



KATEDRA
BIOFIZYKI

Lublin, 28 marca 2023 r.

Dr hab. Wojciech Henryk Grudziński, prof. UMCS
Katedra Biofizyki, Instytut Fizyki
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Kamili Ciężar pt. „Metoda ilościowego określenia zmian w morfologii gruczołów Meiboma”

Ostatnie miesiące to okres, w którym obserwowaliśmy błyskawiczne wejście pod strzechy nowych technologii związanych ze sztuczną inteligencją (m.in. ChatGPT, Dall E2), w tym obszarze znajdują się również takie technologie informatyczne jak uczenie maszynowe czy sieci neuronowe. W tym kontekście rozprawa doktorska Pani mgr Kamili Ciężar pozwala zajrzeć do badawczej kuchni, w której trwają prace nad poszukiwaniem metod, które mogą w przyszłości zostać zaimplementowane do autonomicznych (czy częściowo autonomicznych) systemów diagnostyki okulistycznej. Przedmiotem swoich badań Autorka uczyniła gruczoły Meiboma, tj. gruczoły łojowe zlokalizowane w tarczkach powiek. Zaburzenie działania tych gruczołów jest główną przyczyną jednej z najczęściej diagnozowanych dysfunkcji układu widzenia - choroby suchego oka. W ramach projektu doktorskiego Autorka podjęła się opracowania i przetestowania nowej, obiektywnej metody diagnostycznej opartej o automatyczną, cyfrową analizę obrazów meibograficznych (zdjęć w podczerwieni wewnętrznych powierzchni tarczek powiek), która pozwoli na ocenę poziomu zniekształcenia gruczołów Meiboma. W przedstawionej pracy omówiono zaprojektowane i wykonane urządzenie do meibografii, a także opisano kolejne etapy cyfrowej analizy obrazów oraz przeanalizowano wyniki działania metody.

Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowanie można stwierdzić, że przedłożona praca jest opracowaniem nie tylko interesującym, ale przede wszystkim bardzo ważnym. W mojej ocenie wartość merytoryczna osiągnięć przedstawionych w pracy jest wysoka, nie tylko z czysto poznawczego punktu widzenia, ale także w związku z jej dużym potencjałem wdrożeniowym.

Recenzowana praca doktorska została wykonana w Zakładzie Biofizyki Molekularnej w ścisłej współpracy z Laboratorium Fizyki Widzenia i Optometrii, na Wydziale Fizyki Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierunkiem dra hab. Mikołaja Pochylskiego, Prof. UAM, promotora rozprawy. Zakład Biofizyki Molekularnej UAM to jedno z czołowych laboratoriów na świecie, z ogromnym doświadczeniem badawczym w zakresie biofizyki, zaś Laboratorium Fizyki Widzenia i Optometrii jest wiodącym ośrodkiem zajmującym się fizyką procesów widzenia, która od wielu lat prowadzi prace badawczo-rozwojowe na pograniczu fizyki, medycyny i optometrii. W przedstawionej pracy doktorskiej znakomicie widać synergię wynikającą ze współdziałania tych dwu jednostek.

Rozprawę doktorską stanowi bardzo dobrze napisane opracowanie, zredagowane w języku polskim na 145 stronach, obejmujące: siedem rozdziałów poprzedzonych spisem treści oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Pracę kończą: spisy rysunków i tabel oraz obszerna literatura (niemal 180 pozycji od 1666(!) do 2022 roku). Zabrakło mi informacji o aktywności naukowej Autorki, tj. wykazu dorobku naukowego (wg WoS 3 artykuły), udziału w zgłoszeniach patentowych (w ramach pracy zaprojektowano i skonstruowano meibograf), czy konferencjach naukowych. Rozprawę rozpoczyna rozdział zatytułowany *Wstęp*, który płynnie wprowadza czytelnika w tematykę związaną z gruczołami Meiboma, ich funkcjonowaniem, diagnostyką zaburzeń oraz zarysowuje problemy istniejące w tym obszarze. Rozdział I, zgodnie z tytułem, zawiera *podstawowe informacje dotyczące gruczołów Meiboma*. Pierwsza część tego rozdziału to opis gruczołów, ich budowy i funkcji, możliwych zaburzeń i chorób z tym związanych. W drugiej części tego rozdziału Autorka przedstawia technikę meibografii oraz subiektywne i obiektywne metody oceny (kwalifikacji) obrazów meibograficznych. Rozdział ten zapoznaje z tematyką badawczą podjętą przez Doktorantkę i lepiej pozwala zrozumieć problemy jakich przysparza ocena stanu gruczołów Meiboma, a zarazem pokazuje jak ważny i ambitny cel postawiła sobie Autorka, rozpoczynając pracę doktorską. Ta część pracy zawiera interesujący, kompletny i aktualny (wiele cytowań z ostatnich kilku lat) przegląd prac, których autorzy w różny sposób



