Łódź, dn. 9 sierpnia 2017 r.

dr hab. inż. **Anna Fabijańska**, prof. PŁ
Instytut Informatyki Stosowanej
Wydział Elektrotechniki, Elektroniki,
Informatyki i Automatyki
Politechniki Łódzkiej
Ul. Stefanowskiego 18/22
90-924 Łódź

WPŁYNĘŁO
dn. 18.08.2017

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej **mgr inż. Żanety Sylwii Świderskiej-Chadaj** na temat:
Metody analizy kontekstowej wirtualnych preparatów mikroskopowych do wspomagania diagnostyki patomorfologicznej

1. Podstawa sporządzenia recenzji

Podstawę wykonania niniejszej recenzji stanowiło pismo Pana prof. dr hab. inż. Lecha Grzesiaka Dziekana Wydziału Elektrycznego Politechniki Warszawskiej z dn. 21 czerwca 2017 r., informujące o powołaniu mnie przez Radę Wydziału Elektrycznego PW na recenzenta rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Żanety Świderskiej-Chadaj. Recenzja została wykonana na podstawie przedłożonego tekstu rozprawy.

2. Zakres tematyczny rozprawy

W ogólnym ujęciu, tematyka rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Żanety Świderskiej-Chadaj dotyczy opracowania metod **komputerowego wspomagania medycznej diagnostyki obrazowej** (CAD). Jest to istotny i współcześnie bardzo intensywnie rozwijający się obszar nauki, obejmujący szeroko pojęte techniki komputerowe i informacyjne wspomagające lekarzy w zakresie analizy i oceny zmian patologicznych widocznych w obrazach klinicznych. Pomimo rosnącej dostępności urządzeń obrazowania medycznego oraz jakości pozyskiwanych obrazów, z uwagi na brak odpowiednich narzędzi, analiza zmian patologicznych w dalszym ciągu często wykonywana jest w sposób jakościowy. Oceny ilościowe z kolei często bazują na pomiarach manualnych, które obarczone są błędami ludzkimi, wynikającymi m.in. z subiektywnych odczuć operatora. Z tego też powodu, opracowanie metod komputerowych, które zautomatyzują i zobiektywizują ocenę zmian chorobowych na podstawie ich obrazów jest współcześnie istotnym i nie w pełni rozwiązanym problemem. Jednakże, z uwagi na różnorodność problemów diagnostycznych, niemożliwe jest opracowanie uniwersalnych rozwiązań CAD. W swojej rozprawie doktorskiej Pani mgr inż. Żaneta Świderska-Chadaj skoncentrowała uwagę na **mikroskopowej diagnostyce patomorfologicznej**, proponując autorskie **metody przetwarzania i analizy kontekstowej obrazów** automatyzujące proces diagnostyczny wirtualnych preparatów mikroskopowych (tj. zeskanowanych z dużym powiększeniem szkiełek mikroskopowych z preparatami histopatologicznymi lub uzyskanych bezpośrednio z mikroskopu w bardzo dużej rozdzielczości) przedstawiających wybrane rodzaje guzów mózgów oraz fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień w pierwszym trymestrze ciąży.

W przypadku analizy wirtualnych preparatów mikroskopowych guzów mózgu automatyzację należy rozumieć jako automatyczne znajdowanie pól hot-spot (czyli istotnych

A. Fab

podobszarów preparatów, które należy poddać analizie) oraz wyznaczanie indeksu poliferacji (czyli stosunku aktywnych komórek nowotworowych do wszystkich komórek w analizowanym obszarze). Z kolei **w przypadku wirtualnych preparatów przedstawiających fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień,** za cel Doktorantka postawiła sobie automatyczne wydzielenie obszarów kosmków oraz wyznaczenie stopnia ich ukrwienia i obrzęku.

Zgodnie z przeglądem literatury zawartym z recenzowanej rozprawie, żaden z powyższych procesów diagnostycznych nie został jeszcze w pełni zautomatyzowany, dlatego tematykę rozprawy uważam za **aktualną i istotną**. Rozważane problemy mają duże znaczenie praktyczne, gdyż dają szansę na przyspieszenie i obiektywizację części procedur wykonywanych dotychczas manualnie przez lekarza. Na uwagę zasługuje także interdyscyplinarny charakter przeprowadzonych badań. Opracowane przez Doktorantkę metody przekładają wiedzę ekspercką wykorzystywaną przez patomorfologów w procesie diagnostycznym na dedykowane algorytmy przetwarzania i analizy obrazów, z tego też powodu w mojej ocenie recenzowana rozprawa doktorska **mieści się w dyscyplinie naukowej informatyka**.

