

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgra Kamila WOŁOSA

pt. **Application of personalized pulse wave propagation modeling for estimating selected cardiovascular parameters**

(Zastosowanie spersonalizowanego modelowania propagacji fali pulsu do szacowania wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego)

1. Podstawa recenzji

Przedmiotem oceny jest rozprawa doktorska, której integralną część stanowią 3 opublikowane i powiązane tematycznie artykuły naukowe (Art. 187 ust.3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668)) wraz z oświadczeniami współautorów.

Podstawą opracowania recenzji jest pismo Zastępcy Dyrektora Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN d.s. Naukowych, informujące o powierzeniu mi przez Radę Naukową IBIB PAN na posiedzeniu w dniu 2 grudnia 2025 r. roli recenzenta rozprawy doktorskiej mgr. Kamila Wołosa.

2. Zakres tematyczny rozprawy

Jak wynika z licznych źródeł literaturowych, choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular* – CV) są poważnym problemem medycznym, o bardzo szerokim zasięgu. Dotyczy to w szczególności pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (*chronic kidney disease* – CKD), u których występuje wysokie ryzyko rozwoju chorób układu krążenia z powodu licznych czynników sprzyjających (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, stan zapalny i zwapnienie naczyń). Dla pacjentów z CKD postępowaniem z wyboru jest terapia dializacyjna. Najpopularniejszą z nich jest dializa pozaustrojowa, zwana hemodializą (HD), w trakcie której krew krąży pomiędzy pacjentem, a dializatorem (sztuczną nerką), gdzie następują procesy oczyszczania krwi i usuwania nadmiaru płynów. Niestety, w wielu przypadkach hemodializa stanowi poważne zagrożenie dla układu sercowo-naczyniowego pacjenta, gdyż wiąże się z dużym obciążeniem organizmu i licznymi zmianami hemodynamicznymi.

Kolejnym przypadkiem stanowiącym duże zagrożenie rozwojem chorób układu CV jest ciężkie urazowe uszkodzenie mózgu (*severe traumatic brain injury* – sTBI), co wynika między innymi ze stosowanych terapii lekami wazopresyjnymi, zwiększającymi ciśnienie krwi.

W obu wymienionych sytuacjach wskazane jest monitorowanie funkcji układu CV, co mogłoby pomóc w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym (np. niewydolność serca, arytmie, nagła śmierć sercowa).

W monitorowaniu mogą istotnie pomóc matematyczne modele określonych zjawisk zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym, zidentyfikowane (spersonalizowane) na podstawie nieinwazyjnych i łatwo uzyskiwalnych pomiarów, z których można wyznaczyć parametry ważne dla oceny stanu układu krążenia, a które nie poddają się łatwo bezpośredniej obserwacji.

Recenzowana rozprawa dotyczy właśnie budowy formalnych modeli procesów zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym ukierunkowanych na propagację fali tętna, przy pomocy których można – np. na drodze symulacji komputerowych – dokonać analizy ilościowej oraz lepiej poznać i zrozumieć (pato)fizjologiczne mechanizmy wywołujące niekorzystne reakcje układu CV obserwowane w praktyce klinicznej.

W kontekście przedstawionych powyżej uwag, podjętą tematykę rozprawy uważam za w pełni uzasadnioną, interesującą i aktualną dla współczesnych prac w dyscyplinie inżynierii biomedycznej, w obszarze metod i narzędzi modelowania matematycznego złożonych procesów zachodzących w obiektach biologicznych. Potencjalnie, rozprawa posiada również duże znaczenie dla praktyki klinicznej w zakresie monitorowania funkcji (stanu) układu sercowo-naczyniowego w sytuacjach wysokiego ryzyka (CKD, HD, sTBI), gdyż opracowane i przeanalizowane modele matematyczne, po odpowiedniej personalizacji, mogą być podstawą do prób optymalizacji procedur terapeutycznych.

3. Zawartość i układ pracy

Opiniowana rozprawa składa się z 5 rozdziałów poprzedzonych streszczeniami w języku polskim i angielskim, dwóch dodatków (CV doktoranta i oświadczenia współautorów publikacji) oraz spisu literatury zawierającego 151 pozycji i obejmuje łącznie 175 stron tekstu.

Rozdział 1. (*Introduction*), będący klamrą spinającą publikacje i nadającą im wspólny tematyczny mianownik, wprowadza czytelnika w podstawowe zagadnienia związane z monitorowaniem i modelowaniem układu sercowo-naczyniowego. Zawarto tu informacje o parametrach hemodynamicznych rejestrowanych w trakcie monitorowania i mających duże znaczenie w ocenie stanu układu CV. Szczególną uwagę poświęcono fali tętna opisując jej zawartość informacyjną, sposób pomiaru i interpretacji oraz rodzaje modeli i procedury ich identyfikacji z uwzględnieniem personalizacji, a także przedstawiono wcześniejsze badania dotyczące dopasowania modeli do zmierzonych przebiegów tętna.

