Streszczenie Rozszerzone Pracy Doktorskiej pt.

„Integration of Statistical Data Analysis and Surrogate Modeling for Uncertainty Quantification, Sensitivity Analysis and Inverse Problems involving Fluid-Structure Interaction models"

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest rozwinięcie metody do bezinwazyjnego wyznaczania lokalnej sztywności ludzkich tętnic. Sztywność tętnicza jest powszechnie uznanym markerem pozwalającym na wczesną detekcję patologicznych chorób układu krwionośnego, takich jak np. przerost lewej komory serca czy udar mózgu. Niestety obecnie używane metody diagnostyczne, tj. pomiar regionalnej sztywności w oparciu o prędkość rozchodzenia fali na odcinku udowo-szyjnym, pomijają wiele niuansów związanych z poprawną diagnostyką. Głównym problemem jest to, że podczas pomiarów regionalnych, otrzymane wartości są uśrednione i nie do końca reprezentatywne, gdyż sztywnienie tętnicze jest zjawiskiem wysoce lokalnym i skupionym. W związku z tym, przy regionalnym podejściu, bardzo łatwo można pominąć lokalne patologie, które mogą już wskazywać na wczesne fazy patologii, umożliwiając wczesną diagnozę i działania zapobiegawcze. Kolejną przewagą rozwijanej metodologii jest użycie aparatu USG w celu pomiaru odkształceń tętniczych i wyznaczenie sztywności w oparciu o nie. Użycie USG jest przewagą w stosunku do istniejących metod ze względu na dostępność tego sprzętu, łatwość obsługi oraz dużą liczbę wykwalifikowanego personelu.

Rozwój powyższej metody jest oparty na kilku krokach, każdy z nich dokładnie opisany w rozprawie doktorskiej. Przede wszystkim, ważne jest potwierdzenie, że aparat USG będzie w stanie poprawnie (i z dużą dokładnością) odczytać przemieszczenia tętnic. Zostanie do zademonstrowane drogą eksperymentalną. Przeprowadzone eksperymenty będą wymagały analizy statystycznej pod kątem powtarzalności i wiarygodności. Po potwierdzeniu USG jako odpowiedniej metody, koniecznym będzie rozwój metodologii, która pozwoli oszacować lokalną sztywność tętniczą w oparciu o dane zarejestrowane przez USG. W związku z tym, że USG nie jest w stanie bezpośrednio zmierzyć sztywności tętniczej, a jedynie parametry związane z geometrią tętnic, koniecznym będzie użycie metodologii problemów odwrotnych. Polega ona na użyciu różnych technik optymalizacyjnych i statystycznych w celu odtworzenia określonych parametrów. Najczęściej używa ona tzw. forward model, czyli model który z góry zakłada określone wartości parametrów (np. sztywność tętnicza) i przewiduje określoną wielkość (np. przemieszczenia ścian tętnic). Następnie model ten jest zaimplementowany w pętli optymalizacyjnej, gdzie następuje dopasowanie produkowanych wielkości przy danych założeniach modelu do faktycznych, zmierzonych wielkości. Najbardziej realistycznym modelem symulującym odkształcenia tętnic, jest model Fluid-Structure Interaction (FSI), gdzie następuje bezpośrednia interakcja przepływającego płynu z otaczającym naczyniem. Pomimo dużej dokładności, taki model niestety jest bardzo wymagający obliczeniowo co sprawia że jest dużym ograniczeniem dla odwrotnej metodologii. Dlatego koniecznym będzie stworzenie statystycznego modelu zastępczego który umożliwi

wiarygodne odtworzenie modelu FSI, przy ograniczeniu czasu ewaluacji. Rozwój takiego modelu umożliwi również zastosowanie metodologii Kwantyfikacji Niepewności i Analizy wrażliwości. Jej zasotosowanie pozowoli nie tylko na oszacowanie niepewności obecnej w modelu, ale również wskaże dalsze kierunki przeprowadzania badań eksperymentalnych oraz pomoże ograniczyć zbiór parametrów wejściowych do całej metodologii. Ostatecznym celem będzie złożenie tego wszystkiego w całość i zaimplementowanie w problemie odwrotnym co umożliwi na odwrotne oszacowanie sztywności tętniczej.