3. Układ rozprawy i zawartość poszczególnych rozdziałów

Recenzowana rozprawa napisana została w języku polskim i obejmuje 149 stron maszynopisu podzielonego na dziewięć rozdziałów oraz bibliografię. Do pracy dołączony jest również wykaz wykorzystanych oznaczeń i terminów. Rozdziały 1-4 stanowią obszerne wprowadzenie do zagadnień rozważanych w rozprawie. Przedstawiana w nich treść wskazuje, że Autorka posiada ogólną wiedzę teoretyczną, która dotyczy recenzowanej rozprawy. Oryginalne rozwiązania problemu badawczego oraz ich wyniki przedstawione zostały w Rozdziałach 5-8, które stanowią zasadniczą część rozprawy. Szczegółowa zawartość poszczególnych rozdziałów kształtuje się następująco:

Rozdział 1 stanowi wstęp do zagadnień dotyczących analizy obrazowej wirtualnych preparatów mikroskopowych (WSI). W pierwszej kolejności wyjaśnia pojęcie wirtualnego preparatu oraz dokonuje ogólnej charakterystyki obrazów stanowiących materiał badawczy wykorzystany w rozprawie. Następnie, przybliża zasadnicze cele analizy kontekstowej rozważanych w pracy grup WSI, nakreślając równocześnie towarzyszące jej problemy, wynikające m.in. ze zmienności struktur biologicznych, czy niejednorodnego wpływu sposobu barwienia oraz bardzo duże rozdzielczości, sięgające 140000×80000 pikseli. W rozdziale dokonano także przeglądu wybranych prac składających się na aktualny stanu wiedzy z zakresu wspomagania diagnostyki patomorfologicznej, w szczególności analizy obrazowej wirtualnych preparatów o charakterze zgodnym bądź zbliżonym do tych, rozważanych w pracy. Rozdział kończy sformułowanie problemu badawczego (cyt.: *„opracowanie komputerowych metod wspomagania diagnostyki patomorfologicznej preparatów przedstawiających guzy mózgu oraz fragmenty łożysk pochodzące z samoistnych poronień"*) oraz definicja tezy rozprawy brzmiącej: *„**Dedykowane algorytmy przetwarzania obrazów w połączeniu ze strategią obliczeń równoległych pozwalają na opracowanie efektywnych systemów analizy kontekstowej wirtualnych preparatów mikroskopowych wspomagających diagnostykę histopatologiczną**"*.

Rozdział 2 przybliża zagadnienia dotyczące metod diagnostyki histopatologicznej rozważanych w pracy grup wirtualnych preparatów. W pierwszej kolejności opisany został proces przygotowania preparatów wirtualnych. Następnie omówione zostały procedury oceny histopatologicznej preparatów nowotworów mózgu oraz preparatów łożysk pochodzących z samoistnych poronień w pierwszym trymestrze ciąży. Dla obu rozważanych grup WSI opis ww. procedur poprzedzono informacjami stanowiącymi tło medyczne dla rozważanych stanów patologicznych.

A. Fo

W **Rozdziale 3** przedstawiono informacje teoretyczne dotyczące metod reprezentacji, przetwarzania i analizy obrazów cyfrowych, które zostały wykorzystane przed Doktorantkę do opracowania Jej autorskich rozwiązań. W szczególności, rozdział omawia: sposoby reprezentacji barw obrazów cyfrowych, operacje morfologiczne oraz metodę CORF służącą do krawędziowania obrazu. Ponadto, rozdział przybliża typowe cechy teksturalne obrazu, oraz porusza problem klasyfikacji z wykorzystaniem metody wektorów nośnych SVM.

Rozdział 4 jest ostatnim rozdziałem teoretycznym i poświęcony jest problemom towarzyszącym przetwarzaniu wirtualnych preparatów mikroskopowych. W pierwszej kolejności przybliża proces akwizycji wirtualnych preparatów. Omawia także sposoby i formaty ich zapisu, wskazując jednocześnie na ich różnorodność oraz brak obowiązujących w tym zakresie standardów. Dalsza część rozdziału poświęcona jest wyjaśnieniu przebiegu procesu diagnostycznego w przypadku obydwu rozważanych w rozprawie grup wirtualnych preparatów mikroskopowych (tj. przedstawiających: wybrane rodzaje guzów mózgu oraz fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień) oraz omówieniu problemów towarzyszących ich ocenie. Rozdział kończy się rozważaniami nt. możliwości przetwarzania obrazów WSI w środowisku Matlab z wykorzystaniem obliczeń równoległych.

