

Łódź, 18 czerwca 2021 r.

prof. dr hab. inż. Michał Strzelecki
Instytut Elektroniki Politechniki Łódzkiej
ul. Wólczańska 211/215
90-924 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Marka Wodzińskiego „**Medical image registration methods focused on the problem of missing data**” („**Metody dopasowania obrazów medycznych ukierunkowane na problem brakujących danych**”)
promotor rozprawy: dr hab. inż. Andrzej Skalski, prof. uczelni

Podstawą niniejszej recenzji jest pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna w AGH, prof. dr. hab. inż. Piotra Augustyniaka z dnia 19.04.2021 r. informujące o powołaniu mnie przez Radę Dyscypliny IB na recenzenta w postępowaniu doktorskim mgr. inż. Marka Wodzińskiego prowadzonym w dyscyplinie inżynieria biomedyczna.

Recenzowana rozprawa dotycząca opracowywania metod dopasowania (rejestracji) obrazów wpisuje się w dynamicznie rozwijającą się część dyscypliny inżynieria biomedyczna obejmującą przetwarzanie i analizę obrazów biomedycznych. Dopasowanie obrazów odgrywa istotną rolę w automatycznych systemach wspomagających lekarzy w procesach diagnozowania, planowania terapii lub monitorowania jej skutków oraz planowania zabiegów operacyjnych. Dzięki właściwie przeprowadzonej rejestracji można m.in. kompensować ruch pacjenta (lub jego wewnętrznych organów) odwzorowany w zarejestrowanej sekwencji obrazów (np. podczas długotrwałych badań metodą tomografii RM lub obrazowania wykonywanego podczas operacji). Potrzeba rejestracji zachodzi także wówczas, kiedy istotna jest analiza obrazów uzyskanych za pomocą różnych modalności (np. RM i PET), gdzie uzyskane obrazy zwykle charakteryzują się różnymi parametrami (rozdzielczość, grubość przekroju, pole obrazowania). Poprawnie przeprowadzona rejestracja jest także często pierwszym etapem przetwarzania sekwencji obrazów, jej skuteczność ma wpływ na jakość analiz prowadzonych w kolejnych krokach. Z tych powodów uważam, że tematyka rozprawy jest istotna i aktualna. Doktorant postanowił zmierzyć się z jednym z ważniejszych i trudniejszych problemów występujących przy rejestracji obrazów związanym z niepełnymi lub brakującymi fragmentami uwidocznionymi w obrazach źródłowym lub docelowym. Problem ten może mieć różne przyczyny w zależności od klasy analizowanych obrazów, za każdym razem wymaga zwykle indywidualnego podejścia i tworzenia

specyficznych metod uwzględniających właściwości tych obrazów oraz rodzaj brakujących danych. Z przyjemnością stwierdzam, że Doktorant bardzo dobrze poradził sobie z tym ambitnym zagadnieniem opracowując szereg oryginalnych i skutecznych metod dopasowywania dla trzech rozważanych rodzajów obrazów.

W rozprawie sformułowano następującą tezę:

Algorytmy rejestracji obrazów uwzględniające problemy brakujących danych mogą znacząco poprawić jakość dopasowania.

Teza główna jest moim zdaniem zbyt ogólna i w pewnym sensie zawsze prawdziwa. Generalnie metody uwzględniające dodatkową cechę problemu dopasowania obrazów (wynikającą w tym przypadku z niepełnych danych) będą skuteczniejsze od ogólnych metod rejestracji. Teza powinna być bardziej szczegółowa i odnosić się do zastosowanych w stworzonych metodach rejestracji obrazów algorytmów uczenia głębokiego, dla których wykazano korzystne cechy, w porównaniu do metod klasycznych, dla każdej z klas analizowanych obrazów.