podejmowali próby oceny stanu klinicznego w oparciu o obrazy meibograficzne. W rozdziale drugim *Pomiary własne...* opisano zaprojektowane i zbudowane przez Autorkę oprzyrządowanie umożliwiające rejestrację obrazów meibograficznych (meibograf) wraz z omówieniem wstępnych etapów obróbki zdjęć i ich subiektywnej klasyfikacji przez specjalistę. W tym rozdziale scharakteryzowano też grupę uczestników badań.

Kolejne dwa rozdziały opisują numeryczne metody przetwarzania i analizy danych związane głównie z transformatą Fouriera (rozdział III) oraz statystyczne metody pozwalające na znajdowanie zależności w wielowymiarowych zbiorach danych takie jak liniowa analiza dyskryminacyjna (LDA) i analiza głównych składowych (PCA) (rozdział IV). Rozdział III i IV zostały zredagowane z wysoką dbałością o precyzję sformułowań oraz szatę graficzną, a tekst uzupełniono o liczne wzory, grafiki i schematy, które są dobrze wybrane i znacząco pomagają czytelnikowi w zrozumieniu tych złożonych zagadnień. Ważnym aspektem tej części pracy są bezpośrednie odniesienia do charakterystycznych wzorów występujących na obrazach gruczołów Meiboma, które są analizowane w dalszej części pracy. Autorka omawia nie tylko teorię, ale pokazuje jak w kolejnych krokach wykorzystane będą poszczególne metody numeryczne i statystyczne do analizy obrazów meibograficznych. Pani magister Ciężar w tych dwu rozdziałach daje przykłady, które znakomicie obrazują i uzasadniają dlaczego wybrane metody obliczeniowe są właściwym narzędziem do analizy zdjęć gruczołów Meiboma, które na powierzchni powieki tworzą specyficzne układy graficzne.

Główną częścią rozprawy jest rozdział V, w którym zostały omówione wyniki prowadzonych analiz. Autorka zaprezentowała dwa podejścia do oceny stanu gruczołów: globalne i lokalne. W trakcie prowadzonych badań, w pierwszym z nich (globalnym) wyodrębniła dwie cechy, a w drugim (lokalnym) 30 parametrów opisowych związanych ze stanem morfologicznym gruczołów Meiboma. Dzięki temu możliwe było m.in. stworzenie szeregu map, wizualizujących takie parametry jak: średnia częstotliwość przestrzenna, szerokość rozkładu częstotliwości przestrzennej, kąt orientacji i szerokość rozkładu kąta orientacji gruczołów, gradient częstotliwości przestrzennej czy parametr niespójności kątowej (bardzo ciekawy i informatywny wskaźnik). Mapy te (zestawienie na rys. 61) pozwalają zobaczyć jak wybrane przez Autorkę parametry jednoznacznie wydobywają z obrazów meibograficznych dodatkowe informacje. W trakcie analiz korelacyjnych Autorka wykazała, że używając metody głównych składowych (PCA) zwiększenie liczby cech opisujących



