

Dr hab. inż. Jarosław Śmieja, prof. nzw. Pol.Śl.
Instytut Automatyki
Politechnika Śląska w Gliwicach

Recenzja rozprawy doktorskiej

Tytuł rozprawy: **Mathematical modelling of cardiovascular response to haemodialysis**

Autor rozprawy: **mgr inż. Leszek Pstraś**

Promotor: Prof. dr hab. Jacek Waniewski

1. Zagadnienia naukowe rozpatrywane w pracy i jej charakter.

Tematem recenzji rozprawy jest matematyczne modelowanie procesów fizjologicznych, zachodzących w organizmie pacjentów, poddanych hemodializie, pozwalające na oszacowanie zmian podstawowych parametrów układu krążenia, w szczególności ciśnienia i objętości krwi. Uwzględnione przy tym zostały fizjologiczne mechanizmy sprzężeń zwrotnych, występujące w układzie krążenia. Część parametrów modelu zaczerpnięto z literatury, a część wyestymowano tak, by dopasować wyniki symulacji do dostępnych danych klinicznych. Przeprowadzono również lokalną analizę wrażliwości modelu i wskazano parametry, które mają szczególnie istotny wpływ na ciśnienie krwi podczas dializy. Ponadto, pokazano wpływ doboru początkowego momentu śledzenia zmian parametrów krwi na błąd szacowania względnych zmian objętości krwi.

Praca ma, co prawda, charakter teoretyczny, ale o bezpośrednim przełożeniu na praktykę kliniczną. Wyniki symulacji mogą być wykorzystywane do planowania i modyfikacji protokołu hemodializy.

Cel postawiony w pracy, czyli „*opracowanie kompleksowego fizjologicznego modelu układu krążenia oraz wymiany wody i substancji w organizmie człowieka umożliwiającego dogłębną analizę dynamiki wahań ilości wody, stężeń poszczególnych substancji oraz ciśnienia krwi podczas hemodializy*” został w pełni osiągnięty, model dobrze odzwierciedla dynamikę zmian parametrów krwi obserwowaną u pacjentów, a jego zalety i wady zostały bardzo dobrze opisane w rozprawie.

2. Analiza źródeł

Spis literatury zawiera 324 pozycji, w tym kilka współautorstwa Doktoranta. Duża ich liczba pochodzi z ostatnich kilku lat. Wydaje się, że można było ograniczyć tę listę, zwłaszcza, że część pozycji jest grupowo cytowana w części wprowadzającej podstawy biologiczne. Z drugiej strony, tak obszerna lista świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu Doktoranta w aktualnej literaturze światowej. Jedyną wątpliwość może dotyczyć pozycji [153] – jest to praca pochodząca z ArXiv, a biorąc pod uwagę rok umieszczenia jej w repozytorium i fakt, że nie została dotąd opublikowana, do jej wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Wnioski wyciągnięte z przeglądu źródeł nie budzą zastrzeżeń.

3. Poprawność założeń i rozwiązań

Należy stwierdzić, że modele omawiane w rozprawie, przyjęte w nich założenia oraz metody matematyczne i obliczeniowe, wykorzystane do wykazania poprawności sprawdzanych hipotez są poprawne, a wszystkie przyjęte założenia dobrze uzasadnione za pomocą przedstawionego rozumowania oraz odwołań do literatury

4. Oryginalność rozprawy.

Modele przedstawione w rozprawie stanowią rozszerzenie modeli wprowadzonych w trzech pracach, których Doktorant był współautorem, opublikowanych w czasopiśmie naukowych z listy JCR. Wykorzystane zostały w niej standardowe metody konstruowania i analizy modeli, same modele jednak są niewątpliwie oryginalne.

Do szczególnie wartościowych, oryginalnych elementów rozprawy, istotnych z naukowego punktu widzenia, stanowiących dorobek Autora, należy zaliczyć:

- Integrację modeli wymiany substancji podczas dializy z modelem układu naczyniowo-sercowego, co w znaczący sposób może wpłynąć na planowanie i modyfikację protokołów hemodializy pod kątem zmniejszenia liczby przypadków hipotensji
- Wskazanie wpływ doboru początkowego momentu śledzenia zmian parametrów krwi na błąd szacowania względnych zmian objętości krwi
- Opracowanie modelu próby Valsalvy, który w znacznie lepszym stopniu, niż modele dostępne w literaturze, odzwierciedla wyniki kliniczne (wyniki przedstawiono w załączniku A do rozprawy, na podstawie pracy opublikowanej w Math Med Biol, Doktorant jest pierwszym współautorem)

