tytułem przez Pana mgra inż. Tomasza Gutowskiego, pod opieką promotora w osobie Pana dra hab. inż. Ryszarda Antkiewicza, prof. WAT, przy czynnym udziale promotora pomocniczego w osobie Pana dra inż. Mariusza Chmielewskiego.

Formalną podstawę przygotowania recenzji stanowi list Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej „Informatyka Techniczna i Telekomunikacja” Wojskowej Akademii Technicznej, Pana dra hab. inż. Zbigniewa Tarapaty, prof. WAT, powołujący się na uchwałę tej Rady nr 44/RD ITIT/2024.

Dysertacja ma postać zwartą i wydana została w formie oprawionego wydruku, liczącego sumarycznie (wraz z wykazami tabel i rysunków) 211 stron. Struktura pracy jest poprawna, podział treści zgodny ze zwyczajami obserwowanymi w tego rodzaju materiałach.

Kompaktowe wprowadzenie, omawiające podstawy medyczne jest wprawdzie lakoniczne, ale daje pogląd na kontekst pracy i jednocześnie eksponuje zasadnicze pole działań badawczych. Właściwie dobrane treści jasno definiują obszar zainteresowań, Doktorantowi udało się przy tym oddalić pokusę dzielenia się i tak niezbędną wiedzą medyczną, jednakowoż pozostającą udziałem współpracujących lekarzy. Nawiazanie kontaktów roboczych z opiekunami medycznymi wymagało od Pana mgra Gutowskiego dogłębnych studiów literaturowych, co przebija już choćby z dostrzegalnych komentarzy o biochemicznym podłożu terapii w przypadku osób z chorobą Parkinsona.

W tym miejscu warto podkreślić istotny element procesu promowania, którym było zdalne seminarium (10.12.2024, godz. 21.00, ZOOM 876-671-1495), podczas którego Doktorant zaprezentował w limitowanym czasie podstawowe tezy pracy i omówił działanie autorskiego systemu biomedycznego, a także wziął czynny udział w nielimitowanej dyskusji. Należy zaznaczyć, że sposób prowadzenia dialogu naukowego był celujący, a dodatkowym utrudnieniem był udział kierownika katedry neurologii oraz adiunktów i innych osób z tej jednostki uniwersytetu medycznego, o czym Kandydat nie był uprzednio poinformowany. Poza tym w dyskusji udział wzięli doświadczeni pracownicy naukowcy z zakresu inżynierii biomedycznej. Doktorant wykazał się wiedzą w sposób zaaprobowany bez zastrzeżeń zarówno przez specjalistów neurologów, jak i specjalistów z dziedziny nauk technicznych, co jednoznacznie dowodzi wysokiego poziomu kompetencji.

W pierwszym rozdziale przedstawiono również cel dysertacji, w ujęciu obejmującym zarówno zadania stricte naukowe, jak i utylitarne. Warto być może w takim przypadku wspomnieć o celach dydaktycznych pracy, ponieważ zadaniem naukowca uczelni wyższej jest również przenoszenie własnych, nowatorskich osiągnięć do procesu dydaktycznego. Zakładam, że tak jest w istocie, a wskazanie sposobu realizacji takich zadań byłoby jedynie cennym uzupełnieniem.

Dysertacja jest stabilnie oparta na dostępnej wiedzy, czego ilustracją jest wykaz bibliograficzny, zawierający 144 pozycje, spośród których około 100 należy do zbioru młodszych niż 10 lat. Cztery pozycje należą do Doktoranta, a cenną ich cechą jest to, że zostały opracowane w kooperacji z promotorem lub promotorem pomocniczym.