Rozdział 5 rozpoczyna zasadniczą część rozprawy, poświęconą autorskim rozwiązaniom zaproponowanym przez Panią mgr inż. Żanetę Świderską-Chadaj. W szczególności, stanowi opis opracowanej przez Doktorantkę metody automatycznej detekcji pól hot-spot w preparatach nowotworów mózgu (oponiaki i skąpodrzewiaki). Początek rozdziału stanowi opis problemów towarzyszących automatycznej analizie WSI guzów mózgu (nierównomierne barwienie, duża rozdzielczość i rozmiar obrazów, obecność artefaktów takich jak zgięcia i przebarwienia). W kolejnych podrozdziałach opisane zostały istotne kroki autorskiej metody, takie jak przetwarzanie wstępne (tj. tworzenie mapy preparatu oraz wykrywanie i usuwanie artefaktów, takich jak wylewy krwi oraz zgięcia preparatu), wyznaczanie komórek immunopozytywnych i ich zliczanie, wykrywanie pól hot-spot oraz ich wybór z zastosowaniem funkcji kary, zapewniającej różnorodną lokalizację przestrzenną. Rozdział kończy się propozycją miary, pozwalającej na ocenę zgodności lokalizacji obszarów hot-spot pomiędzy wyborem automatycznym a wykonanym manualnie, przez eksperta patomorfologa.

W **Rozdziale 6** omówione zostały opracowane przez Doktorantkę metody automatycznej analizy obszarów zainteresowania w preparatach przedstawiających fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień w pierwszym trymestrze ciąży. Kolejne podrozdziały opisują dedykowane metody przetwarzania wstępnego (tworzenie mapy preparatu oraz wykrywanie i usuwanie kolagenu oraz wylewów krwi), detekcji istotnych struktur widocznych w obrazie (takich jak: trofoblast, mezenchyma i ostatecznie kosmki), wykrywania naczyń krwionośnych i szacowania stopnia ukrwienia oraz obrzęku kosmków. Analogicznie jak poprzedni, rozdział kończy się definicją miary pozwalającej na oszacowanie dokładności opracowanych algorytmów.

Rozdział 7 poświęcony jest zagadnieniu obliczeń równoległych w kontekście rozważanych w pracy problemów, w szczególności bardzo dużych rozmiarów poddawanych analizie wirtualnych preparatów mikroskopowych i wynikającego z nich długiego czasu obliczeń. Rozdział rozpoczyna się krótkim wprowadzeniem do zrównoleglania obliczeń z wykorzystaniem zarówno CPU, jak i GPU. Zasadniczą część rozdziału stanowi jednak opis zaproponowanych przez Doktorantkę schematów obliczeń w Jej autorskich metodach przetwarzania preparatów mikroskopowych guzów mózgów oraz fragmentów łożysk.

Bardzo obszerna weryfikacja i analiza dokładności działania zaproponowanych w rozprawie metod komputerowego wspomagania diagnostyki obrazowej rozważanej grupy preparatów mikroskopowych zawarta została w **Rozdziale 8**, który stanowi ostatni rozdział merytoryczny. W szczególności, przedstawia on podsumowanie szeregu eksperymentów na rzeczywistych danych

A. Fal

klinicznych, porównujących wyniki uzyskane w sposób automatyczny w drodze zastosowania autorskich metod z wynikami dostarczonymi przez ekspertów patomorfologów. Część eksperymentalna zawiera również analizę czasu działania opracowanych metod, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zastosowania autorskich schematów zrównoleglania obliczeń. Dyskusja uzyskanych wyników zawarta w tym rozdziale ma na celu udowodnienie tezy postawionej na początku pacy.

Pracę zamyka podsumowanie zawarte w **Rozdziale 9**, po którym następuje bibliografia, uwzględniającą 140 pozycji literaturowych (w tym dziewięć pozycji, w których Pani mgr inż. Żaneta Świderska-Chadaj jest pierwszym autorem).

4. Oryginalny wkład Doktorantki

Do oryginalnych osiągnieć Pani mgr inż. Żanety Świderskiej-Chadaj przedstawionych w recenzowanej rozprawie doktorskiej zaliczam:

A. Opracowanie metody automatycznego znajdowania pól hot-spot w wirtualnych preparatach mikroskopowych przedstawiających guzy mózgu (oponiaki i skąpodrzewiaki).