Dodatkowo, w rozdziale 1 ujęto cel rozprawy oraz przedstawiono w sposób precyzyjny i jednoznaczny hipotezy i pytania badawcze.

Treścią 3 kolejnych rozdziałów są 3 publikacje stanowiące integralną część rozprawy doktorskiej. Każda z publikacji została poprzedzona streszczeniem eksponującym te hipotezy i pytania badawcze, których analizy i rozwiązania publikacja dotyczy. W oddzielnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowo informacje n.t. merytorycznego wkładu doktoranta w każdą z publikacji oraz wkład pozostałych współautorów. Podane informacje są uwiarygodnione oświadczeniami współautorów wspólnie zawartymi w dodatku B.

Publikacje będące treścią 3 rozdziałów są następujące:

Rozdział 2.

Tytuł: *Non-invasive assessment of stroke volume and cardiovascular parameters based on peripheral pressure waveform.*

Autorzy: **Wołos K.** (pierwszy autor), Pstraś L., Dębowska M., Dąbrowski W., Siwicka-Gieroba D., Poleszczuk, J.

Miejsce i czas publikacji: PLOS Computational Biology, 2024, 20(4), e1012013, doi: [10.1371/journal.pcbi.1012013](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012013).

Bibliometria: punkty ministerialne – 140, IF – 3.6.

Wkład doktoranta obejmuje konceptualizację, metodologię, implementację oprogramowania, walidację, badania eksperymentalne, analizę formalną i napisanie pierwszej wersji pracy. W szczególności doktorant opracował model matematyczny poprzez integrację zmiennej w czasie funkcji elastancji z istniejącym jednowymiarowym modelem propagacji fali tętna, przeprowadził symulacje i analizy, porównując oszacowania objętości wyrzutowej uzyskane z modelu z pomiarami kardiografii bioimpedancyjnej oraz przygotował wszystkie rysunki i tabele przedstawione w artykule oraz materiałach uzupełniających.

Wkład pozostałych współautorów: udział w dyskusjach nad koncepcją i metodologią badań, nadzór nad gromadzeniem danych medycznych wykorzystywanych w badaniach oraz przeprowadzenie wewnętrznej recenzji i korekty maszynopisu pracy.

Rozdział 3.

Tytuł: *Personalized pulse wave propagation modeling to improve vasopressor dosing management in patients with severe traumatic brain injury.*

Autorzy: **Wołos K.** (pierwszy autor), Pstraś L., Białończyk U., Dębowska M., Dąbrowski W., Siwicka-Gieroba D., Poleszczuk J.

Miejsce i czas publikacji: PLOS Computational Biology, 2025, 21(9), e1013501, doi: [10.1371/journal.pcbi.1013501](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013501).

Bibliometria: punkty ministerialne – 140, IF – 3.6.

Wkład doktoranta obejmuje konceptualizację, metodologię, implementację oprogramowania, walidację, badania eksperymentalne, analizę formalną i napisanie pierwszej wersji pracy. W szczególności doktorant rozszerzył dotychczasowy model matematyczny, włączając bardziej szczegółową sieć tętnic, wdrożył procedurę optymalizacji estymacji parametrów, przeprowadził wszystkie symulacje i analizy, a także przeprowadził analizę wrażliwości i identyfikacji parametrów w celu wyboru najbardziej informacyjnych parametrów do dopasowania danych klinicznych oraz przygotował wszystkie ryciny i tabele i zinterpretował wyniki.

Wkład pozostałych współautorów: udział w dyskusjach nad koncepcją i metodologią badań, współudział w tworzeniu statystycznych modeli predykcyjnych, nadzór nad gromadzeniem danych medycznych wykorzystywanych w badaniach oraz przeprowadzenie wewnętrznej recenzji i korekty maszynopisu pracy.

Rozdział 4.

Tytuł: *Impact of multilimb oscillometric cuff measurements on hemodynamics: Insights from pulse wave propagation modeling.*

Autorzy: **Wołos K.** (pierwszy autor), Pstraś L., Dębowska M., Poleszczuk J.

Miejsce i czas publikacji: Frontiers in Physiology, 2025, 16, doi: [10.3389/fphys.2025.1642645](https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1642645).

Bibliometria: punkty ministerialne – 140, IF – 3.4.