5. Sposób przedstawienia wyników

Struktura rozprawy jest logiczna, a wyniki przedstawione zostały w czytelny sposób. Na szczególne podkreślenie zasługuje samokrytyczne spojrzenie na uzyskane wyniki – w wielu miejscach pracy mankamenty modelu są szeroko dyskutowane przez Autora. Wątpliwości może jedynie budzić przedstawianie dopasowania symulacji do wyników klinicznych na podstawie uśrednionych wartości pomiarowych (patrz uwaga 8.1)

6. Słabe strony rozprawy

Jak podkreślił Autor we wstępie do rozdziału 3, model opracowany w ramach rozprawy jest rozszerzeniem dotychczas istniejących. Powstają tu jednak dwa podstawowe pytania, na które nie znalazłem w pracy odpowiedzi:

- 6.1. Jedną głównych modyfikacji wprowadzonych do modelu jest uwzględnienie erytrocytów jako osobnego subkompartementu, w każdym rozpatrywanym kompartmentcie układu naczyniowego. Nie zostało jednak nigdzie wyjaśnione, dlaczego akurat ten element wymaga osobnego modelowania. Tak więc znaczące zwiększenie wymiarowości i liczby parametrów modelu nie zostało uzasadnione.
- 6.2. Nie ulega wątpliwości, że model uwzględnia procesy bądź zależności dotąd pomijane w pracach wcześniejszych. Ma to jednak sens w dwóch przypadkach: gdy rozszerzenie modelu pozwala na dokładniejsze odzwierciedlenie obserwowanych klinicznie zjawisk lub gdy umożliwia analizę takich procesów, jakie do tej pory nie mogły być badane. W pierwszym przypadku należałoby pokazać, w czym istniejący model jest lepszy od dotychczas istniejących – a zostało to pokazane jedynie dla próby Valsalvy, w dodatku A, czyli poza główną częścią pracy. W drugim przypadku zysk jest oczywisty w kontekście jawnego uwzględnienia kompartmentów obejmujących zewnętrzne urządzenia, natomiast brakuje dyskusji dotyczącej zysków z uwzględnienia dodatkowych zjawisk i zależności wymienionych w podrozdziale 3.1.

7. Co wniosła rozprawa do nauki?

Zintegrowany model, opracowany w ramach rozprawy, umożliwia symulacyjne sprawdzenie zmian istotnych klinicznie parametrów pojedynczego pacjenta, co może być wykorzystane w modyfikacji standardowych protokołów hemodializy. Wykazuje, jakie jest źródło niedoszacowania zmian objętości krwi, estymowanych na podstawie hematokrytu. W

szerszym kontekście, model pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmów i dynamiki procesów zachodzących w organizmie pacjenta w trakcie hemodializy.

8. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne

Praca została napisana bardzo starannie. Niemniej jednak pojawiły się w niej pewne niejasności, istotne w tym sensie, że Doktorant powinien się do nich odnieść w trakcie obrony (zwłaszcza 8.1 - 8.8), podobnie jak do uwag 6.1 i 6.2, oraz nieliczne błędy redakcyjne. W szczególności:

- 8.1. Porównanie z danymi klinicznymi. Jak już wspomniano w punkcie 5 niniejszej recenzji, biorąc pod uwagę zróżnicowanie pacjentów należałoby, oprócz pokazania porównania symulacji i danych klinicznych dla średniej z populacji, przedstawić również takie porównanie dla pojedynczych pacjentów (zwłaszcza, że były dla nich estymowane indywidualne parametry), w tym najgorsze z dopasowań – dotyczy to np. rys. 4.7.
- 8.2. Analiza wrażliwości. W pracy przeprowadzona została lokalna analiza wrażliwości z wykorzystaniem znormalizowanych funkcji wrażliwości. Funkcje te zostały wyznaczone za pomocą metody różnic skończonych. Biorąc pod uwagę postać równań należy się spodziewać, że zostały one wyznaczone z wystarczającą dokładnością, jednak nasuwają się następujące pytania:
 - 8.2.1. W podrozdziale 4.1.2 nominalna wartość parametrów była zmieniana o 0.1% (str. 86), natomiast w podrozdziale 4.1.3, dla innych parametrów o 0.01% (str. 90). Dlaczego zostały wykorzystane różne wartości odchyłki względnej i czy mogło to mieć wpływ na uzyskane rankingi parametrów?
 - 8.2.2. Skoro wskaźniki wrażliwościowe były wyznaczone numerycznie, a wykorzystano jedynie MAP jako wielkość wyjściową, to można byłoby dodatkowo sprawdzić, jak zmieniałaby się wartość MAP w przypadku większych zmian wartości parametru. W tym celu wystarczyłoby przeprowadzić symulację ze zmienioną wartością parametru i wykorzystać np. pole powierzchni pomiędzy przebiegami uzyskanymi dla nominalnej i zmienionej wartości parametru – jak wpłynęłoby to na rankingi tych parametrów? Jest to o tyle istotne, że lokalna analiza wrażliwości wskazała m.in. wagę pacjenta jako jeden z istotnych parametrów, a z przedstawionych danych klinicznych wynika, że jej wartość znacznie różniła się między pacjentami (podobnie sprawa przedstawia się z parametrem HR).
 - 8.2.3. Na rys. 4.4. i 4.6 przedstawiono rankingi parametrów, opracowane na podstawie wartości znormalizowanej funkcji wrażliwości, odniesione do „*pre-dialysis steady state conditions*”. To sformułowanie jest niejasne. Wygląda na to, że wartość funkcji wrażliwości w chwili 4h została podzielona przez wartość tej funkcji w chwili 0. Jeśli tak jest w rzeczywistości, to informacja zawarta na wykresie nie odpowiada istotności parametrów, a mówi jedynie, jak zmieniła się wrażliwość na końcu horyzontu symulacji w stosunku do wrażliwości początkowej. Należy wyjaśnić sposób tworzenia rankingu i uzasadnić jego interpretację.
 - 8.2.4. Czy skoncentrowanie się wyłącznie na końcowej wartości funkcji wrażliwości przy tworzeniu rankingu parametrów jest zasadne? W wielu przypadkach do tworzenia takich rankingów wykorzystuje się wskaźniki całkowite, co często odpowiada średniej wartości funkcji wrażliwości (co prawda począwszy od ok. 1 godziny wszystkie funkcje wrażliwości są monotoniczne, więc prawdopodobnie nie zmieniałoby to wniosków płynących z analizy wrażliwościowej, ale należałoby jednak uzasadnić zaproponowane podejście pod tym kątem).
 - 8.2.5. W jaki sposób w analizie wrażliwości zostały uwzględnione zależności pomiędzy parametrami (o ile w podrozdziale 4.1.2 analizowane są parametry, których wartości

założono z góry, w podrozdziale 4.1.3 dokonano analizy wybranych parametrów, które zależą od innych).?

- 8.3. Model opracowany w ramach rozprawy pomija kwestię pulsacyjnego wymuszenia przepływu krwi. Jednakowoż, z punktu widzenia dynamiki odpowiedzi takiego układu, pulsacyjny charakter wymuszenia może znacząco wpływać na otrzymywane wyniki i wnioski końcowe, ze względu na zależność charakterystyk poszczególnych elementów od częstotliwości wymuszenia. Czy można założyć, że w zakresie częstotliwości fizjologicznych charakterystyki częstotliwościowe układu są „płaskie”?
- 8.4. Na str. 44 pojawiło się następujące wyjaśnienie zależności występujących w równaniu (14): „*For the control of systemic resistance, the negative sign is used before X_R in equation (14) to describe the inverse relationship between the blood pressure and systemic resistance*” – ponieważ, niezależnie od znaku X_R , wartość wyrażenia $\exp(-X_R/k_R)$ jest dodatnia, należałoby przedstawić bardziej szczegółowe wyjaśnienie.
- 8.5. Brakujące elementy opisu modelu – np. na Rys. 3.3. przedstawiono znormalizowane charakterystyki wielkości „objętości wyrzutowej” i „stroke work”, przy czym pojęcie „stroke work” nie zostało nigdzie zdefiniowane, nie podano również, na czym polega normalizacja. Na Rys. 4.8 umieszczone zostały dane kliniczne – nie wiadomo jednak, czy są to dane dla wybranego pacjenta, czy średnia z populacji (w tym drugim przypadku – dlaczego nie zaznaczono odchylenia standardowego bądź przedziałów ufności?)
- 8.6. Wymiarowość. Przy tak dużym wymiarze modelu powstaje naturalne pytanie o obserwowalność zmiennych i identyfikowalność parametrów. Jest to jednak bardzo złożone zagadnienie, zazwyczaj pomijane. Niemniej jednak należałoby odpowiedzieć przynajmniej na następujące pytania:
 - 8.6.1. W rozdziale 3.8 można znaleźć informację, że model składa się z 33 równań różniczkowych i około 800 równań pomocniczych. Pojawia się więc naturalne pytanie, w jaki sposób można ocenić jego poprawność, skoro z oczywistych względów tylko część równań pojawia się w pracy a także, w jaki sposób Doktorant sprawdzał poprawność implementacji modelu?
 - 8.6.2. Do wyznaczenia parametrów modelu wykorzystano funkcję `fminsearch`. Algorytm w niej zaimplementowany nie gwarantuje zbieżności do lokalnego minimum, która to informacja znajduje się w opisie funkcji w środowisku Matlab. Ponadto, rozwiązywany za jej pomocą problem optymalizacji jest nieliniowy, o bardzo dużym wymiarze, i może istnieć wiele minimów lokalnych. Czy problem niejednoznaczności wyznaczenia parametrów został rozważony (jeśli tak, to w jaki sposób)?
- 8.7. W opisie pod równaniem (33) zaznaczono, że parametry F_{ic} i F_{is} są zmienne. Jednak w dalszej części pracy podane są jedynie pojedyncze wartości tych parametrów. Należałoby wyjaśnić tę rozbieżność.
- 8.8. Wzór (44) pozwala wyliczyć jeden z wymiarów erytrocytu – jest on jednak uzależniony od kompartmentu. Jak jest uzasadnienie takiego podejścia?
- 8.9. Schematy blokowe przedstawione na rys. 3.5 można uznać za poprawne jedynie w przypadku, gdy nieliniowości charakterystyk lewego i prawego przedsionka są takie same (co do kształtu i zakresu) – czy to założenie jest spełnione?
- 8.10. Jak już wspomniano wcześniej, praca jest napisana starannie, jednak Autor nie uniknął pewnych (nielicznych) błędów językowych i edytorskich:
 - 8.10.1. Zły szyk zdania, np. „*to remove from the body redundant or toxic substances*” (str. 13) – powinno być „*to remove redundant or toxic substances from the body*”, „*A similar treatment to HD is haemodiafiltration*” (str. 19) – powinno być „*Haemodiafiltration is a treatment similar to HD*”.