Praca jest także właściwie zilustrowana. Rysunki w znacznej liczbie 63 są ułożone adekwatnie do treści i zasadniczo poprawnie objaśniają wywody, choć wielkość użytych liter

zakłada dobrą ostrość wzroku czytelnika (np. rysunek 10, opisy osi wykresu po lewej u góry). Jeśli Autor ocenia subiektywnie, że jakiś składnik informacji ma znikomą wartość to może lepiej byłoby go w ogóle usunąć, ponieważ w przeciwnym razie dociekliwy czytelnik dowiaduje się o wykonaniu niepotrzebnej pracy po rozszyfrowywaniu zbędnych opisów. Jeśli jednak treść jest ważna, to należy rysunek (pozostający zawsze językiem inżyniera) odpowiednio powiększyć, co w opisywanej dysertacji relatywnie niewiele by już zmieniło objętość, zwłaszcza, że są tam również miejsca „wolne”, jak np. n stronie 157.

Trudno jest ocenić jakość lingwistyczną, choć przyznać trzeba, że pracę czyta się względnie dobrze. Z tego oraz z wypowiedzi w trakcie seminarium można wysnuć wniosek, że Autor jest komunikatywny, co nie jest bez znaczenia dla promocji przez Radę Naukową uczelni wyższej. Można byłoby w sferze życzeń zawrzeć oczekiwanie wysokiej jakości języka dialogu naukowego w aspekcie stylu wypowiedzi, choć współcześnie staje się to coraz mniej popularne, więc nie podlega ocenie.

Edycja pracy to zasadniczo domena korektora. W tym ujęciu praca sprawia dość dobre wrażenie, choć wyszukanie detalicznych uchybień jest tylko kwestią drobiazgowości (np. równanie 64, w którym symbole arytmetyczne są nieodpowiednio przesunięte albo przerwa w akapicie na stronie 42).

Dla porządku warto również wspomnieć, że praca zawiera 47 tabel, zawierających wyselekcjonowane wyniki eksperymentów.

Praca o kontekście medycznym ma dla lekarzy wyższą wartość, gdy tezy są nie tylko walidowane w oparciu o rozumowanie aksjomatyczno-dedukcyjne, ale są weryfikowane z udziałem pacjentów. Badanie eksperymentalne osób z chorobą neurodegeneracyjną jest trudne zasadniczo. Doktorant poruszał się tu w trzech wymiarach: baz danych, zawierających wyniki z niezależnych ośrodków medycznych, baz danych, które były przedmiotem akwizycji w realiach współpracującego uniwersytetu medycznego oraz wyników syntetycznych, stanowiących rezultat odpowiedniej symulacji. Każdy z tych zbiorów ma swoje deficyty, które obiektywnie wykazuje Doktorant w pracy, ale sumarycznie można uznać te dane za wiarygodne odniesienie dla procesu wnioskowania, który ostatecznie ma prowadzić do definicji zaleceń terapeutycznych, a te muszą być lekarzowi pomocne w leczeniu. Tak może być jedynie wówczas, gdy są wiarygodne. Należy przyznać, że Doktorant poświęcił sporo miejsca uwierzytelnieniu swoich danych wejściowych.

Każde zastosowanie sztucznej inteligencji w medycynie musi się wiązać z akceptacją uzyskanych wyników. Ważnym składnikiem takich metod wnioskowania jest system objaśniający, co w kontekście złożonych procesów neurobiologicznych nie jest trywialne.

Niemniej jednak uważam, że w tej dysertacji takiego łącznika nie ma. Być może należy oczekiwać interdyscyplinarnego współdziałania terapeutycznego w celu opracowania takiego materiału.