Wkład doktoranta obejmuje konceptualizację, metodologię, implementację oprogramowania, walidację, gromadzenie danych, badania symulacyjne, analizę formalną i

napisanie pierwszej wersji pracy. W szczególności doktorant rozszerzył dotychczasowy model matematyczny, integrując skutki niedrożności tętnicy spowodowanej napompowaniem mankietu, wdrożył ramy symulacyjne do analizy lokalnych i systemowych zmian hemodynamicznych wywołanych napompowaniem mankietu jedno- i wielokończynowego, przeprowadził analizę wrażliwości w celu identyfikacji kluczowych parametrów sercowo-naczyniowych wpływających na odpowiedź hemodynamiczną oraz przygotował wszystkie ryciny i tabele przedstawione w artykule i materiałach uzupełniających.

Wkład pozostałych współautorów: współudział w opracowaniu koncepcji i metodologii badań, walidacji modelu i prowadzeniu badań, administrowanie projektem oraz przeprowadzenie wewnętrznej recenzji i korekty maszynopisu pracy.

Rozdział 5 (*General Discussion and Conclusions*), podobnie jak *Introduction*, łączy 3 publikacje i zawiera wspólne podsumowanie uzyskanych wyników, propozycje dalszych prac oraz uwagi końcowe, wszystko odniesione do całościowego tematu pracy doktorskiej.

Układ pracy obejmuje 3 rozdziały merytoryczne (rozdziały 2, 3 i 4), w których przedstawiono teksty publikacji doktoranta składające się na rozprawę doktorską (poprzedzone obszernym streszczeniem i jednoznaczną informacją dotyczącą wkładu autora) oraz 2 rozdziały (1. i 5.) tworzące klamrę wprowadzającą w tematykę rozprawy i podsumowującą uzyskane wyniki. Przyjęta struktura rozprawy jest w pełni logiczna, gdyż pozwoliła doktorantowi na zaprezentowanie uzyskanych wyników w sposób szczegółowy, kompletny, jednolity i w szerokim kontekście literaturowym, a także potwierdza powiązanie merytoryczne publikacji i uzasadnia nadanie im wspólnego tytułu. Na szczególne podkreślenie zasługuje wysoki poziom edytorski oraz bogata i trafnie dobrana strona ilustracyjna. Ogólnie zatem, objętość pracy, jej zakres, sposób ujęcia materiału oraz redakcję całości oceniam pozytywnie.

4. Ocena rozprawy (według wytycznych przygotowanych przez RN IBIB PAN)

4.1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy (tezy rozprawy) i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?

Celem przedłożonej rozprawy doktorskiej było wykazanie czterech hipotez badawczych:

H1. Model propagacji fali tętna, po kalibracji za pomocą przebiegów ciśnienia obwodowego rejestrowanych nieinwazyjnie z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej, można wykorzystać do oszacowania parametrów pracy serca zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego.

H2. Model propagacji fali tętna pozwala na oszacowanie przebiegów rytmu tętniczego rejestrowanych jednocześnie w wielu lokalizacjach przy użyciu techniki oscylometrycznej.

H3. Parametry układu sercowo-naczyniowego oszacowane poprzez personalizację modelu propagacji fali tętna mogą być wykorzystane do przewidywania dostosowania dawkowania leków wazopresyjnych u pacjentów z ciężkim urazem mózgu.

H4. Model propagacji fali tętna można wykorzystać do oceny skutków hemodynamicznych niedrożności tętnic obwodowych spowodowanych pomiarami oscylometrycznymi za pomocą mankietu.

Realizacja celu pracy, czyli wykazanie wymienionych hipotez badawczych, wiązała się z odpowiedzią na następujące pytania badawcze:

H1Q1. W jaki sposób można skutecznie połączyć model propagacji fali tętna ze zmienną w czasie funkcją elastancji lewej komory?

H1Q2. Jak wartości objętości wyrzutowej serca oszacowane na podstawie modelowania propagacji fali tętna mają się do wartości uzyskanych za pomocą kardiografii bioimpedancyjnej?

H2Q1. Które parametry modelu propagacji fali tętna należy dostosować, aby dopasować model do czterech obwodowych przebiegów tętna (rejestrowanych na nadgarstkach i kostkach)?

H2Q2. Czy model propagacji fali tętna może przybliżyć zarejestrowane oscylometrycznie przebiegi fali tętna z czterech miejsc obwodowych (nadgarstków i kostek)?

H3Q1. Czy wartości parametrów sercowo-naczyniowych oszacowane na podstawie modelowania propagacji fali tętna pozwalają na prognozę dostosowania dawkowania leków wazopresyjnych u pacjentów z ciężkim urazem mózgu?

H3Q2. Czy powyższe prognozy są lepsze od prognoz opartych na standardowych parametrach hemodynamicznych i charakterystyce pacjenta?

H4Q1. W jaki sposób można dostosować model propagacji fali tętna do symulacji niedrożności tętnic obwodowych spowodowanej pomiarami oscylometrycznymi przy użyciu mankietu?