Osiągnięcie ww. celu wymagało od Doktorantki rozwiązania szeregu mniejszych problemów. Pierwszym krokiem było **opracowanie algorytmów przetwarzania wstępnego**, usuwających z preparatu artefakty (takie, jak wylewy krwi, zgięcia preparatu oraz podbarwione ściany naczyń krwionośnych), które mogłyby zostać błędnie potraktowane jako komórki nowotworowe i tym samym zakłócić poprawne działanie procedur wykrywania pól hot-spot. Doktorantka zauważyła, że opis teksturalny tkanki nowotworowej i wspomnianych artefaktów różnią się. Rozważając różne rodzaje cech teksturalnych (w tym cechy statystyczne, Unsera i LBP) w różnych przestrzeniach barw (RGB, CMYK) oraz kombinacjach ich składowych (C z przestrzeni CMYK oraz u z przestrzeni Luv) możliwe okazało się **rozróżnienie wylewów krwi oraz zgięć preparatu** w drodze klasyfikacji SVM. Z kolei połączenie metody detekcji krawędzi CORF z analizą tekstualną LBP pozwoliło dodatkowo na **wykrycie podbarwionych ścian naczyń krwionośnych**. Wszystkie powyższe operacje przeprowadzane są wyłącznie w obszarze preparatu zawierającym tkankę mózgową. Takie podejście pozwala ograniczyć obszar analizy i tym samym ją przyspieszyć. Obszar preparatu wolny od artefaktów jest następnie analizowany pod kątem znalezienia pól hot-spot. Są to podobszary preparatu, charakteryzujące się wysokim indeksem poliferacji, tj. stosunkiem aktywnych komórek nowotworowych, do wszystkich komórek nowotworowych widocznych w polu widzenia. Przy ocenie preparatów, wynikowy indeks poliferacji jest średnią uzyskaną dla określonej liczby hot-spotów o zróżnicowanej lokalizacji. Doktorantka zaproponowała, aby **wyszukiwać pola hot-spot** w drodze okienkowego zliczania komórek immunopozytywnych w oknie odpowiadającym pojedynczemu polu widzenia oraz znajdowania podobszarów preparatu, w których liczba komórek immunopozytywnych jest największa. W celu **identyfikacji komórek immunopozytywnych zaproponowała też dwa algorytmy**: (i) poprzez progowanie globalne obrazu wartością średnią, po którym następuje progowanie metodą Otsu oraz (ii) przez metodę rozszerzonych ekstremów lokalnych w przestrzeni Luv. Aby zapewnić różnorodne lokalizacje pól hot-spot wybranych do analizy, Doktorantka **rozwinęła również funkcję kary.** Kara zmniejsza wartość poliferacji w aktualnie analizowanym obszarze obrazu odwrotnie proporcjonuje do odległości od ostatnio wybranego pola hot-spot, pozwalając wpływać na rozproszenie pól.

A. Fab.

B. Opracowanie metod automatycznej oceny stopnia ukrwienia i obrzęku kosmków w wirtualnych preparatach przedstawiających fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień w pierwszym trymestrze ciąży.

Również i w tym przypadku, realizacja ww. celu wymagała od Doktorantki rozwiązania szeregu problemów pośrednich. W pierwszej kolejności opracowała bazującą na normalizacji barw w przestrzeni Lab **metodę przetwarzania wstępnego,** mającą na celu zniwelowanie wpływu niejednorodności barwienia rozważanych preparatów fragmentów łożysk. W kolejnym kroku, w drodze binaryzacji obrazu i występującej po niej sekwencji operacji morfologicznych **uzyskała mapę preparatu**, zawężającą obszar obrazu wyłącznie do obszaru zawierającego tkankę. Doktorantka zaproponowała również **rozwiązania**, które w drodze następujących po sobie serii progowań oraz operacji morfologicznych i logicznych w obszarze mapy **znajdują obszary odpowiadające poszczególnym strukturom łożyska**, tj.: kolagenowi oraz wylewom krwi, trofoblastowi i mezenchymie. Efektem tych działań jest **uzyskanie mapy obszarów odpowiadających kosmkom**. Doktorantka zaproponowała również, aby w celu oceny stopnia ukrwienia kosmków, wykryć znajdujące się w ich obszarze naczynia krwionośne. Etap ten podzieliła na dwa podetapy – **wykrywanie naczyń wypełnionych krwią** oraz **wykrywanie pustych naczyń**. Pierwsze z nich znajdowane są w oparciu o obraz binarny będący wynikiem progowania składowej M z przestrzeni barw CMYK. Po serii operacji morfologicznych naczynia wypełnione krwią znajdowane są w obszarze mapy kosmków na podstawie kryterium rozmiaru. Z kolei puste naczynia krwionośne Doktorantka wykryła operując na obrazie w skali szarości w drodze wykrywania ścian naczyń. Dla potrzeb analizy ilościowej preparatów łożysk Doktorantka **zaproponowała również metodę pozwalającą na oszacowanie stopnia obrzęku kosmków** w drodze analizy i progowania jasności obrazu oraz oceny procentowego pokrycia powierzchni kosmka pikselami o określonych wartościach jasności.

C. Opracowanie schematów realizacji ww. metod pozwalających na ich zrównoleglenie z wykorzystaniem CPU oraz GPU.

Rozważane w rozprawie wirtualne preparaty mikroskopowe charakteryzują się bardzo dużą rozdzielczością i w konsekwencji czas ich przetwarzania jest bardzo długi. Mając na uwadze te ograniczenia, Doktorantka zaproponowała schematy działania, pozwalające na zrównoleglenie części operacji w zaproponowanych przez siebie metodach kontekstowej analizy wirtualnych preparatów mikroskopowych. Wymagało to w pierwszej kolejności oddzielenia operacji, które muszą być wykonywane sekwencyjnie od operacji, które można zrównoleglić, a następnie odpowiedniego przeorganizowania kodów źródłowych programów.