Rozprawa zastała napisana w języku angielskim, liczy 165 stron, została podzielona na 2 części obejmujące 8 rozdziałów. Praca zawiera również dodatek omawiający dotychczasowe osiągnięcia naukowe Autora rozprawy. Rozdział 1 stanowi wprowadzenie w tematykę rozprawy, opisuje motywację podjęcia badań oraz zawiera postawioną tezę. Pierwsza część rozprawy (rozdziały 2, 3 i 4) omawiają podstawowe pojęcia i zagadnienia związane z rejestracją obrazów, przedstawiają dotychczasowe zastosowania sieci głębokich w metodach dopasowania oraz definiują problemy brakujących lub niepełnych danych, z którymi Doktorant mierzył się podczas swoich badań.

Najbardziej wartościowa jest druga część rozprawy, opisująca wkład Autora w rozwój metod rejestracji obrazów dla trzech specyficznych klas, gdzie dodatkowo występują problemy brakujących danych.

W rozdziale 5 przedstawiono dwie autorskie metody dopasowania obrazów histologicznych. W obrazach tych, o dość złożonej strukturze, główny problem brakujących danych wynika z różnego sposobu barwienia preparatu histologicznego, co powoduje brak uwidocznienia wszystkich elementów badanej tkanki w analizowanych obrazach wymagających rejestracji. Pierwsza metoda, określona jako klasyczna, zawiera kilka etapów realizujących coraz dokładniejsze dopasowanie obrazów w oparciu o różne podejścia. Pierwszym etapem jest wstępne przetwarzanie obrazu, obejmujące resampling obrazów do rozdzielczości wymaganych przez kolejno stosowane metody rejestracji, filtrację gaussowską oraz dopasowanie histogramów obrazów na podstawie wartości wyznaczonej entropii. Następnie następuje wstępne globalne dopasowanie afiniczne z wykorzystaniem cech SIFT, ORB i SURF. W przypadku niepowodzenia takiego dopasowania metodą bezpośredniego przeszukiwania przestrzeni parametrów przekształcenia afinicznego poszukuje się trzech parametrów optymalnych (rotacji i translacji). Zabrakło tu informacji, jak często metoda globalna zawodzi i jaki wpływ na jakość tego etapu (lub czas realizacji) ma zastosowanie podejścia „brute-force”. Kolejny etap obejmuje procedurę iteracyjną transformacji afinicznej, gdzie przeprowadzana jest także segmentacja obrazu i każdemu wykrytemu obszarowi przypisywana jest wartość miary prawdopodobieństwa. Dzięki temu można zidentyfikować obszary, które nie występują w drugim obrazie i nie uwzględniać parametrów tych obszarów przy wyznaczaniu wartości funkcji podobieństwa w procesie dopasowania. Ostatnim krokiem tej metody jest elastyczna rejestracja wykorzystująca metodę Demon i

