

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Urszuli Białonczyk-Cyby pt. „Data-driven approaches to screening and prescreening of cardiovascular diseases: advancing early detection and risk identification”

Promotor: dr hab. Jan Poleszczuk

Promotor pomocniczy: dr inż. Mauro Pietriabiasi

### I. Problematyka naukowa oraz przedmiot rozprawy

Choroby układu krążenia, będąc główną przyczyną zgonów na świecie oraz w Polsce, stanowią jeden z najpoważniejszych, nierozwiązanych problemów medycznych. Przyczyn ich powstawania oraz czynników ryzyka jest wiele, a wśród nich znajdują się zwapnienia naczyń krwionośnych. Jak w przypadku wielu chorób, odpowiednia diagnostyka, wcześniej przeprowadzona, umożliwia przeciwdziałanie lub ograniczenie skutków tego rodzaju chorób. Niestety, w przypadku zwapnienia naczyń diagnostyka jest utrudniona, gdyż oparta jest przede wszystkim na procedurach inwazyjnych lub kosztownych, takich jak biopsja lub tomografia komputerowa. Ogranicza to zakres jej stosowania. W tej sytuacji bardzo potrzebne jest opracowanie nowych metod diagnostycznych, które nie posiadałyby wspomnianych wad metod obecnie stosowanych i dzięki temu mogłyby być stosowane w znacznie szerszym zakresie, również w badaniach przesiewowych. Jedną z możliwości jest wykorzystanie algorytmów uczenia maszynowego do opracowania tego typu metod. Zadania tego podjęła się mgr Urszula Białonczyk-Cyba w ramach prowadzonych przez siebie badań, które zaowocowały przygotowaniem recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Rozprawa ta oparta jest na cyklu trzech publikacji, na który składają się następujące artykuły:

- [1] U. Bialonczyk, L. Dai, A. R. Qureshi, L. Bobrowski, M. Soderberg, B. Lindholm, P. Stenvinkel, T. Lukaszuk, M. Debowska, J. Poleszczuk. Balancing accuracy and cost in machine learning models for detecting medial vascular calcification in chronic kidney disease: a pilot study. *Scientific Reports*, 2025, 15, 17453.
- [2] U. Bialonczyk, M. Debowska, L. Dai, A. R. Qureshi, M. Söderberg, B. Lindholm, P. Stenvinkel, J. Poleszczuk. Detection of medial vascular calcification in chronic kidney disease based on pulse wave analysis in the frequency domain. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2024, 94, 106250.

- [3] U. Bialonczyk, L. Pstras, M. Debowska, L. Dai, A. R. Qureshi, M. Soderberg, T. B. Brismar, J. Ripsweden, B. Lindholm, P. Stenvinkel, J. Poleszczuk. Leveraging pulse wave signal properties for coronary artery calcification screening in CKD patients. *Computers in Biology and Medicine*, 2025, 194, 110519.

Doktorantka jako cel swojej pracy badawczej przyjęła "opracowanie metod badań przesiewowych w kierunku zwapnienia błony środkowej i błony wewnętrznej ścian naczyń, które będą koszt-efektywne oraz możliwe do wdrożenia w praktyce klinicznej".

## II. Analiza treści rozprawy oraz uzyskanych wyników

### 1. Treść rozprawy

Rozprawa doktorska mgr Urszuli Białonczyk-Cyby, napisana w języku angielskim, składa się z sześciu rozdziałów, poprzedzonych zestawieniem zastosowanych skrótów, listą publikacji Autorki oraz streszczeniami w językach angielskim i polskim, a także ze spisu literatury zamieszczonego na końcu oraz dwóch dodatków.

Rozdział pierwszy zawiera podstawowe informacje dotyczące zagadnień rozważanych w dalszych częściach rozprawy. Zostały w nim zwięźle omówione wybrane aspekty przewlekłej choroby nerek, w tym ocena stopnia jej zaawansowania oraz jej związki z chorobami układu krążenia. Ponadto, przedstawione zostały podstawowe informacje na temat zwapnienia naczyń krwionośnych, w szczególności w przewlekłej chorobie nerek. Opisany został krótko mechanizm jego powstawania, znaczenie medyczne oraz metody diagnostyczne. Rozdział ten zawiera także bardzo ogólne wprowadzenie do zastosowania metod uczenia maszynowego w medycynie.