Dla potrzeb analizy wirtualnych preparatów mózgu **Doktorantka zaproponowała pięć schematów** ewoluujących od równoległego przetwarzania pasów preparatów o określonej szerokości przez rdzenie CPU do połączenia zrównoleglania przetwarzania obszarów odpowiadających polu widzenia na CPU z wykonaniem części operacji w sposób równoległy przez GPU. W szczególności, na GPU przeniesione zostały operacje związane z wyznaczaniem cech teksturalnych poszczególnych składowych barw oraz klasyfikacją SVM.

Dla potrzeb analizy wirtualnych preparatów fragmentów łożysk Doktorantka **zaproponowała schemat zrównoleglający procesy detekcji i oceny kosmków**. Zadania te wykonane są równolegle dla nachodzących na siebie okien obrazu, a wyniki uzyskane dla każdego z tych okien są następnie agregowane w wynik końcowy dla danego preparatu.

D. Eksperymentalna weryfikacja opracowanych algorytmów.

Doktorantka dokonała bardzo obszernej weryfikacji eksperymentalnej opracowanych przez siebie algorytmów, uwzględniając różne aspekty ich działania.

A. Fab.

Weryfikacja poprawności działania metod dedykowanych do oceny preparatów przedstawiających guzy mózgu przebiegała kilkustopniowo. W pierwszej kolejności, w oparciu o 15 preparatów, Autorka porównała ilościowo wyniki detekcji zgięć preparatów z wynikami ręcznej segmentacji wykonanej przez eksperta. Oceny poprawności wylewów krwi i podbarwionych naczyń dokonano jedynie wizualnie, m.in. z uwagi na małe powierzchnie tych artefaktów. W kolejnym kroku dokonano oceny zgodności wyboru pól hot-spot przez algorytm i eksperta w oparciu o zdefiniowaną wcześniej miarę LCM. Na tym etapie w porównaniu uwzględniono wyniki dwóch ekspertów. Przy okazji zbadano również wpływ barwienia na ocenę automatyczną i eksperta. W ostatnim etapie dokonano statystycznego porównania wyników działania algorytmu detekcji pól hot-spot z wynikami 2 ekspertów poprzez wyznaczenie indeksu poliferacji na bazie 104 oponiaków o zróżnicowanym stopniu agresywności. Przeprowadzono również dodatkowe badania wykazujące, że metoda wyznaczania indeksu poliferacji może zostać zastosowana do oceny reemisji nowotworu oraz ustalenia czasu, który upłynął do nawrotu.

Oceny dokładności działania metod dedykowanych dla preparatów łożysk dokonano z wykorzystaniem 20 fragmentów obrazów zawierających kosmki. Ilościowo oceniono algorytm detekcji kosmków i mezenchymy w wyniku porównania z ręczną segmentacją wykonaną przez eksperta. Poprawność segmentacji trofoblastu, jako mniej kluczową oceniono jedynie wizualnie. W kolejnym kroku dokonano oceny poprawności wyznaczenia stopnia ukrwienia i obrzęku w drodze porównania z wynikami dostarczonymi przez eksperta.

Doktorantka przedstawiła i przeanalizowała również wyniki zastosowania autorskich schematów zrównoleglania obliczeń. W obu rozważanych problemach pozwoliły one w istotnym stopniu skrócić czas działania opracowanych algorytmów (z ok. 650 sek. do ok. 100 sek. w przypadku preparatów guzów mózgu oraz z ok. 4000 sek. do ok. 1500 sek. w przypadku preparatów fragmentów łożysk).

Z jednej strony można odnieść wrażenie, że część eksperymentalna rozprawy jest zbyt obszerna. Z drugiej jednak strony, mając na uwadze, że ocena dokładności wyników w przypadku danych medycznych z uwagi na częsty brak jednoznacznych wyników wzorcowych jest bardzo trudna, **analizę przedstawioną w rozprawie należy uznać za rzetelną i dającą uczciwy pogląd na rzeczywiste działanie opracowanych algorytmów**.

Wyniki ww. eksperymentów wykazały w większości stabilne działanie autorskich algorytmów oraz ich dużą zgodność z oceną ekspertów, a rezultaty dostarczane są w rozsądnym czasie. To w mojej ocenie **udowadnia tezę rozprawy**.