deskryptor Mind, generując ostateczne pole deformacji dla pary analizowanych obrazów (utworzone z pominięciem struktur niewystępujących w którymś z obrazów). Druga zaproponowana metoda zastępuje część „klasycznych” procedur dopasowania przez algorytmy wykorzystujące uczenie głębokie, ponadto pozostałe algorytmy zostały zaimplementowane równolegle z wykorzystaniem mikroprocesora karty graficznej. Pierwszą taką modyfikację wprowadzono na etapie wstępnego przetwarzania obrazów, gdzie do segmentacji tła wykorzystano sieć o architekturze U-Net. Dopasowanie afiniczne jest również wykonywane z użyciem sieci głębokiej o architekturze Res-Net, która dla każdego fragmentu obrazu wyznacza wartość wagi określającej na ile ten fragment będzie uwzględniany w wyznaczaniu w końcowej transformacji. W ten sposób ograniczono wpływ obszarów niemających odpowiedników w obydwu obrazach (są pomijane w procesie uczenia sieci) na wynikową transformację. Ostatnim elementem metody jest dopasowanie nieszttywne, realizowane dla wielu różnych skal obrazów, co wynika z bardzo dużej rozdzielczości analizowanych obrazów oraz technicznych ograniczeń implementacji sieci głębokich dla takich rozdzielczości. Do stworzenia skal zastosowano piramidę Gaussa, analizę rozpoczęto od obrazów o najmniejszej rozdzielczości. Dodatkowo, obrazy były dzielone na fragmenty a odpowiednie pola deformacji były wyznaczane przez sieć klasy U-Net. Po fuzji cząstkowych pól wynik przekazywano na kolejny poziom piramidy. Obydwie metody zostały bardzo starannie przetestowane, ponieważ Doktorant wziął udział w konkursie Automatic Non-rigid Histological Image Registration (ANHIR) zorganizowanym przy okazji konferencji IEEE ISBI 2019. Skuteczność metod została zweryfikowana dla szerokiej klasy obrazów histologicznych (przedstawiających m.in. preparaty gruczolakoraka okrężnicy, sutka, nerek). Jednocześnie, skuteczność proponowanych metod została odniesiona w stosunku do szeregu innych metod stosowanych przez uczestników konkursu. Zarówno analiza jakościowa jak i ilościowa (wartości błędu dopasowania) potwierdziła dużą dokładność dopasowania metody iteracyjnej (3. miejsce w konkursie), natomiast metoda wykorzystująca uczenie głębokie okazała się najszybsza (ponad 4x szybsza od kolejnej metody) kosztem nieznacznie ograniczonej dokładności.

Kolejny rozdział opisuje problem dopasowywania obrazów TK piersi, wykonanych przed i po wykonaniu tzw. zabiegu oszczędzającego związanego z usuwaniem zmiany nowotworowej. Celem dopasowania jest lokalizacja łoży nowotworowej po usunięciu guza dla zaplanowania efektywnej radioterapii. Problem brakujących danych dotyczy w tym przypadku braku guza w obrazach TK po zabiegu. Zaproponowana metoda również wykorzystuje uczenie głębokie. Pierwszym jej etapem jest wstępne przetwarzanie obrazu realizowane w podobny sposób jak w przypadku analizy obrazów histologicznych. Kolejnym krokiem jest dopasowanie afiniczne wykonywane dla poszczególnych skal obrazów podzielonych na fragmenty. Ostatni element metody, obejmujący dopasowanie nieszttywne jest realizowany za pomocą sieci o zmodyfikowanej architekturze U-Net, która wewnętrznie generuje piramidę Gaussa dla przetwarzanych obrazów. Jest to ciekawe rozwiązanie, umożliwiające skuteczne dopasowanie w przypadku dużych i złożonych deformacji pomiędzy obrazami źródłowym i docelowym. Kolejnym istotnym wkładem Doktoranta jest propozycja wprowadzenia do funkcji celu współczynnika kary, gdzie wyznaczana jest objętość nowotworu w procesie dopasowywania. Dzięki temu sieć uczy się automatycznej „resekcji” guza z obrazu oryginalnego, zapewniając dokładność rejestracji obydwu obrazów. Metoda to została porównana z innymi, a uzyskane wyniki (jakościowe i ilościowe) potwierdziły skuteczność pomysłu wprowadzenia zależnej od objętości guza funkcji kary.