Rozdział drugi zawiera hipotezy badawcze, które są w dalszych częściach rozprawy weryfikowane oraz związane z nimi pytania szczegółowe, na które Doktorantka starała się odpowiedzieć w toku prowadzonych przez siebie badań. Wspomniane hipotezy sformułowane są w następujący sposób:

- H1. Włączenie oceny koszt-efektywności do procesu wyboru modeli uczenia maszynowego, szkolonych w celu wykrywania zwapnień błony środkowej naczyń krwionośnych u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, umożliwi bardziej precyzyjną identyfikację metod o największym potencjale klinicznym.
- H2. Metoda oparta na analizie danych, która łączy tradycyjne czynniki ryzyka powstawania zwapnień naczyń z cechami częstotliwościowymi fali pulsu uzyskanymi z nieinwazyjnych pomiarów tętna obwodowego, może być użyta do wykrywania zwapnień błony środkowej tętnic u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek.
- H3. Modele statystyczne oparte na cechach częstotliwościowych fali pulsu mogą skutecznie identyfikować pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, u których występuje podwyższony poziom zwapnienia tętnic wieńcowych.

W rozdziale trzecim omówione zostały wyniki przedstawione w publikacji [1]. Praca ta dotyczy zastosowania metod uczenia maszynowego do wykrywania zwapnień w błonie

środkowej tętnic w przewlekłej chorobie nerek. W związku z tym w początkowej części rozdziału opisane jest kliniczne znaczenie tego rodzaju zwapnień oraz sposoby ich wykrywania. Wspomniane tu zostały metody inwazyjne, metody oparte na obrazowaniu medycznym, pomiarach hemodynamicznych oraz na biomarkerach określanych za pomocą metod laboratoryjnych.

W publikacji [1] przeanalizowanych zostało pięć metod uczenia maszynowego, tj. dwie wersje regresji logistycznej, maszyny wektorów wspierających, lasy losowe oraz zrelaksowaną separowalność liniową, pod kątem możliwości ich wykorzystania do wskazania wśród różnych biomarkerów (cech) najlepszych wskaźników zwapnienia w błonie środkowej naczyń krwionośnych, które mogłyby być zastosowane w badaniach przesiewowych. Metody te zostały porównane nie tylko pod kątem zdolności identyfikacji przez nie najlepszych wskaźników tego rodzaju, ale również pod kątem kosztów związanych z wykorzystaniem wspomnianych wskaźników.

Idea przeprowadzonych badań opiera się na spostrzeżeniu, że w praktyce wyznaczenie najlepszego zestawu biomarkerów może być niewystarczające, gdyż w sytuacji, w której ich wykorzystanie jest związane z wysokimi kosztami, ich zastosowanie może okazać się z konieczności bardzo ograniczone i nie będą one mogły być wykorzystane w badaniach przesiewowych. Należałoby zatem, poszukując najlepszego zestawu biomarkerów, wziąć pod uwagę nie tylko ich skuteczność (dokładność), ale również wspomniane koszty. Tak też w przeprowadzonych przez siebie badaniach postąpiła Doktorantka.

W tym celu zastosowała ona zmodyfikowaną, dostosowaną do badań przesiewowych zwapnienia w błonie środkowej, wersję wskaźnika efektywności kosztowej ICER (incremental cost-effectiveness ratio).

Analizowane metody uczenia maszynowego, testowane na tych samych danych wejściowych, dawały różne zestawy markerów, jednak wszystkie one były zbliżone pod względem zdolności predykcyjnej. Ponadto, zestawy te istotnie różniły się liczebnością. Prowadziło to do wniosku, że konieczne jest wprowadzenie dodatkowego kryterium, przy wyborze biomarkerów, a efektywność kosztowa jest jednym z nasuwających się rozwiązań. Badania przeprowadzone z uwzględnieniem efektywności kosztowej pokazały, że najlepsze wyniki daje regresja liniowa.

Rozdział czwarty poświęcony jest przedstawieniu wyników opublikowanych w pracy [2]. Dotyczą one zastosowania pomiarów fali tętna i uzyskanych w ten sposób danych w badaniach przesiewowych zwapnienia błony środkowej tętnic. W rozdziale tym przedstawione zostały podstawowe informacje dotyczące rozchodzenia się fali tętna, w tym szybkości jej rozchodzenia się, różnic między sygnałami fali tętna rejestrowanymi z aorty i tętnicy obwodowej, a także metod pomiarowych.

Badanie fali tętna może być wykorzystane do analizy zwapnienia ściany tętnic, gdyż zwapnienie to wpływa na sztywność naczyń, która z kolei wpływa na przepływ krwi.

Przebieg fali tętna odzwierciedla zmiany ciśnienia tętniczego, gdy jest on reprezentowany w dziedzinie czasu. Sygnał taki można jednak reprezentować również w dziedzinie częstotliwości, co także zostało zwięźle wyjaśnione przez Autorkę rozprawy, gdyż tę reprezentację wykorzystywała ona w swoich badaniach.