Poniższa praca doktorska przechodzi po kolei po każdym z kroków wymaganych do stworzenia opisanej metodologii. W pierwszej kolejności koniecznym była walidacja używania USG do odczytu przemieszczeń ścian tętniczych. W tym celu zostało skonstruowane stanowisko laboratoryjne. Najważniejszym elementem rzeczonego stanowiska jest akwarium mające imitować ludzkie warunki fizjologiczne, w którym znajduję się fantom tętniczy (tj. materiał syntetyczny mający imitować zachowanie prawdziwej tętnicy ludzkiej). Na tym fantomie skupione są dwie bardzo szybkie kamery, zdolne rejestrować obraz w tysiącach klatek na sekundę, co wynika z tego że odkształcenia są zjawiskiem dziejącym się w skali czasu kilku milisekund do maksymalnie paru sekund. Przed i po akwarium zlokalizowane były sprzęty umożliwiające pomiar własności przepływowych płynu (przepływomierze oraz przetworniki ciśnienia). Cały układ sterowany był pompą okresową, mającą odzwierciedlać ludzkie serce. Przed rozpoczęciem eksperymentów, konieczne było ich zaplanowanie – ostatecznie pozostano przy 4 seriach pomiarowych reprezentujących zakres ciśnień od zdrowych pacjentów po ludzi z nadciśnieniem pierwszej kategorii (kategorie w oparciu o raport American Heart Association, AHA). Pomiary w każdej z kategorii były powtarzane wielokrotnie. Poza konstrukcją stanowiska i planowanie pomiarów, jednym z celów pracy było stworzenie infrastruktury, która będzie w stanie przetworzyć zarejestrowane dane eksperymentalne (przepływy, ciśnienia, zdjęcia z kamer). Gdy takowa została stworzona i przetworzone dane zasugerowały, że użyte fantomy odkształcają się symetrycznie, możliwym był demontaż jednej z kamer oraz podmienienie jej sondą USG. W ten sposób możliwym było jednoczesne rejestrowanie odkształceń z użyciem kamery (traktowanej w tym wypadku jako pomiar referencyjny) oraz sondy USG, której to odczyty miały być zwalidowane. Po przeprowadzonych eksperymentach, potwierdzonym zostało że odkształcenia rejestrowane przez system USG oraz kamery są bardzo zbliżone.

Następnym krokiem było stwierdzenie jak bardzo faktycznie podobne są do siebie pomiary kamer oraz USG, oraz ogólnie, jak bardzo powtarzalne są eksperymenty same w sobie. Zostało to zrobione drogą statystyczną z użyciem metodologii zwanej Linear Mixed-Effects Modeling (LMEM). Struktura danych została określona jako hierarchiczna ze względu na fakt, że każdy przypadek reprezentował jedna wartość ciśnień (skategoryzowaną przez AHA), każdy przypadek miał wiele pomiarów, każdy pomiar trwał określoną ilość cykli. By dobrze odzwierciedlić tą strukturę, stworzonych zostało wiele

modeli o zwiększającym się stopniu skomplikowania. Ostatecznie okazało się, że najbardziej skomplikowany model odzwierciedlający całą zaprezentowaną strukturę dopasował się najlepiej do danych (przy uwzględnieniu metryk zniechęcających nadmierną parametryzację, e.g. Akaike Information Criterion). Tak zdefiniowany model został zastosowany do każdego przetwornika ciśnienia, przepływomierza oraz kamer. To umożliwiło stosowane opisanie błędów występujących na każdym kroku hierarchii oraz poprawne oszacowanie błędu wynikającego z hałasu i niedokładności obecnych w samym sprzęcie. Oszacowane błędy były bardzo niskie i po nałożeniu ich na dane reprezentujące pomiary kamer i porównaniu z danymi z USG (tu niepewność była wyliczona przez eksperta wykonującego pomiary USG), potwierdzonym zostało że pomiary są do siebie bardzo zbliżone a niepewność eksperymentalna wobec nich była bardzo niska. W ten sposób użycie systemu USG zostało zwalidowane, co pozwala na dalszy rozwój metodologii.