H4Q2. Jakie są lokalne i centralne konsekwencje hemodynamiczne pomiarów jednokończynowych przy użyciu mankietu oscylometrycznego?

H4Q3. Jakie są lokalne i centralne konsekwencje hemodynamiczne pomiarów wielokończynowych przy użyciu mankietu oscylometrycznego?

H4Q4. Czy centralne konsekwencje hemodynamiczne pomiarów wielokończynowych mankietem oscylometrycznym są podobne u różnych osób?

Rozprawa ma charakter teoretyczno-doświadczalny, a więc typowy dla prac z zakresu zastosowań metod formalnych (matematycznych) w medycynie. Część koncepcyjna obejmuje zazwyczaj budowę odpowiednich modeli i algorytmów oraz ewentualne pokazanie ich własności na drodze analitycznej, a część eksperymentalna dotyczy badań w warunkach laboratoryjnych lub/i rzeczywistych opracowanych metod i technik i wykazanie ich praktycznej użyteczności.

W rozpatrywanym przypadku, część teoretyczna, to opracowanie (rozszerzenie) odpowiednich spersonalizowanych modeli matematycznych propagacji fali tętna, a część doświadczalna obejmuje we wszystkich przypadkach eksperymentalne (w warunkach rzeczywistych lub symulowanych) wykazanie trafności (adekwatności) modeli (ich zgodności z rzeczywistością) oraz skuteczności w uzyskiwaniu praktycznych wniosków.

4.2. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, świadczący o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

Przytoczona literatura zawarta jest w 4 miejscach: oddzielnie w 3 publikacjach wraz z materiałami uzupełniającymi oraz w ostatnim punkcie samej rozprawy. Wyrzykowa weryfikacja pozwoliła na sformułowanie hipotezy, iż w spisie literatury pracy doktorskiej, do

której odwołania umieszczono w tekście rozprawy (rozdziały 1, 5 i streszczenia prac), ujęte są wszystkie istotne pozycje zawarte w 3 publikacjach. Tak więc, recenzent ograniczył ocenę prawidłowości przytoczenia i analizy źródeł przez doktoranta do bibliografii umieszczonej w rozprawie (151 pozycji).

Pierwszy pakiet analizowanej literatury dotyczy wprowadzenia w tematykę pracy oraz zagadnień związanych z pomiarem, analizą i modelowaniem fali tętna, a więc wspólnych dla wszystkich 3 prac składających się na rozprawę doktorską:

- Uzasadnienie wyboru tematyki rozprawy (zagrożenie chorobami układu krążenia (CVD), ich powszechność (aktualne statystyki), czynniki sprzyjające – w tym przewlekłe choroby nerek (CKD) – problemy z leczeniem, konieczność monitorowania stanu układu krążenia w przebiegu CKD, a w szczególności w trakcie hemodializy (HD)) – 22 prace;
- Analiza parametrów mierzonych rutynowo w celu monitorowania funkcji układu sercowo-naczyniowego – sposoby pomiaru i ich wykorzystanie z uwzględnieniem inwazyjności pomiaru (częstość akcji serca (HR), ciśnienie tętnicze (BP), skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, DBP), średnie ciśnienie tętnicze (MAP), ciśnienie tętna (PP), objętość wyrzutowa serca (SV), rzut serca (CO), wskaźnik sercowy (CI), układowy opór naczyniowy (SVR), frakcja wyrzutowa (EF), EF dla lewej komory (LVEF) – 33 prace;
- Pomiar, analiza i modelowanie przebiegu ciśnienia tętniczego (fala tętna): (1) informacje o stanie układu sercowo-naczyniowego zawarte w fali tętna – związki pomiędzy falą tętna a parametrami funkcji układu sercowo-naczyniowego – 17 prac; (2) sposoby pomiaru i interpretacja fali tętna (metody inwazyjne/nieinwazyjne) – 30 prac; (3) modelowanie fali tętna (modelowanie hybrydowe 0-1D) – 29 prac.

Na drugi zestaw składają się pozycje bibliograficzne (łącznie 12 prac), które obejmują aktualne wyniki badań w zakresie dopasowania formalnych modeli propagacji fali tętna do wyników pomiarów rejestrowanych u konkretnego pacjenta (personalizacja modelu) i rozwijają tradycyjną metodę dopasowania poprzez ręczne strojenie parametrów modelu. W przytoczonych pracach zaproponowano następujące techniki:

- Personalizacja modelu poprzez dostosowanie kluczowych parametrów do pomiarów u 20 ochotników w procedurze optymalizacyjnej gradientowo-rojowej.
- Połączenie modelu 0-1D układu sercowo-naczyniowego z algorytmem optymalizacji do szacowania indywidualnych przebiegów ciśnienia i przepływu w tętnicach ramiennej i szyjnych. Badania przeprowadzono dla 62 ochotników.
- Estymacja parametrów hemodynamicznych poprzez połączenie uogólnionej funkcji transferu z modelem 0-1D układu sercowo-naczyniowego. Metodę zastosowano u 26 pacjentów poddanych cewnikowaniu serca.
- Metoda estymacji przebiegu ciśnienia w lewej komorze z łącznym wykorzystaniem modelu zastawek i modelu 0-1D drzewa tętniczego. Do dopasowania modelu i obserwacji wykorzystano ewolucyjny algorytm optymalizacji.
- Modelowanie propagacji fali tętna u pacjentów poddanych HD z personalizacją (dopasowanie modelu do pomiarów) z wykorzystaniem optymalizacji rojowo-gradientowej.
- Opracowanie spersonalizowanego modelu 0-1D układu sercowo-naczyniowego, integrującego propagację fali tętna przez tętnice.

- Zastosowanie jednowymiarowego modelowania hemodynamicznego badającego wpływ zwężenia tętnicy szyjnej na wzorce przepływu krwi.

W wyniku przeprowadzonej przez doktoranta analizy piśmiennictwa zostały stwierdzone luki w „*State of the art*” w zakresie modelowania układu sercowo-naczyniowego i wykorzystania utworzonych modeli do szacowania parametrów układu nie podlegających bezpośredniej obserwacji (pomiarowi), a ważnych z punktu widzenia diagnostyki i określenia terapii. Jedną z luk jest brak badań skierowanych na konkretne grupy pacjentów, wykorzystujących ich specyfikę do bardziej ukierunkowanego modelowania prowadzącego do budowy adekwatnych (zgodnych z rzeczywistością) modeli i procedur ich personalizacji. Doktorant wyeksponował dwie grupy niedostatecznie reprezentowane w badaniach nad modelowaniem procesów układu CV, które przyjął za temat wiodący swojej rozprawy doktorskiej. Są to pacjenci z CKD oraz pacjenci z sTBI.

Z powyższej analizy wynika jednoznacznie, że doktorant przeprowadził wnikliwą analizę literatury światowej, zarówno w zakresie „tła” swoich badań, jak i dotyczącej dotychczas uzyskanych wyników związanych z metodami modelowania procesów zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym, ze szczególnym uwzględnieniem propagacji fali tętna. Ta analiza pozwoliła na identyfikację luk w badaniach oraz na sformułowanie tematu i zakresu pracy doktorskiej wypełniającego jedną z „białych plam”.

4.3. Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

Na całość rozprawy doktorskiej składają się 3 postawione i rozwiązane problemy badawcze (przyjęte tytuły problemów odpowiadają tytułom publikacji):

1. Nieinwazyjna ocena objętości wyrzutowej i parametrów układu sercowo-naczyniowego na podstawie przebiegu ciśnienia obwodowego.

W pracy przedstawiono możliwości wykorzystania obwodowych zapisów fali tętna do oszacowania objętości wyrzutowej serca (SV) oraz innych parametrów opisujących wybrane właściwości układu CV. Aby uzyskać sformułowany cel, rozwiązano następujące zadania:

- Opracowanie modelu matematycznego propagacji fali tętna połączonego z bardziej zaawansowanym modelem funkcji lewej komory opartym na elastancji. Jako punkt wyjścia wykorzystano jednowymiarowy model rozwidlającego się drzewa tętniczego składającego się z 55 odcinków najważniejszych tętnic połączonych z zerowymiarowymi warunkami brzegowymi (dopływ krwi z lewej komory serca oraz odpływ na końcach modelowanego drzewa), w którym ujęto funkcję elastyczności tętnic (model hybrydowy 0-1D).
- Przeprowadzenie badań na dwóch grupach pacjentów: 35 pacjentów z anurią poddawanych hemodializie i 14 osób zdrowych tworzących grupę kontrolną. Przebieg ciśnienia obwodowego rejestrowano w tętnicy promieniowej za pomocą tonometrii aplanacyjnej, a rzeczywiste wartości SV szacowano z nieinwazyjnych pomiarów kardiografii bioimpedancyjnej. Zarejestrowane dane posłużyły do personalizacji modeli oraz do

walidacji ich adekwatności. Estymację parametrów modelu przeprowadzono wykorzystując rojową i gradientową metodę optymalizacji.

Uzyskane wyniki poparte analizą statystyczną pokazują dość znaczne skorelowanie wyników modelowania z wartościami oszacowanymi z pomiarów bioimpedancyjnych, a tym samym potwierdzają potencjał nieinwazyjnego modelowania propagacji obwodowej fali tętna w ocenie SV u pacjentów poddawanych HD oraz osób zdrowych.