Tytuł pracy zawiera optymalizację jako cel. Środkiem do jego realizacji w rozumieniu Autora jest monitorowanie stanu pacjenta z wykorzystaniem sensorów. Problem pozyskania takiej informacji musiał być rozwiązany przez Doktoranta samodzielnie, ponieważ systemy biomedycznego monitorowania w czasie rzeczywistym mają z reguły charakter dedykowanych rozwiązań. Doktorant potrzebował wiedzy o motoryce, o głosie, o sposobie pisania i rysowania oraz wskazywaniu obiektów. Decyzja o użyciu zdywersyfikowanych sensorów i manipulatorów z udziałem smartfonu jest arbitralna i ostatecznie budzi wątpliwości nie tylko wśród lekarzy w kontekście pisania czy rysowania na ekranie takiego urządzenia. Zważywszy na wolnozmienny przebieg obserwowanych sygnałów można uznać smartfon za techniczny akceptowalny, choć socjologicznie dla osób z zaburzeniami motorycznymi lub neuro-kognitywnymi może to być słaby punkt. W przypadku akwizycji głosu proponuje się wykorzystanie mikrofonu urządzenia mobilnego, choć dobrze byłoby sprecyzować przestrzenne wymogi jego ułożenia względem ust pacjenta, nie wspominając o tym, że natężenie dźwięku powinno mieć ustalony, kontrolowany poziom. Monitorowanie głosu w trybie ciągłym wnosi zasadniczo wiele cech poznawczych, co mogłoby być przedmiotem odrębnych badań.

Omówienie problemu pozyskania danych. Pozytywy i deficyty

Przedstawiona praca doktorska opisuje badania od momentu oceny stopnia zaawansowania choroby do wydania zaleceń w postaci definicji czasu podania i ilości lekarstwa. Taki proces wymaga: definicji wielkości mierzonych, projektu i wykonania działającego systemu akwizycji danych, wstępnego przetwarzania i następującej selekcji cech, opracowania modelu reakcji na zastosowany środek (w ocenianym przypadku wyłącznie farmakologiczny), walidacji modelu, definicji kryterium optymalizacji w aspekcie medycznym, redukcjonistycznego podejścia do zadania optymalizacji i ostatecznie rozwiązania tego zadania. Zasadniczym celem jest finalnie podanie leku w odpowiedniej ilości i we właściwym czasie.

Pomijając fakt problemów formalnych (dopuszczenie do użycia w warunkach klinicznych, certyfikacje itd.) wartość pracy mierzyłbym oceną grona ekspertów, weryfikujących wskazania systemowe. Niemniej jednak wyszczególnionych zadań wystarczyłoby na trzy

wydzielone prace badawczo-wdrożeniowe, które Doktorant wykonał łącznie po to, by na podstawie wiarygodnych wyników zoptymalizować proces terapeutyczny.

Praca dogłębnie penetruje obszar metod automatycznego poszukiwania informacji w dużych zbiorach zróżnicowanych danych. Takie działania są adekwatne do nowoczesnych trendów w informatyce i zasadniczo są wykonane dobrze, a analiza jest wnikliwa i wyczerpująca. Zestawienia wskaźników efektywności dla rozważanych koncepcji są przekonujące.

Warto być może uwagę w opinii poświęcić innym dyskusyjnym zagadnieniom. W pracy przedstawiono wektor zmiennych wejściowych, w postaci zestawu cech, bez wyraźnie uwidocznionego podziału na składniki modelu biopsychospołecznego. Istotne elementy podłoża socjologicznego zasadniczo wpływają na podejście pacjenta do właściwej akceptacji nowatorskich rozwiązań lub prób poszukiwania pola współpracy ze środowiskiem inżynierów biomedycznych. Pacjent z chorobą Parkinsona może być skrajnie na taką współpracę niepodatny i wówczas efekt negacji na podłożu psychologicznym będzie silniejszy niż optymalizacja dawki leku w czasie w aspekcie biochemicznym. Wpływ rodziny, statusu materialnego, statusu społecznego i innych czynników analizowanych klinicznie przy udziale psychologa jest nie do przecenienia. Nie ma w zaproponowanym procesie optymalizacji fizykalnych zmiennych środowiskowych, takich jak temperatura, wilgotność czy ciśnienie atmosferyczne. Takie wielkości wpływają na metabolizm nawet zdrowych osobników, abstrahując już zupełnie od łatwego do pozyskania indeksu jakości powietrza. Niedosyt pojawia się również w przypadku zmiennych behawioralnych, które ujęte są zasadniczo w samoocenie, a ta z natury rzeczy może być ułomna z powodu zaburzeń neurokognitywnych lub obarczona subiektywnym myśleniem życzeniowym. Zmienne behawioralne mają kluczowy wpływ na interpretację rzeczywistości i ich pominięcie jest niejako aprobatą dla półautomatycznego wariantu systemu decyzyjnego, w którym zatwierdzenie werdyktu (dawka/czas) należy do specjalisty, opierającego się na heurystyce. Dyskusyjnym tematem jest więc możliwość uwzględnienia w procesie optymalizacji wpływu zmiennych profilu behawioralnego.