Jak wspomniane powyżej, kolejnym elementem układanki jest tzw. forward model. Został on zbudowany w oparciu o metodologię FSI. Ze względu na istnienie wielu definicji materiałów mogących symulować jej zachowanie, celem było osiągnięcie największej prostoty która nadal będzie dosyć realistyczna. W tym celu zostały rozwinięte dwa modele FSI, jeden w oparciu o komercjalne oprogramowanie ANSYS (stosujący mniej stabilne, ale łatwiejsze w implemetnacji partitioned FSI) oraz oprogramowaniem open-source FEBIO (stosujące bardziej dokładne i stabilne, ale wymagające podejście monolithic FSI). Oprogramowania i zaimplementowane przez nie modele ciał stałych (linowo elastyczne, izotropowo elastyczne, Neo-Hookean) zostały ze sobą porównane i wypadły bardzo podobnie. Ostatecznie jeden z tych modeli musi zostać zautomatyzowany do wygenerowania zestawu danych, na których będzie wytrenowany model zastępczy użyty m.in. w problemie odwrotnym. Niestety komercjalna natura oprogramowania ANSYS oraz jego trudna dostępność pod względem programistycznym przeważyły nad decyzją użycia FEBIO. W związku z tym, odkształcenia przewidywane przez FEBIO zostały porównane z tymi wyprodukowanymi przez eksperymenty (dane materiałowe do stymulacji pochodziły od zewnętrznych eksperymentatorów i zostały opisane w pracy). Po uwzględnieniu niepewności obecnej w danych eksperymentalnych i porównaniu z danymi z symulacji, bardzo dobre dopasowanie modelu do fizycznych danych było widoczne w 3 z 4 przypadków, i dosyć satysfakcjonujące w pozostałym przypadku.

Kolejnym krokiem było zastosowanie zwalidowanego i samodzielnie zautomatyzowanego modelu FSI do generacji danych treningowych dla modelu zastępczego. Jako że statystyczne modele o charakterze Machine Learningowym są obecnie dynamicznie rozwijająca się dziedziną, przeprowadzony został przegląd literaturowy na temat współczesnych metod i praktyk używanych w inżynierii i w nauce (zawarty we wstępie). Zanim zapadła decyzja co do metody, przestrzeń eksperymentalna została zdefiniowana (tj. wybór parametrów jak Moduł Younga, Stosunek Poisson, promień tętnicy, itd.) i niepewności wobec parametrów zostały założone. Zostało to osiągnięte w sposób hybrydowy: bazując zarówno na danych eksperymentalnych jak i

literaturowych. Korelacja pomiędzy poszczególnymi parametrami (np. ciśnienie oraz przepływ) została uwzględniona. Następnym krokiem był wybór metody próbkowania przestrzeni eksperymentalnej. Klasyczne metodologie, np. Full Factorial Design czy Random Sampling, zostały pokrótce opisane i porównane z nowoczesnymi metodami Quasi-Random Sampling. Wybraną metodą, zważając na jej wady i zalety, zostały sekwencje Hammersleya. Jeśli chodzi o wybór modelu zastępczego, został on zawężony do dwóch popularnych metod: Gaussian Process Regression (GPR) oraz Reduced Order Model (ROM). Teoria obu modeli została przyblizona oraz modele wytrenowane i porównane między sobą. Zwycięzcą okazał się wariant GPR, mianowicie Sparse Gaussian Process Regression.