Celem tych badań było stwierdzenie, czy sygnał fali tętna rejestrowany z tętnic obwodowych może być wykorzystany jako dane wejściowe dla metod uczenia maszynowego w celu wykrywania zwapnień ścian naczyń u osób z przewlekłą chorobą nerek.

Doktorantka utworzyła uogólnione modele liniowe. Modele te uwzględniały nie tylko cechy fali tętna, ale również tradycyjne czynniki ryzyka związane ze zwapnieniem błony środkowej tętnic. Spośród badanych modeli wyodrębnione zostały te dające najlepsze wyniki

i następnie analizowane były różne ich zestawy. W wyniku tego typu analizy wyselekcjonowany został model docelowy, zawierający pięć modeli składowych. Zaproponowany model porównany został z modelami opartymi tylko na cechach fali tętna oraz tylko na tradycyjnych czynnikach ryzyka. Wyniki tego porównania wskazują, że model uwzględniający obie grupy cech dawał najlepsze wyniki, choć klasyfikator oparty tylko na tradycyjnych czynnikach ryzyka również dawał dobre wyniki.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania wskazały, że cechy fali tętna mogą służyć jako markery zwapnienia błony środkowej tętnic w przypadku osób cierpiących na przewlekłą chorobę nerek.

W rozdziale piątym przedstawione zostały wyniki opisane w publikacji [3]. Dotyczą one zastosowania cech fali tętna (w dziedzinie częstotliwości) do identyfikacji osób ze zwapnieniami tętnic wieńcowych, które występują (na ogół) w warstwie błony wewnętrznej ściany naczyń.

Rozdział ten, podobnie jak dwa poprzednie, zawiera krótkie wprowadzenie do tematyki opisanych w nim badań. Znalazł się tu zwięzły opis klinicznych konsekwencji zwapnień błony wewnętrznej ściany naczyń, metod określania stopnia zwapnienia tętnic wieńcowych, przede wszystkim na podstawie wskaźnika zwapnienia tych tętnic (CAC score), opartego na tomografii komputerowej oraz możliwości wykorzystania go do określania ryzyka sercowo-naczyniowego.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania dotyczyły osób ze schyłkową chorobą nerek. W ramach tych badań utworzone zostały modele uczenia maszynowego oparte na cechach fali tętna oraz na tradycyjnych czynnikach ryzyka. Modele te zostały zastosowane do wskazywania osób z wysoką wartością wskaźnika zwapnienia tętnic. Model oparty na cechach fali tętna rozróżniał osoby bez zwapnień tętnic wieńcowych od osób ze znacznymi zwapnieniami z wyższą precyzją niż model oparty na tradycyjnych czynnikach ryzyka w różnych grupach wiekowych.

Wyniki te wskazują, że metody uczenia maszynowego oparte na cechach częstotliwościowych fali tętna mogą stanowić interesującą alternatywę dla tradycyjnie stosowanych metod oceny stopnia zwapnienia tętnic wieńcowych, opartych na tomografii komputerowej. Ma to oczywiście potencjalnie duże znaczenie praktyczne zwiększając możliwości przeprowadzania badań przesiewowych pod kątem tego rodzaju zwapnienia.

Na końcu każdego z rozdziałów od trzeciego do piątego zamieszczona została odpowiednia publikacja zawierająca opisane w nim badania.

Rozdział szósty zawiera podsumowanie wyników badań opisanych w rozprawie oraz krótką dyskusję na temat ograniczeń związanych z tymi badaniami oraz możliwości ich kontynuowania i rozszerzenia.

## **2. Uwagi merytoryczne i redakcyjne**

Rozprawa doktorska mgr Urszuli Białończyk-Cyby napisana jest starannie i przejrzyście, z dbałością o odpowiednie wyjaśnienie badanych problemów, ich kontekstu, a także pojęć stosowanych do ich opisu. Uzyskane wyniki oraz płynące z nich wnioski również przedstawione zostały w jasny sposób.

Doktorantka w ramach swojej rozprawy podjęła temat bardzo ważny, gdyż możliwość opracowania łatwo dostępnej, a jednocześnie skutecznej i niedrożej metody diagnostycznej

umożliwiającej przeprowadzanie badań przesiewowych pod kątem zwapnienia ścian naczyń krwionośnych jest niezwykle istotne, m. in. ze względu na powszechność chorób sercowo-naczyniowych oraz możliwość zapobiegania im lub ograniczania ich skutków przy odpowiednio prowadzonej diagnostyce. Wykorzystanie w tym celu metod uczenia maszynowego w sposób zaproponowany przez Doktorantkę również zasługuje na docenienie. Wykazała się ona umiejętnością konstrukcji tego typu metod oraz odpowiedniego przygotowania danych wejściowych, a także krytycznej analizy uzyskanych wyników. Wyniki te są w każdym z trzech wątków badawczych bardzo interesujące i wskazują na możliwość wykorzystania podejścia zaproponowanego przez Doktorantkę w ewentualnych nowych, efektywnych, także pod względem kosztów, metodach diagnostycznych.