Rozdział 7 przedstawia kolejny problem, którego rozwiązania podjął się Autor rozprawy, dotyczący śródoperacyjnego dopasowania trójwymiarowych danych składających się z sekwencji obrazów ultrasonograficznych, rejestrowanych przed, w trakcie oraz po zabiegu usuwania guza mózgu (glejaka). Poza występującym w tym przypadku problemem braku danych spowodowanych różnym przyłożeniem głowicy USG i w efekcie różnicami w wizualizowanych strukturach oraz brakiem (lub zanikaniem) guza usuwanego podczas zabiegu trudność w dopasowaniu takich obrazów wynika z dużej liczby różnorodnych artefaktów mających wpływ na rekonstrukcję obrazu US i utrudniających jego poprawną interpretację. Dodatkowo, dopasowanie musi następować w czasie rzeczywistym, co nakłada dodatkowe ograniczenia na stosowane metody. Doktorant do rozwiązania tego problemu zaproponował wykorzystanie sieci generatywno-przeciwstawnej (GAN). Moduł generatora tej sieci wyznacza transformację afiniczną, natomiast moduł dyskryminatora ocenia jakość tej transformacji z punktu widzenia dokładności dopasowania. Taka struktura sieci pozwala uniknięcia konieczności definicji miary dopasowania (rolę tę miary pełni moduł dyskryminatora), co byłoby niezwykle trudne w tym przypadku (miara ta musiałaby uwzględniać zarówno kształt i położenie łoża usuniętego guza jak i sposób przykładania głowicy, od którego zależy zakres wizualizacji fragmentu mózgu). Doktorant wykazał, że opracowana metoda zapewnia większą dokładność dopasowania (zarówno dla par obrazów przed- i śródoperacyjnych oraz śród- i pooperacyjnych) w porównaniu do metod referencyjnych (dospawanie blokowe, metoda wykorzystująca cechy SIFT). Co ważne, metoda jest szybka, umożliwiając dopasowanie obrazów w czasie kilkudziesięciu ms, co umożliwia jej wykorzystanie podczas zabiegów operacyjnych.

Licząca 192 pozycje bibliografia obejmuje najważniejsze pozycje literatury światowej dotyczące tematyki związanej z rozprawą. Wykaz ten zawiera również 19 publikacji współautorskich zamieszczonych w materiałach konferencyjnych i w 4 bardzo dobrych czasopismach (m.in. IEEE Trans. on Medical Imaging, Computer Methods and Programs in Biomedicine). Należy jednak zaznaczyć, że jedna z prac ma status "in review", zatem nie powinna się znaleźć w wykazie literatury do momentu, kiedy zostanie przyjęta do druku i jej tekst stanie się powszechnie dostępny.

Podsumowując merytoryczną ocenę rozprawy stwierdzam, że Doktorant osiągnął zdefiniowane w pracy cele badawcze oraz udowodnił postawioną tezę. Jego wkład do dyscypliny inżynieria biomedyczna stanowi opracowanie szeregu oryginalnych metod dopasowania obrazów medycznych, które są skuteczne w przypadku braku występowania części danych w jednym z dopasowywanych obrazów. Dodatkowo, Autor rozprawy wykazał się dużą wiedzą z dyscypliny informatyka, proponując własne modyfikacje architektur sieci głębokich, wykorzystywanych w większości stworzonych metod. Do najważniejszych osiągnięć Doktorant zaliczam opracowanie, implementację oraz weryfikację:

1. iteracyjnej metody dopasowania obrazów histologicznych zapewniającą bardzo dużą dokładność dopasowania w przypadku obrazów preparatów barwionych za pomocą różnych odczynników co prowadzi do uwidocznienia różnych struktur w obrazach źródłowym i docelowym;
2. metody wykorzystującej uczenie głębokie do rejestracji tej samej klasy obrazów histologicznych, jednak znacząco szybszej od metody iteracyjnej (oraz innych metod odniesienia) przy zachowaniu dobrej dokładności dopasowania;

3. wieloskalowej metody wykorzystującej uczenie głębokie do dopasowania obrazów TK piersi umożliwiającą lokalizację łoża nowotworowej po resekcji guza dzięki wprowadzeniu do funkcji celu współczynnika kary, co umożliwi nauczanie sieci poprawnego dopasowania obrazów wykonanych przed i po usunięciu guza;
4. metody wykorzystującej sieć generatywno-przeciwstawną do dopasowania przed-, śród- i pooperacyjnych obrazów ultrasonograficznych mózgu w czasie rzeczywistym, która nie wymaga definiowania miary podobieństwa (bardzo trudnej do zdefiniowania w tym przypadku ze względu znaczące różnice treści obrazów źródłowego i docelowego wynikające z różnego przykładania głowicy US w trakcie operacji).