Autor pisze o rozmaitych sposobach akwizycji danych, dając pierwszeństwo sensorom inercyjnym (smartfon, opaski pomiarowe). Ostatecznie do analizy włączono bardzo wiele biomarkerów, w tym również podlegających ocenie subiektywnej, po czym poprawnie zaproponowano użycie metod redukcji zbioru cech. Sporo miejsca Doktorant poświęca dyskusji o przewadze wybieranych metod – „...*Metody uczenia głębokiego radziły sobie lepiej wymagając jednocześnie więcej danych.*”

Zasadniczym problemem badawczym, zawartym w pracy jest model predykcyjny odpowiedzi na podany specyfik w postaci lekarstwa. Jednym z elementów modelu redukcjonistycznego jest ograniczenie do pojedynczego środka o dyskretyzowanej dawce. Takie uproszczenie formalne jest istotnie rzeczy oczywiste i akceptowalne w kontekście klinicznym, przynajmniej na obecnym etapie rozwoju systemów sterowania w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki.

W tak przyzwoitym kontekście autorskiego systemu akwizycji danych i selekcji cech w niekorzystnym świetle wypada arbitralne odrzucenie głosu jako nośnego biomarkera, choć w przypadku innych zmiennych wejściowych np. deficyt ilościowy nie odgrywał decydującej roli. Przeciwnie, Doktorant skrupulatnie badał metody automatycznego poszukiwania informacji, wskazując na lepsze z nich, do użycia w systemie optymalizacji. Wiedza o informacji zawartej w głosie pozwala już od dawna na predykcję poważnych zagrożeń, np. zawałem, nie wspominając o kontekście neurologicznym (słuchowym i emisji głosu) w przypadku osób z chorobą Parkinsona. Istotne zastrzeżenie wyrazili neurologrzy w kontekście wykonywania palcem rysunków na dotykowym ekranie. Warto byłoby takie rozwiązanie techniczne wesprzeć ankietą.

Zasadnicze zalety dysertacji

Praca zawiera kompleksowy opis rozwiązania służącego optymalizacji pracy regulatora dyskretnego w zastosowaniach biomedycznych, a poszczególne frakcje zostały osobiście wykonane przez Doktoranta. Ilustruje to nie tylko konsekwentne dążenie do celu, ale również zapewnia należyłą jakość opracowania. Tytułowy problem optymalizacji oparto na trzech metodach (str. 131), w tym w szczególności heurystycznych, co w kontekście systemów medycznych jest absolutnie zasadne.

Doktorant postuluje minimalizację liczby poziomów dawkowania oraz względnie duży odstęp czasu pomiędzy dawkami, co w przypadku osób leczonych w trybie ciągłym ma znaczenie dyscyplinujące i podnosi prawdopodobieństwo sukcesu.

Zarówno sprzęt, jak i wielopoziomowe oprogramowanie nie pozostawiają cienia wątpliwości co do jakości użyteczności wykonanej pracy.

Uwagi krytyczne

Ciekawe wyniki, dotyczące wyznaczania dawek prezentowane są w skąpy sposób, jak np. na stronie 110. Komentarz objaśniający kontekst medyczny powinien być zasadniczym wynikiem końcowym pracy. Rezultaty pracy należałoby poddać wnikliwej ocenie

(o charakterze konkursowym) zespołu ekspertów, eksponując również realne trudności aplikacyjne.