Oryginalna jest propozycja, poparta opracowaniem modelu i jego personalizacją, pozwalająca na oszacowanie pojemności minutowej serca u pacjentów z zaburzeniami układu CV na podstawie kształtu fali tętna obwodowego. Oryginalne są również badania eksperymentalne przeprowadzone na danych rzeczywistych i ich analiza statystyczna potwierdzająca słuszność hipotezy H1 i odpowiadająca na pytania H1Q1 i H1Q2.

2. Spersonalizowane modelowanie propagacji fali tętna w celu poprawy zarządzania dawkowaniem leków wazopresyjnych u pacjentów z ciężkim urazem mózgu.

Ciężkie urazowe uszkodzenie mózgu (sTBI) wymaga intensywnej opieki medycznej i długotrwałej rehabilitacji. Częstym i poważnym powikłaniem u pacjentów z sTBI jest niedociśnienie tętnicze wymagające stosowania leków wazopresyjnych. Określenie optymalnej dawki leku jest trudne ze względu na znaczną zmienność reakcji układu CV na różne leki u pacjentów. W pracy badano, czy nieinwazyjne rejestracje fali tętna, analizowane za pomocą fizjologicznego modelu matematycznego propagacji fali tętna, mogą dostarczyć informacje o układzie sercowo-naczyniowym pacjenta, umożliwiające ulepszenie strategii dawkowania leków wazopresyjnych w warunkach intensywnej terapii. Aby uzyskać sformułowany cel, rozwiązano następujące zadania cząstkowe:

- Opracowanie modelu matematycznego propagacji fali tętna, bazującego na modelu 0-1D propagacji fali tętna połączonego ze zmienną w czasie elastancją lewej komory, podobnie jak w podejściu zastosowanym w poprzedniej publikacji. Dokonano tu istotnego ulepszenia modelu poprzez zastąpienie 55-cio elementowego drzewa tętniczego 71-elementową domeną, zapewniając dokładniejsze odwzorowanie układu tętniczego mózgu. Proponowany model matematyczny obejmuje liczne parametry opisujące właściwości mechaniczne serca i układu tętniczego oraz dynamikę przepływu krwi.
- Opracowanie dwóch modeli do predykcji dawkowania leków wazopresyjnych: (1) model prosty oparty na konwencjonalnych danych klinicznych (dane demograficzne + standardowe pomiary hemodynamiczne) oraz (2) model pełny wykorzystujący dodatkowo parametry spersonalizowanego modelu propagacji fali tętna.
- Przeprowadzenie badań klinicznych na grupie 25 pacjentów z sTBI poddanych działaniu leków wazopresyjnych (noradrenalina, dobutamina). Falę tętna rejestrowano nieinwazyjnie (metoda oscylometryczna) jednocześnie z nadgarstków i kostek. Wykorzystanie wielu przebiegów daje pełniejszy obraz układu CV.
- Przeprowadzenie analizy uzyskanych wyników w celu: (1) określenia najbardziej informacyjnych parametrów dopasowania modelu poprzez przeprowadzenie analizy wrażliwości – zidentyfikowano 5 parametrów związanych ze sztywnością tętnic, oporami obwodowymi i funkcją serca); (2) personalizacji modelu poprzez procedurę optymalizacyjną Levenberga-Marquardta, aby najlepiej dopasować wyjście modelu do

zmierzonych przebiegów fali tętna. Wyznaczone najlepsze wartości parametrów modelu opisują stan hemodynamiczny pacjenta.

Uzyskane wartości współczynnika determinacji pokazują dobre dopasowanie wyników modelowania z wartościami wszystkich 4 zarejestrowanych przebiegów fali tętna dla pacjentów z sTBI. Pozwoliło to na zastosowanie modeli predykcyjnych do prognozowania leków wazopresyjnych. Badania porównawcze pokazały, że model pełny uzyskał lepszą dokładność, czułość i precyzję, niż model prosty. Wyniki badań potwierdziły hipotezy badawcze H2 i H3 oraz dały odpowiedź na pytania badawcze H2Q1, H2Q2, H3Q1 i H3Q2.

Oryginalne są zaproponowane modele propagacji fal tętna i modele predykcyjne oraz przeprowadzone badania kliniczne na danych rzeczywistych pokazujące możliwość wykorzystania spersonalizowanych parametrów sercowo-naczyniowych z modelu propagacji fali tętna do przewidywania korekt dawkowania leków wazopresyjnych w warunkach intensywnej terapii.