struktury gruczołów nie wpływa na poprawę kwalifikacji obrazów do przyjętych klas („zdrowy”, „chory”, „pośredni”), zaś w przypadku użycia nadzorowanej (uwzględniającej wcześniej uzyskane dane subiektywne) metody klasyfikacji liniową analizą dyskryminacyjną (LDA) uzyskuje się znaczną poprawę efektywności kwalifikacji obiektywnej. Rozdział ten kończy ważny fragment dotyczący możliwości automatycznej klasyfikacji obrazów, w którym Autorka skrupulatnie i przejrzysto (rys. 63, 65, 66) poddaje krytycznej ocenie możliwości wykorzystania różnych podejść (korelacje określonych dyskryminatorów LDA czy składowych PCA) do obiektywnej i automatycznej kwalifikacji obrazów do predefiniowanych klas („zdrowy”/”chory”, „zdrowy”/”chory”/”pośredni”). W tym miejscu chciałbym podkreślić, że szereg, opisanych przez Autorkę, analiz nie byłby możliwy do zrealizowania gdyby nie potrafiła ona wykorzystać do swoich badań takich zaawansowanych narzędzi jak np. ImageJ, LabView, MatLAB, Phytion-ScikitLEARN czy Statistica.

Rozdział VI to *Dyskusja* wyników, gdzie Autorka zwięźle zarysowuje kontekst badań, bardzo precyzyjnie i obszernie omawia wyniki przeprowadzonych analiz oraz trafnie formułuje wnioski. Pani mgr Ciężar podsumowuje tu też realizację postawionych celów. Spośród osiągnięć wymienionych przez Autorkę, w mojej ocenie, bardzo istotna jest możliwość obiektywnej lokalizacji przestrzennej zmian w morfologii gruczołów, na którą pozwala prezentowana w pracy lokalna metoda analizy obrazów (graficznie przedstawiona m.in. na rys. 61). W tej części pracy docenić należy duży krytycyzm Autorki, która rzetelnie przedstawia wady i ograniczenia opracowanej metody, realnie opisując niedoskonałości działania stworzonych algorytmów, pokazując jednocześnie kierunki działań, które mogłyby poprawić wyniki oceny stanu gruczołów Meiboma. W tym m.in. (i) wprowadzenie skali postępu dysfunkcji z większą liczbą klas lub skali ciągłej opartej o wartości liczbowe zdefiniowanych przez Autorkę parametrów morfometrycznych; (ii) stworzenie bazy obrazów z różnych aparatów, ośrodków i trening systemów sztucznej inteligencji w trybie głębokiego uczenia maszynowego czy (iii) przeprowadzenie dedykowanych badań mających na celu bezpośrednie potwierdzenie klinicznej użyteczności opracowanego algorytmu, w tym skorelowanie parametrów wyznaczanych przy pomocy autorskiej metody Pani mgr Ciężar z cechami fizjologicznymi, czynnościowym lub funkcjonalnymi gruczołów, które bierze pod uwagę klinicysta diagnozując dysfunkcję gruczołów Meiboma. Ta część pracy wyjątkowo dobrze pokazuje znajomość przedmiotu badań, krytycyzm w analizie wyników i dojrzałość naukową Autorki.



Rozprawę doktorską Pani mgr Ciężar kończy rozdział VII *Podsumowanie pracy*, gdzie streszczono najważniejsze wyniki tj. (i) budowę meibografu, analizę gruczołów na poziomie (ii) globalnym i (iii) lokalnym oraz (iv) możliwości automatyzacji procesu klasyfikacji obrazów.

Wyniki zaprezentowane w rozprawie dostarczają niewątpliwie interesujących informacji o potencjale opracowanej i zaprezentowanej tu metody analizy obrazów, ale nasuwają jednocześnie pewne pytania czy komentarze:

1. Jakie części analiz numerycznych opierały się o gotowe procedury/metody istniejące w wykorzystywanych narzędziach (np. ImageJ czy LabView), a co Autorka napisała samodzielnie (np. zakodowała w Phytonie, oprogramowała w MatLABie).
2. W celu poprawy jakości rejestrowanych obrazów (zwiększenia kontrastu) Autorka sugeruje badania spektroskopowe (pomiar widm absorpcji, dobór optymalnego zakresu długości fal oświetlenia i detekcji). Jakie parametry w tym kontekście ma zbudowany meibograf?
3. W Tabeli 2 czy też w podsumowaniu Autorka używa określenia „skuteczność” (lub „efektywność”) do opisu jakości zaproponowanych klasyfikatorów, zaś we wcześniejszych fragmentach pracy, gdzie prezentowane są podejścia innych grup badawczych do oceny stanu gruczołów, używane są pojęcia „czułość” i „specyficzność”, które to wielkości mówią nam jak dobrze dana metoda „radzi sobie” z diagnozowaniem. Czy w przypadku opracowanej przez Autorkę metody można opisać jakość klasyfikacji używając pojęć „czułość” i „specyficzność”?
4. Czy czterostopniowe skale (ułamkowa i procentowa) opisane na stronie 33 różnią się wyłącznie analizowanymi obszarami (górną i dolną powieką oraz tylko górną)?
5. Na stronach 36-37 opisywana jest 6-stopniowa skala zniekształceń, w której używa się kąta zniekształceń. Jak określony jest ten kąt, co oznacza zniekształcenie powyżej 90 stopni? Rysunek 16 nie pomaga w zrozumieniu specyfiki tej skali.
6. Stworzenie na potrzeby badań meibografu własnej konstrukcji to zaleta z punktu widzenia doktoratu, ale prawdopodobnie wada gdy rozważamy wdrożenie systemu. Tworząc metodę automatycznej oceny stanu gruczołów Meiboma w oparciu o zdjęcia rejestrowane w komercyjnie dostępnym meibografie, być może łatwiej byłoby zaimplementować rozwiązania numeryczne proponowane w niniejszej pracy przez Autorkę do istniejącego oprogramowania.



7. Zabrakło mi poszerzonej informacji o wynikach subiektywnej oceny obrazów grupy badawczej (ile było obrazów uznanych przez specjalistę za „zdrowy”/”chory”/”pośredni” np. podczas klasyfikacji opisanej w podrozdziale 2.5) lub czy wśród uczestników byli chorzy lub zgłaszający problemy dotyczące zespołu suchego oka. Dodatkowo na rysunkach prezentujących obrazy można dodać informację dotyczącą uczestnika badania: płeć, wiek, kwalifikacja, kod uczestnika.
8. Procedura oszacowania wartości kąta wyjaśniana na rysunku 30 (str. 55) jest co najmniej nieprecyzyjna lub niewłaściwie narysowana (pomijając fakt, że w tekście linia jest szara a w podpisie niebieska 😊).
9. W podrozdziale 2.4. *Wstępna obróbka* ... pojawia się informacja, że uzyskane obrazy mają rozmiar 800x800 pikseli, a prezentowane w pracy obrazy są prostokątne. Z czego wynika ta rozbieżność?
10. Czy jest szansa na komercjalizację opracowanej przez Autorkę metody? Czy są ośrodki/firmy, w których metody analizy obrazów medycznych (niekoniecznie meibograficznych) oparte o techniki sztucznej inteligencji i uczenie maszynowe są opracowywane/wdrażane/wykorzystywane?
11. Czy planowane są badania/projekt/grant pozwalający na weryfikację klinicznej użyteczności niniejszych badań?

Na podkreślenie zasługuje wysoki poziom edytorski rozprawy. Praca jest bardzo estetyczna, z elegancką szatą graficzną. Mógłbym jednak zaproponować Autorce kilka poprawek natury edytorsko-redakcyjnej:

1. Przy kilku rysunkach nie ma ich źródła (rys. 5, 7, 13, 15), są to prawdopodobnie zdjęcia własne Autorki, co można zaznaczyć w podpisach (w rozdziale *Pomiary własne* jest to oczywiste).
2. Opisywane w tekście włókna mięśnia Riolana nie są oznaczone na schematach.
3. W tekście i podpisie rysunku 17 nie ma odniesień do oznaczeń (A, B, ..., F).
4. Uzupełnienie rysunków od 53 do 59 o obraz (choćby pomniejszony) z rysunku 52 bardzo ułatwiłoby lekturę, np. tak jak zestawienie na rysunku 61, które jest bardzo czytelne i informatywne (nawiasem mówiąc, świetne objaśnienia na rysunku 58).
5. W tekście na str. 82 Autorka sugeruje, że „dalszą analizę wygodniej przeprowadzić, gdy zależności PSD wyrazi się we współrzędnych biegunowych”, ale skomplikowany wykres nr 42 jest prezentowany we współrzędnych kartezyjskich. Rozumiem, że



w tekście chodziło o reprezentację do dalszych obliczeń, a nie przedstawienie graficzne danych; podobnie na rys. 37 (str. 66) zabrakło informacji w jakim układzie współrzędnych (kartezjańskim) przedstawione są obrazy PSD. W tekście są wspomniane zalety prezentacji w układzie biegunowym.