W pracy przetestowano wiele rozwiązań wskazując eksperymentalnie na te, które dają ciekawe wyniki w kontekście nowego pacjenta. W pracach technicznych natomiast mile widziane jest rozumowanie aksjomatyczno-dedukcyjne, które prowadzi do syntezy rozwiązania na podstawie analizy wpływu stanu obiektu i zmiennych wejściowych.

Na stronie 129 nazbyt lakonicznie (5 linii tekstu) podjęty jest temat wpływu innych zmiennych w szerszym kontekście, co może oczywiście być przedmiotem dalszych badań. Nie ma w pracy odniesienia do nefarmakologicznych metod neurostymulacji, takich jak metrorrytmiczne pobudzenia audytoryjne. Wpływ takiego rodzaju stymulacji jest obserwowalny. Tego rodzaju oddziaływanie może prowadzić do istotnych zmian dawkowania leku.

Autor ostatecznie uważa, że hipoteza została zaakceptowana, podczas gdy co do zasady nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy.

Przedstawione uwagi nie wpływają na ogólną, bardzo pozytywną ocenę pracy i mają charakter polemiczny, z natury subiektywny.

Podsumowanie

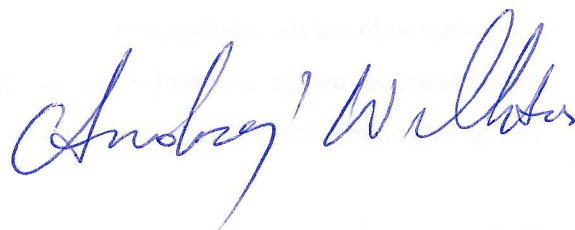
Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska eksponuje oryginalny wkład Autora w rozwój informatyki sensu largo. Zakres pracy jest przez to nadzwyczajny, że do osiągnięcia celu tytułowego niezbędne było wykonanie skomplikowanych i oryginalnych prac o charakterze badawczo-wdrożeniowym. Reprezentowane przez Kandydata realistyczne podejście do rzetelnej akwizycji danych biomedycznych w realiach funkcjonowania osób dotkniętych chorobą, w szczególności neurodegeneracyjną, jest w kontekście współczesnej tendencji do binarnej interpretacji rzeczywistości nadzwyczaj wartościowe. W ocenie opiniodawcy o sporym doświadczeniu w zakresie realizacji dużych prac badawczo-wdrożeniowych Doktorant zasługuje na szczególne wyróżnienie.

Stwierdzam, że przedłożona do oceny praca Pana mgr inż. Tomasza Gutowskiego opisuje oryginalne rezultaty samodzielnej pracy naukowej, skrupulatnie dokumentuje rozwiązanie problemu badawczego, a także ewidentnie eksponuje wiedzę Kandydata, w szczególności w zakresie aparatury i informatyki medycznej, stanowiąc istotny wkład w postęp wiedzy. Wyniki badań są należycie udokumentowane, a forma opracowania konweniuje z powagą tego typu dokumentów. Rozprawa doktorska spełnia tym samym warunki określone w stosowanych aktach prawnych

Wniosek końcowy

Reasumując uważam, że Pan mgr inż. Tomasz Gutowski udowodnił, że jest dobrze przygotowany merytorycznie w zakresie obowiązującym kandydata do stopnia doktora nauk technicznych i wykazał się znakomitym opanowaniem warsztatu badań naukowych. Wiedza i umiejętności Pana mgra inż. Tomasza Gutowskiego są, moim zdaniem, znacząco powyżej poziomu niezbędnego do uzyskania stopnia naukowego. Przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki stawiane pracom doktorskim i wnoszę o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

Na podstawie bardzo wysokiej oceny dysertacji, dokumentującej autorskie badania i prace rozwojowe koncepcji do postaci działającego systemu biomedycznego wnoszę o jej wyróżnienie.

A handwritten signature in blue ink, reading "Andrzej Wilk". The signature is written in a cursive, flowing style.