3. Wpływ wielokończynowych pomiarów oscylometrycznych na hemodynamikę: wnioski z modelowania propagacji fali tętna.

Choć w diagnostyce CV coraz częściej są stosowane mankiety oscylometryczne zakładane jednocześnie na różne kończyny (kostki, nadgarstki), to – jak dotychczas – brak badań ukierunkowanych na określenie wpływu jednoczesnej okluzji na parametry hemodynamiki ośrodkowej i obwodowej. Celem pracy było określenie, jak pompowanie mankietów oscylometrycznych na nadgarstkach i/lub kostkach wpływa na średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i przepływ krwi w kluczowych miejscach oraz, czy i jak do oceny skutków hemodynamicznych niedrożności (wywołanej napompowanym mankiem) można wykorzystać model propagacji fali tętna. Na sformułowany cel składają się dwa zadania częściowe:

- Rozszerzenie modelu propagacji fali tętna 0-1D, aby uwzględnić wpływ pompowania mankieta na określone odcinki tętnic. Uzyskano to poprzez połączenie sprężystych rozszerzeń tętnic z ich zapadnięciem przy ujemnych ciśnieniach. Dla uproszczenia obliczeń i zachowania struktury oryginalnego modelu, rozszerzenie zastosowano jedynie do segmentów tętnic pod mankami. Model obejmuje okres po pompowaniu, tzn. procesy pompowania nie były uwzględnione, ale traktowane w modelowaniu jako stan początkowy.
- Przeprowadzenie badań symulacyjnych opracowanego modelu, które pozwoliły na określenie wpływu ciśnienia w mankiecie (dla różnych wartości ciśnień) na lokalne zmiany hemodynamiczne, a tym samym na wgląd (w warunkach symulowanych) w centralne i obwodowe zaburzenia hemodynamiczne.

Analiza uzyskanych wyników badań symulacyjnych (identyfikacja kluczowych parametrów układu CV wpływających na odpowiedź hemodynamiczną na niedrożność tętnic, wnioski z symulacji uwzględniających zmienność pomiędzy (wirtualnymi) pacjentami), potwierdziła hipotezę H4 oraz dała odpowiedzi na pytania badawcze H4Q1, H4Q2, H4Q3 i H4Q4.

Oryginalnym wynikiem autora jest rozszerzenie modelu propagacji fali tętna oraz przeprowadzone badania symulacyjne, uzyskane wyniki oraz sformułowane wnioski

poszerzające wiedzę nt. hemodynamicznych konsekwencji pompowania wielokończynowego mankietu oscylometrycznego i dające podstawę do przyszłej walidacji eksperymentalnej w warunkach klinicznych.

Do rozwiązania wszystkich 3 postawionych problemach badawczych, zostały zastosowane odpowiednie metody i techniki, zarówno na etapie przyjętych założeń, jak i stosowanych procedur i algorytmów na etapie przetwarzania zarejestrowanych danych (testy statystyczne, analiza korelacji, determinacji i wrażliwości oraz metody optymalizacji (personalizacji) modeli). W prawidłowy sposób pod względem metodologicznym przeprowadzono badania eksperymentalne obejmujące etap pozyskiwania rzeczywistych danych i sygnałów w warunkach klinicznych, zapewniając nadzór właściwego personelu medycznego.

4.4. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?

Pod względem redakcyjnym rozprawa doktorska zasługuje na bardzo wysoką ocenę, co podkreślono w punkcie 3 niniejszej recenzji.

Także pod względem poprawności przekazu informacyjnego praca nie budzi zastrzeżeń (język zwięzły, styl jasny), który w znakomity sposób został uzupełniony bardzo bogatą i trafnie dobraną stroną ilustracyjną.

4.5. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki?

Rozprawa wniosła następujące wartości dodane zarówno do nauki, jak i do praktyki klinicznej:

1. Znaczący wkład w dyscyplinę inżynierii biomedycznej w obszarze modelowania matematycznego złożonych procesów zachodzących w części tętniczej układu sercowo-naczyniowego. Wkład ten obejmuje zaproponowanie nowych jednowymiarowych modeli propagacji fali tętna rozszerzających strukturę (zasięg) modelu oraz uzupełnionych o opis zjawisk zachodzących w lewej komorze serca i w samych naczyniach, w celu wyznaczenia spersonalizowanych pełniejszych charakterystyk układu sercowo-naczyniowego, niemożliwych do bezpośredniej nieinwazyjnej obserwacji. Obejmuje także wstępną walidację modeli na danych symulowanych i rzeczywistych, pokazującą trafność przyjętych koncepcji i ich duży potencjał aplikacyjny.
2. W dalszej perspektywie wkład do praktyki klinicznej poprzez wykorzystanie opracowanych i wstępnie przebadanych modeli do wspomagania monitorowania funkcji układu CV w warunkach intensywnego nadzoru (w przypadkach hemodializy i ciężkich uszkodzeń mózgu) oraz wspomagania dozowania leków wazopresyjnych i uwzględniania wpływu pomiarów mankietowych ciśnienia krwi na wyniki analiz hemodynamicznych.