6. Na rysunku 45 (str. 86) nie znalazłem trójkątów, o których wspomniano w podpisie.
7. Część oznaczeń na kilku grafikach np. rys.1 (str. 12), rys. 4 (str. 21), rys. 7 (25), rys. 50 (str. 95) jest na granicy czytelności.
8. Użycie hermetycznych określeń branżowych lub żargonowych takich jak „proces holokrynowy” (str. 12), „ścieńczenie” (str. 22), *Demodex* (str. 29) czy „piki/pików” (str.61) może budzić konsternację u czytelnika mniej zapoznanego z tematyką.
9. W opisach numerycznego przetwarzania sygnałów Autorka używa określeń „mocy widmowej”, „energii” w znaczeniu innym niż fizyczne. O tym, że sama Autorka nie czuje się z tym dobrze świadczy fakt, że w wielu miejscach używa jednak cudzysłowu.
10. Na str. 13, 39/42 czy 122 słowo „ilość” zamieniłbym na „liczba” gdy dotyczy ono obiektów policzalnych (odpowiednio pęcherzyków, gruczołów i klas).
11. Nieliczne powtórzenia, np. str. 41 „4 bądź 5 stopniowej skali stopniującej stopień ubytku gruczołów” czy str. 55 „Jak wspomniano podczas opisu dostępnych metod opisu obrazów gruczołów Meiboma”.
12. Na stronie 36 opisano jeden z gruczołów jako „reprezentacyjny”, a chodziło raczej o „reprezentatywny”. 😊

Powyższe uwagi natury edytorskiej absolutnie nie umniejszają jakości merytorycznej przedstawionej do recenzji rozprawy. Chcę raz jeszcze zaznaczyć, że rozprawę doktorską Pani mgr Ciężar czyta się z dużą przyjemnością i z pewną lekkością, co zaskakuje jeśli się weźmie pod uwagę fakt, jak trudne i skomplikowane zagadnienia są w niej omawiane. Szczególnie chciałbym tu wyróżnić znakomite omówienie metod fourierowskich i statystycznych wraz z uzasadnieniem i przykładami zastosowania ich w niniejszej pracy. Te rozdziały (III i IV) z powodzeniem mogą służyć jako materiał dydaktyczny.

Podsumowując, chciałbym stwierdzić, iż Pani mgr Kamila Ciężar przedstawiła bardzo wartościową rozprawę doktorską, w której połączyła warsztat doświadczalny (projekt i budowa meibografu) z pogłębioną analizą numeryczną i statystyczną. Badania zaprezentowane w pracy zostały wykonane bez zastrzeżeń co do wybranej metodologii



a dodatkowo wymagały swobodnego korzystania z wielu narzędzi obliczeniowych oraz dobrej organizacji i dużej pracowitości. Sposób, w jaki Autorka analizowała wyniki badań i z ostrożnością formułowała wnioski dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki. **W mojej opinii oceniana rozprawa spełnia wymagania stawiane w postępowaniach doktorskich oraz warunki określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.). Niniejszym składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne i Astronomia Uniwersytetu Adama Mickiewicza o dopuszczenie mgr Kamili Ciężar do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki fizyczne, w tym do publicznej obrony.**

Mając na uwadze wartość merytoryczną pracy oraz jej interdyscyplinarny charakter (połączenie inżynierii optycznej, badań klinicznych z zaawansowanymi technikami analizy obrazów), a także możliwość użycia stworzonej metody do dalszych prac nad diagnostyką chorób związanych z gruczołami Meiboma (być może diagnostyka z wykorzystaniem badań zawartych w tej pracy doktorskiej pozwoli uchwycić zmiany funkcjonowania gruczołów Meiboma przed wystąpieniem postaci klinicznej choroby) oraz zauważalny potencjał wdrożeniowy badań przeprowadzonych przez mgr Ciężar, uprzejmie **wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne i Astronomia o rozważenie możliwości uznania przedmiotowej rozprawy doktorskiej za wyróżniającą.**

Gratuluje Doktorantce oraz Promotorowi tak cennych rezultatów badań.

Wojciech Górecki