Praca jest napisana poprawnym językiem angielskim, nie budzi również zastrzeżeń od strony redakcyjnej.

Lektura pracy nasunęła również kilka przedstawionych poniżej uwag polemicznych i dyskusyjnych.

1. W jakim stopniu opracowane metody dopasowywania są uniwersalne, czy są dostosowane tylko dla szczególnych analizowanych w rozprawie przypadków, kiedy występują konkretnie określone problemy brakujących danych?
2. Metody opracowane do rejestracji obrazów histologicznych, dzięki udziałowi w konkursie ANHIR, zostały przetestowane dla szerokiej klasy takich obrazów. Czy podobnie były testowane pozostałe metody, czy też testy ograniczono dla pojedynczych rodzajów obrazów (obrazy TK rejestrowane przy resekcji nowotworu piersi i obrazy USG uzyskane podczas operacji usuwania glejaka)?
3. Czy proponowane metody zostały zweryfikowane przez lekarzy (poza metodą dopasowania obrazów TK piersi, gdzie wspomniano, że metoda ta zyskała aprobatę radiologów ze Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach)?
4. Jakie cechy metod dopasowania wykorzystujących uczenie głębokie decydują w niektórych przypadkach o przewadze (z punktu widzenia większej dokładności rejestracji) tych metod nad iteracyjnymi?
5. Przeprowadzane testy wykazały, że zaproponowane metody zapewniają dużą dokładność dopasowania. Wszystkie metody mają jednak swoje ograniczenia, proszę o ich wskazanie.
6. Przyczyną braku sukcesu wstępnego dopasowania obrazów histologicznych wykonywanego z użyciem (metoda iteracyjna) cech ma być problem związany z brakiem powtarzalności tekstur obrazów źródłowego i docelowego. Zabrakło szczegółowego opisu tego zagadnienia w pracy, proszę zatem o wyjaśnienie, na czym ono dokładnie polega.

Wszystkie moje uwagi krytyczne i dyskusyjne w żadnym stopniu nie wpływają na jednoznacznie pozytywną ocenę recenzowanej pracy. Stwierdzam, że praca „Medical image registration methods focused on the problem of missing data” dotyczy dyscypliny inżynieria biomedyczna oraz z nadmiarem spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. z późniejszymi zmianami, oraz wnioskuję o przyjęcie tej rozprawy i dopuszczenie mgr. inż. Marka Wodzińskiego do publicznej obrony.

Jednocześnie uważam, że opracowane w pracy metody dopasowania obrazów cechują się wysokim poziomem merytorycznym oraz dużą oryginalnością, mają także istotny wkład do dyscypliny inżynieria biomedyczna. Należy również podkreślić dojrzałość Doktoranta w prowadzeniu badań naukowych oraz analizie i ocenie uzyskanych wyników. O wysokiej jakości prowadzonych badań świadczą cztery współautorskie publikacje w bardzo dobrych, wspomnianych wyżej czasopismach oraz 9 publikacji konferencyjnych (część z nich została nagrodzona). Biorąc pod uwagę kolejne, niezwiązane z pracą publikacje Doktoranta (3 w czasopismach z listy JCR oraz 4 artykuły konferencyjne), jego parametry biometryczne są bardzo dobre: 45 cytowań oraz indeks H=4 (parametry bez autocytowań, baza Scopus, czerwiec 2021). Ponadto Autor rozprawy uzyskał dwa granty NCN bezpośrednio związane z tematyką rozprawy: „Localization of Breast Tumor Bed After Surgical resection with Medical Image Registration Algorithms” (Etiuda, 2019) oraz “Medical Image Registration Methods Focused on the Problem of Missing Data” (Preludium 2018). W związku z powyższym wnioskuję o wyróżnienie rozprawy mgr. inż. Marka Wodzińskiego.

Michał Stulce