- 8.10.2. W środku zdania raczej nie powinno się używać znaków mniejszości/większości – należałoby je zastąpić słowem „nie mniejszy” – np. „[...] defined IDH as a decrease of systolic blood pressure (SBP) ≥ 20 mm Hg or a decrease of mean arterial pressure (MAP) ≥ 10 mm Hg associated with symptoms” (str.21).
- 8.10.3. Niezbyt szczęśliwy dobór sformułowań – np. „the most common approach to describe the negative feedback mechanism [...], is to use a sigmoid (logistic) function” odnosi się jedynie do charakterystyki statycznej pętli sprzężenia zwrotnego, a nie opisu sprzężenia, które charakteryzuje się pewną dynamiką. Innymi przykładami są sformułowania „equations [...] are either monotonically increasing or decreasing” (str. 44) – to funkcje, a nie równania, są monotoniczne; czy „simulated parameters” (w tab. 3.10).
- 8.10.4. Nieprecyzyjne sformułowania – np. „vascular resistance is inversely proportional to the volume squared”, po czym pojawia się zależność $R \sim \frac{1}{r^4} \sim \frac{1}{V^2}$. Podobnie, w niektórych równaniach, np. (39), (51), (52), pojawiają się wartości numeryczne, podczas gdy powinny to być parametry o specyficznej jednostce (w przeciwnym wypadku jednostki lewej i prawej strony równań są różne, a w (51) i (52) dodawane są do siebie wielkości o różnych jednostkach). Równanie (82) nie opisuje procesu mieszania, jak sugeruje wprowadzające je zdanie.
- 8.10.5. Zamienne używanie sformułowań „experimental data” (np. str. 28) i „clinical data” (w pracy wykorzystywano dane kliniczne, nie eksperymentalne).
- 8.10.6. Niezbyt szczęśliwe użycie oznaczeń, które trochę utrudnia śledzenie zależności matematycznych – ta sama litera Q jest wykorzystywana do oznaczenia przepływu objętości i przepływu mas

9. Ocena rozprawy.

Reasumując, stwierdzam, że mgr inż. Leszek Pstraś wykazał się wiedzą i umiejętnościami wymaganymi do uzyskania stopnia doktora nauk technicznych w dyscyplinie Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna. Przedstawiona praca doktorska spełnia z nadmiarem wymagania stawiane pracom doktorskim przez *Ustawę o stopniach tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki* z dnia 14 marca 2003 roku (z późn. zmianami). Wniosuję o dopuszczenie mgr inż. Leszka Pstrasia do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