5. Uwagi o charakterze krytycznym i polemicznym

W tak obszernym opracowaniu naukowym, jak rozprawa doktorska, trudne jest uniknięcie pewnych nieścisłości, niedopowiedzeń oraz kwestii dyskusyjnych. Zagadnienia, które w recenzowanej rozprawie budzą moje zastrzeżenia lub wątpliwości przedstawiam poniżej. Większość z tych uwag ma charakter polemiczny i stanowi podstawę do dyskusji podczas publicznej obrony rozprawy.

A. Tło medyczne przedstawione w Rozdziale 2 (tj. rola i powstawanie łożyska, patologie łożyska, stopnie złośliwości guzów mózgu, rodzaje guzów mózgu i statystyki ich występowania, proces przygotowywania preparatów histopatologicznych oraz ich barwienia) wydaje mi się zbyt obszerne i zbyt szczegółowe, biorąc pod uwagę techniczny charakter recenzowanej rozprawy. Część tą można by w mojej ocenie skrócić, bez istotnego wpływu na naukową wartości pracy, pozostawiając głównie informacje dotyczące procedur oceny histopatologicznej preparatów, które Autorka zdecydowała się zautomatyzować. Z drugiej strony brakuje np. informacji, czym w obrazie objawiają się różnice w ukrwieniu oraz stopniu obrzęku kosmków.

A Fn

B. Część informacji będących tłem medycznym dla rozważanych problemów jest (niepotrzebnie) powielana w kilku miejscach pracy. Przykładowo, Rozdział 4 powiela część informacji z rozdziałów wcześniejszych (np. Rozdziału 2) dotyczących procedur oceny obu rozważanych w rozprawie rodzajów preparatów. Informacje te pojawiają się ponownie (już osobno) w Rozdziałach 5 i 6 poświęconych opisowi autorskich metod dedykowanych każdemu z rodzajów preparatów.

C. W Rozdziale 3.3 (str. 26) można odnieść wrażenie, że Autorka kwalifikuje rozrost obszaru jako metodę morfologiczną, z czym się nie zgadam. Rozrost obszaru jest metodą segmentacji obrazu i nie jest zaliczany do operacji morfologicznych. Podejrzewam, że z uwagi na wykorzystanie rozrostu obszaru do zalewania otworów, został on pomylony z operacją wypełniania otworów wykorzystującą serię operacji morfologicznych (dylacja, dopełnienie, iloczyn zbiorów)[1]. Ponadto, Rozdział 3.3 wydaje mi się zbyt obszerny, gdyż przytacza elementarzowe informacje z zakresu operacji morfologicznych.

D. W Rozdziale 3.7 (str. 35) Autorka kwalifikuje metodę wektorów nośnych (SVM) jako sieć neuronową, z czym również się nie zgadzam. Podejście SVM przypomina w pewnym stopniu sieci neuronowe (architektura SVM jest taka, jak architektura 2-warstwowego perceptronu), ale z uwagi na istotne różnice w literaturze przedmiotu (zupełnie inna metoda uczenia, wynikowa liczba węzłów będąca wynikiem optymalizacji, etc.) SVM nie jest zaliczane do rodziny sztucznych sieci neuronowych[2]. Z tego też powodu stwierdzenie, że autorskie rozwiązania wykorzystują „metody sztucznej inteligencji" uważam za trochę na wyrost.

E. Przy wyznaczaniu obszarów wylewów krwi (Rozdz. 5.2) Autorka korzysta z 25 cech teksturalnych wybranych spośród 64 cech wyznaczonych dla różnych składowych różnych przestrzeni barw. Nie jestem do końca przekonana, że wszystkie 25 cech jest niezbędnych do prawidłowej lokalizacji obszarów zainteresowania, w rozprawie zabrakło bowiem informacji, czy i jakie metody selekcji cech zastosowano podczas wyboru zestawu cech. Nie jest też jasne, jak przebiegał proces uczenia klasyfikatora SVM, w szczególności, w jaki sposób wskazano zbiór uczący. Podobne zarzuty można postawić w odniesieniu do metody wyznaczania obszarów zgięć preparatów, gdzie klasyfikacja przebiega w oparciu o 20 cech.

F. Zgodnie ze wzorem (2.1) indeks poliferacji jest stosunkiem komórek nowotworowych będących w fazie podziału do wszystkich komórek nowotworowych. Nie jest jednak dla mnie jasne, w jaki sposób zaproponowane w rozprawie metody dokonują rozróżnienia pomiędzy tymi rodzajami komórek.

G. Na schemacie blokowym algorytmu na Rysunku 5.15 błędnie zastosowano skrzynki instrukcyjne dla oznaczenia początku i końca algorytmu.

H. Równanie (5.5) definiujące miarę zgodności lokalizacji LCM obszarów hot-spot nie jest dla mnie jasne. W szczególności, co oznacza *sigm*, do czego odnoszą się współrzędne (x_i,y_i) (x_j, y_j) oraz jak wzór (5.5) wiąże pola hot spot wybrane ręcznie i automatycznie? Nie jest również jasne uzasadnienie wprowadzenia takiej, a nie innej miary oraz możliwy zakres wartości przyjmowanych przez LCM i sposób ich interpretacji.