Przedostatnim krokiem było zastosowanie rozwiniętego modelu do przeprowadzenia Kwantyfikacji Niepewności i Analizy Wrażliwości (ang. *Uncertainty Quantification and Sensitivity Analysis, UQSA*). Pierwsza technika umożliwia nam ocenienie jak dużą niepewnością charakteryzuje się nasz model ze względu na obarczone niepewnością parametry wejściowe. Druga technika umożliwia ocenienie parametrów które są najbardziej wpływowe na niepewność wynikająca w modelu oraz spostrzeżenie tych, których wpływ jest znikomy. Warto wspomnieć, że pomijając bardzo proste sytuacje, gdzie dany model jest liniową kombinacją parametrów i największą niepewność można przypisać do parametrów z największą wariancją, w innych sytuacjach metodologia UQSA jest bardzo użytecznym i informatywnym narzędziem. Dwie główne kategoryzacje, tj. global UQSA (umożliwiająca średnią charakteryzację niepewności w całej przestrzeni możliwych ewaluacji modelu) oraz local UQSA (umożliwiającą dokładną charakteryzację niepewności modelu w obrębie wybranych punktów) zostały opisane. Techniki oparte o dekompozycję wariancji zostały zastosowane ze względu na przystępność literatury i ich dokładność. Bazują one na wskaźnikach zwanych indeksami Sobola, mające determinować stopień wpływu danego parametru na całkowitą wariancję w systemie. Metody zostały samodzielnie zaimplementowane i porównane z funkcją będącą złotym standardem walidacji metod *UQSA*, tj. Ishigami function. W celu poprawnego przeprowadzenia analizy, parametry musiały wpierw zostać zdekorelowane a następnie model zaimplementowany w pętli Monte Carlo estymującej indeksy Sobola. Sama estymacja indeksów również została zagnieżdżona w pętli *bootstrap* umożliwiającej oszacowanie błędu estymacji indeksów. Z przeprowadzonych analiz wynikło, że przy obecnych założeniach, parametrem najbardziej wpływającym na skalę niepewności modelu FSI jest moduł Younga. Jest to parametr, któremu w dalszych rozważaniach naukowych wypadałoby poświęcić najwięcej uwagi, gdyż redukcja charakteryzującej go niepewności najbardziej zredukuje niepewność obecną w modelu. Innym wnioskiem płynącym z analiz, jest fakt że inne parametry nie są aż tak wpływowe na ostateczną wariancję modelu i mogą one zostać utwierdzone przy ich referencyjnych wartościach.

Ostatnim krokiem pracy, było spięcie wszystkich powyższych kroków w celu rozwinięcia metodologii umożliwiającej odwrotną estymację parametrów. Zostało to

zrealizowane poprzez, podobnie do eksperymentu, zaimplementowanie hierarchicznej struktury danych. Tutaj, poszczególna i podrzędna sztywność jednej tętnicy (np. jednego pacjenta, fantoma) była estymowana jednocześnie wraz z nadrzędną, ogólną sztywnością populacji. Bazując na wynikach analizy UQSA, zainteresowanie zostało zawężone do estymacji bezpośrednio sztywności tętniczej, tj. Modułu Younga. Zastosowaną metodologią było Hierarchical Bayesian Estimation, polegające na estymacji całych dystrybucji prawdopodobieństwa, zamiast poszczególnych wartości. Taka technika jest cennym atutem dla diagnostyków, gdyż poza wartością podsumowującą oszacowaną sztywność tętniczą (np. średnia czy mediana), zapewnia ona również całą niepewność związaną z tym szacunkiem. Taka reprezentacja sztywności bardziej wiarygodnie oddaje pewność modelu oraz analityka i jest bezpośrednim wskaźnikiem wpływającym na decyzję personelu medycznego. W celu przyspieszenia inferencji parametrów, zastosowana klasyczna metodologia Markov Chain Monte Carlo Metropolis-Hastings, została zastąpiona Hamiltonian Monte Carlo, charakteryzujące się drastycznym przyspieszeniem procedury estymacji parametrów. Otrzymane wyniki okazały się bardzo zbliżone do wartości referencyjnych i stanowią obiecujący przykład implementacji metodologii w zakresie klinicznym.

Podsumowując, w zakresie tej pracy doktorskiej, została rozwinięta i z walidowana metodologia bezinwazyjnej estymacji lokalnej sztywności tętnic ludzkich. Została ona przetestowana i zwalidowana w warunkach eksperymentalnych oraz bazując na fantomach tętniczych. Każdy z podjętych kroków został przetestowany i sprawdzony oraz ostatecznie zwalidowany na danych eksperymentalnych. Nie oznacza to jednak, że temat został wyczerpany. W pracy zostały zasugerowane dalsze kroki, które mogą przysłużyć się dalszemu rozwojowi metodologii jako całości (implementacja metody na pacjentach ludzkich) oraz każdemu z poszczególnych kroków (zastosowanie innych definicji materiałów, alternatywne metody przeprowadzania analiz UQSA, dalsze rozwijanie hierarchii w modelowaniu danych eksperymentalnych, itd.).

Autor

Aleksander Sinek