W rozprawie znajduje się spis literatury zawierający ponad 190 publikacji, z których mgr Białończyk-Cyba korzystała we właściwy sposób, opisując zagadnienia badawcze, którymi się zajmowała oraz przedstawiając stan wiedzy z nimi związanej.

Jak było wspomniane już wcześniej, rozprawa napisana jest starannie i znalazło się w niej bardzo niewiele drobnych błędów językowych.

Cel sformułowany przez Doktorantkę na początku rozprawy został przez nią osiągnięty, gdyż zaproponowane metody oparte na algorytmach uczenia maszynowego mogą potencjalnie być wykorzystane w badaniach przesiewowych zwapnienia błony środkowej i wewnętrznej ściany naczyń krwionośnych, przy czym wydaje się, że powinny być one możliwe do wdrożenia w praktyce klinicznej, a koszt ich zastosowania powinien być niewielki w porównaniu do innych stosowanych obecnie metod.

Trzy sformułowane przez Doktorantkę hipotezy zostały także pozytywnie zweryfikowane w toku badań opisanych w rozdziałach trzecim, czwartym i piątym. W rozdziałach tych znalazły się także odpowiedzi na pytania szczegółowe postawione przez Doktorantkę w związku z poszczególnymi hipotezami.

W rozdziale szóstym Doktorantka zwróciła uwagę na pewne ograniczenia badań, które przeprowadziła. Zauważyła m. in., że zaproponowane metody przetestowane zostały na danych pochodzących od dość wąskiej grupy osób, a ponadto były to osoby cierpiące na przewlekłą chorobę nerek. Doktorantka słusznie zauważa, że metody te należałoby przetestować na danych pochodzących z większych i bardziej zróżnicowanych grup osób. Interesujące byłoby poznanie opinii Doktorantki na temat tego, czy jej zdaniem dane na których testowała zaproponowane przez siebie metody były na tyle specyficzne, iż można się spodziewać znacząco innych wyników w przypadku innych zestawów danych, czy raczej nie.

Ponadto, w przypadku badań opisanych w rozdziale trzecim wszystkie testowane metody dawały zestawy biomarkerów bardzo zbliżone pod względem zdolności predykcyjnej, więc być może w tym przypadku wybór najlepszej metody był nieco ułatwiony, gdyż należało wybrać tę, która daje zestaw najtańszy. Jak należałoby jednak wybrać najlepszą metodę w sytuacji, w której zestawy biomarkerów wskazywane przez poszczególne metody bardziej różniłyby się zdolnościami predykcyjnymi? Czy w takim przypadku uwzględnienie efektywności kosztowej również dawałoby jasne wskazówki?

Zaproponowane przez Doktorantkę metody uczenia maszynowego opisane są w publikacjach będących podstawą rozprawy, nieco szkoda jednak, że nie zostały one opisane również w głównym tekście rozprawy.

### **3. Podsumowanie**

Moim zdaniem mgr Urszula Białończyk-Cyba przedstawiła w swojej rozprawie doktorskiej interesujące wyniki dotyczące zastosowania metod uczenia maszynowego do wykrywania

zwapnień ścian naczyń krwionośnych. Metody te są wartościowe zarówno z teoretycznego, jak i praktycznego (klinicznego) punktu widzenia, gdyż stanowią efektywną kosztowo alternatywę dla metod diagnostycznych stosowanych obecnie. Mogą więc przyczynić się do istotnego zwiększenia dostępności metod diagnostycznych zwapnienia naczyń. O wadze uzyskanych przez Doktorantkę wyników świadczy też fakt, że efekty badań opisanych w rozprawie doktorskiej mgr Białończyk-Cyba zostały opublikowane w trzech bardzo dobrych czasopismach z listy JCR. Warto także zauważyć, iż Doktorantka opublikowała ponadto cztery artykuły niezwiązane bezpośrednio z tematyką rozprawy. Również te artykuły ukazały się w bardzo dobrych czasopismach z listy JCR.

### **III. Konkluzja**

Rozprawa doktorska mgr Urszuli Białończyk-Cyby zawiera oryginalne i interesujące wyniki naukowe dotyczące zastosowania metod uczenia maszynowego do wykrywania zwapnień ścian naczyń krwionośnych. Moim zdaniem przedstawione w niej wyniki stanowią istotny wkład do dyscypliny inżynieria biomedyczna. Uważam, że wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez obowiązujące przepisy zostały spełnione z nadmiarem. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr Urszuli Białończyk-Cyba do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora.