I. Nie jest jasne, co w Równaniach (6.7)-(6.9) oznaczają indeksy górne i dolne przy symbolu sigmy.

J. Równania (6.12) oraz (6.16) są takie same, ale w sumie nie mówią, jak tworzony jest obraz w skali szarości, czy jest to zwykłe uśrednienie kanałów, czy inna metoda. Podobną uwagę można odnieść do Równania (6.21).

---

[1] Gonzalez R.C., Woods R.E.: *Digital Image Processing, 3rd Edition*, 2008

[2] Theodoridis S., Koutroumbas K.: *Pattern Recognition*, 4th Edition, 2009
Lampropoulos A. S., Tsihrintzis G. A.: *Machine Learning Paradigms Applications in Recommender Systems*, 2015
Bishop C.: *Pattern Recognition and Machine Learning*, 2006

AF

K. Równania (6.13)–(6.24) opisujące kolejne etapy detekcji istotnych struktur w preparatach mikroskopowych łożysk bardziej utrudniają, niż pomagają w zrozumieniu kolejnych kroków działania algorytmów. Autorka stosuje tutaj bardzo niestandardową notację matematyczną, nie wyjaśniając jednoznacznie znaczenia wszystkich symboli. Przykładowo: w Równaniach (6.10) oraz (6.11) dla tych samych symboli raz stosowana jest czcionka pogrubiona, raz normalna. W Równaniu (6.13) symbol $T_{[0,130]}$ zdefiniowany jest jako progowanie z parametrami [0, 130], nie jest jednak jasne, czy po binaryzacji piksele z podanego zakresu otrzymują wartość 0, czy 1. W Równaniu (6.17) pojawia się oznaczenie $T_{[215,\infty]}$, które sugeruje nieskończenie wielki próg, co w przypadku dyskretnych wartości pikseli nie jest możliwe. W Równaniu (6.23) symbol T występuje tylko z jedną wartością progową. Nie jest jasne, czym jest kryterium jednorodności $H(R_i)$ w Równaniu (6.19). Podobną uwagę można odnieść do kryterium rozmiaru obszaru λ. Nie jest również jasne, czym jest „iloczyn tablicowy" wspomniany na stronie 72 i gdzie jest on we wzorze (6.17). Symbol * zdaje się oznaczać różne operacje. Na szczęście, w uzupełnieniu ww. równań w pracy zamieszczono również rysunki ilustrujące w sposób jednoznaczny opisane przez równania operacje i ich wyniki.

L. Nie jestem przekonana, że wszystkie operacje opisane ww. równaniami są niezbędne do osiągnięcia wyniku końcowego. Przykładowo w Równaniach (6.17), (6.19) oraz (6.22) uwzględniono operacje morfologiczne z elementem strukturalnym, będącym dyskiem o promieniu 1 piksela. Wydaje mi się, że w przypadku obrazów o rozdzielczościach wspominanych w pracy (140000×80000, 10200×4400) element strukturalny o takim rozmiarze ma znikomy wpływ na wynik. Swoją drogą, biorąc pod uwagę rastrową strukturę obrazów cyfrowych, jak w rozumieniu Autorki wygląda dysk o promieniu 1 piksela?

M. Mapa preparatu redukuje obszar przetwarzania. Ale samo tworzenie mapy – jak zauważa Doktorantka (str. 70) - jest czasochłonne. Czy sprawdzono zatem jaki jest zysk czasowy na etapie przetwarzania, biorąc pod uwagę czas potrzebny na utworzenie mapy?

N. Nie jest jasne, co Autorka rozumie poprzez stwierdzenie *„złożoność obliczeniowa równa liczbie pikseli obrazu"*. Złożoność obliczeniowa jest miarą efektywności algorytmów i określa jak zmieniają się zasoby potrzebne do wykonania algorytmu wraz ze wzrostem rozmiaru danych (notacja O(g(n)).

O. Ostatnim etapem wyznaczania obszaru mezenchymy (str. 77) jest „klasyfikacja w oparciu o analizę statystyczną". W pracy nie wspomniano jednak jaką metodę klasyfikacji zastosowano, oraz czy była to klasyfikacja nadzorowana, czy nienadzorowana.

P. Nie jest jasne, czym jest próg x<130 (str. 80).

Q. Metody kontekstowej analizy obrazów przedstawione w rozprawie silnie zależą od rozmiaru rozważanego otoczenia (przykładowo, przy tworzeniu map preparatów mózgu stosowane jest domknięcie dyskiem o promieniu 100 pikseli (px) oraz dysk o promieniu 5-8 px przy jej czyszczeniu, z kolei przy detekcji naczyń krwionośnych w kosmkach łożyska wykorzystywane są: dysk o promieniu 7 px, otwarcie z kryterium wielkości obszaru 70 px, dylatacja dyskiem o promieniu 12 px, usunięcie obszarów większych niż 18000 px). Tego typu operacje będą dawały różne wyniki w zależności od rozdzielczości obrazów. W pracy zabrakło jednak dyskusji, w jaki sposób dobierać powyższe parametry dla różnych rozdzielczości oraz wyjaśnienia jak rozdzielczość obrazu wpływa na działanie opracowanych algorytmów. Nie jest też do końca jasne, jakiej rozdzielczości były ostatecznie przetwarzane obrazy.

R. W większości opracowanych metod Autorka sprawnie manipuluje przestrzeniami barw i ich składowymi osiągając dobre wyniki końcowe. W pracy zabrakło jednak uzasadnienia (dowodu), że zastosowanie wybranych przez Autorkę przestrzeni barw i kombinacji ich składowych rzeczywiście dają najlepsze wyniki. Można by to osiągnąć np. w drodze porównania i dyskusji

wyników tych samych operacji uzyskanych dla innych rozważanych w pracy przestrzeni barw oraz ich składowych.

S. Bardziej naturalnym wydawałoby się zamieszczenie definicji miar stosowanych do oceny poprawności działania metod w Rozdziale 8, zamiast na końcu rozdziałów opisujących metody.

T. W części dotyczącej pomiaru czasu obliczeń zabrakło informacji, czy podczas zrównoleglania algorytmów wykorzystano jedną, czy dwie karty grafiki. W rozprawie nie przedstawiono analizy obciążenia pamięci GPU. Taka analiza byłaby interesująca, zwłaszcza, że Doktorantka dysponowała kartami o bardzo dobrych parametrach, niebędącymi w powszechnym użytku.

U. Eksperymenty i weryfikacja działania opracowanych w rozprawie metod przeprowadzone zostały na bardzo silnej obliczeniowo maszynie (Intel Xeon 2.6GHz, 16 rdzeni, 2 karty graficzne Tesla 2800 rdzeni i 12 GB pamięci każda oraz 256 GB pamięci RAM). Tego typu urządzenia nie stanowią standardowego wyposażenia szpitali. Jak zatem Autorka ocenia możliwość przeniesienia opracowanych metod na „zwykły" komputer PC?

V. Czasy działania opracowanych metod (niezależnie od zrównoleglenia) są stosunkowo długie. Ciekawym było by zatem ich porównanie nie tylko z jednowątkową implementacją, ale także czasem, jaki potrzebny jest ekspertowi do manualnej oceny preparatów.

6. Strona edytorska rozprawy

Rozprawa jest przygotowana starannie od strony edytorskiej. Autorka nie ustrzegła się jednak drobnych błędów literowych. Ilustracja graficzna jest obszerna i właściwie dobrana do treści, a jej jakość jest w większości odpowiednia. Wyjątek stanowią Rysunki 8.11, 8.15 oraz 8.19, które są bardzo mało czytelne. Ponadto, w podpisie Rysunku 5.16 pojawiają się niezdefiniowane symbole.

7. Podsumowanie

Pomimo uwag krytycznych uważam, że rozprawa doktorska Pani mgr inż. Żanety Świderskiej-Chadaj **stanowi interesujący wkład** w rozwój metod wspomagania mikroskopowej diagnostyki patomorfologicznej oraz potwierdza **umiejętność samodzielnego prowadzenia przez Autorkę pracy naukowej**. Zaproponowane w rozprawie metody automatycznej oceny wirtualnych preparatów przedstawiających guzy mózgu oraz fragmenty łożysk pochodzących z samoistnych poronień w pierwszym trymestrze ciąży **stanowią oryginalne rozwiązania** zdefiniowanego na wstępie rozprawy **problemu naukowego o istotnym znaczeniu praktycznym**. Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na rzeczywistych danych klinicznych w porównaniu z oceną ekspertów Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie są przekonywujące i wskazują na poprawność opracowanych metod oraz na ich rzeczywistą przydatność. Zakres tematyczny rozprawy kwalifikuje ją do **dyscypliny naukowej informatyka**. W dorobku publikacyjnym Doktorantki znajduje się 12 współautorskich prac indeksowanych w bazie Web of Science, w tym pięć artykułów w czasopismach posiadających wskaźnik IF, co uważam za bardzo dobry wynik.

W związku z powyższym, w mojej ocenie **recenzowana rozprawa spełnia warunki** określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z dnia 20 czerwca 2016r., poz. 882) w odniesieniu do dyscypliny informatyka. Wnoszę zatem o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr inż. Żanety Świderskiej-Chadaj do publicznej obrony.

Anna Fabijańska