4.6. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne, ew. piśmiennictwo uzupełniające.

Recenzowana praca, z uwagi na swoją złożoną strukturę obejmującą typowe rozdziały, teksty publikacji oraz liczne materiały uzupełniające, jest dość trudna w odbiorze. Powoduje to, że recenzent nie ma pewności, czy przedstawione dalej niejasności prezentacyjne są istotnie wynikiem braku odpowiedniej informacji, czy jej przeoczenia. Niezależnie od przyczyny, zauważone niejasności i wątpliwości, można ująć w następujące punkty:

1. Rzeczywisty układ CV, nawet ograniczony do lewej komory serca i większych tętnic, jest obiektem 3D. Z kolei jego model graficzny przedstawiany w pracy na licznych rysunkach, jest uproszczony do struktury 2D. Wreszcie model podlegający identyfikacji (personalizacji) i służący do analiz i weryfikacji hipotez badawczych jest modelem 1D uzupełnionym wielkościami 0D. Takie znaczące uproszczenie opisu rzeczywistości jest podyktowane koniecznością, gdyż analiza ilościowa modelu pełnowymiarowego jest praktycznie niemożliwa. W kontekście powyższego spostrzeżenia pojawiają się następujące pytania: (1) Czy są próby budowy modeli układu CV ponad 1D i czy ma to sens? (2) Czy w przypadku tak znaczącej redukcji wymiarowości nie powinno się dołożyć większych starań w wyznaczaniu parametrów geometrycznych modelu, np. jako referencję przyjąć nie męczyznę opisanego tylko jedną cechą 0D (wzrost), ale scharakteryzowanego większą liczbą cech 0D, lub też sięgnąć do opisów przestrzennych (1D, 2D) pełniej reprezentujących rzeczywisty kształt 3D obiektu?; (3) Czy warto wzbogacić asortyment geometrycznych cech modelu 1D drzewa tętniczego (długość segmentu, charakterystyki segmentu, jako zwięzającej się rury) o dalsze cechy, np. kąt bifurkacji, który ma wpływ na straty energii w rozwidleniu naczyń?
2. Model 1D drzewa tętniczego jest modułowy. Z jakimi problemami wiązało się rozszerzenie modelu z 55 segmentów do 71 segmentów? Czy nie jest to proste zadanie rozbudowy modelu o kolejne kompartmenty, które komplikuje model jedynie pod względem ilościowym (jeśli model jest addytywny względem liczby segmentów tętnic), ale nie zwiększa złożoności pod względem jakościowym?
3. Modelowanie propagacji fali tętna oparte na koncepcji drzewa tętniczego prowadzi niewątpliwie do złożonego dynamicznego i hybrydowego modelu 0-1D. Ile parametrów liczy model (np. dla 55 segmentów), ile z nich pozostaje niezmiennych osobniczo i w jaki sposób nadaje się im wartości, a ile z nich podlega zmianom osobniczym (np. przyjmując jako punkt odniesienia męczyznę o wzroście 175 cm), a ile z kolei wyznacza się w procedurze personalizacyjnej (optymalizacyjnej) z wykorzystaniem indywidualnych pomiarów?
4. W zadaniach rozwiązanych w rozprawie, choć posługiwano się tym samym modelem propagacji fali tętna opartym na modelu 0-1D drzewa tętniczego, wykorzystywano różne procedury optymalizacyjne (metoda rojowa+gradientowa i metoda Levenberga-Marquardta), personalizowano różną liczbę parametrów (4 i 5) oraz stosowano różne metody do badania charakteru związku między zmiennymi ilościowymi (analiza korelacji i determinacji). Czy ta różnorodność ma uzasadnienie, czy jest kwestią przypadku?
5. Prognoza dozowania leków wazopresyjnych (dawkę zwiększyć/zmniejszyć/pozostawić bez zmian) jest problemem klasyfikacji, w którym przyjęto dwie klasy. Z czego wynika taki wybór, bo w sposób naturalny nasuwają się trzy klasy? Wskaźniki jakości klasyfikacji (*balanced accuracy*) nie są zbyt imponujące, dlatego recenzent proponuje pogłębić ten problem np. poprzez zmianę modeli klasyfikatorów lub/i struktury klasyfikatora. Może warto także zastosować podejście właściwe dla problemów niezbalansowanych.
6. Czy w symulacjach prowadzonych dla zadania 3 symulowano także proces personalizacji (optymalizacji) modeli, czy też wartości parametrów modeli przyjęto arbitralnie?

5. Konkluzja recenzji – ocena końcowa

Reasumując stwierdzam, iż Pan mgr Kamil Wołos wykazał się dużą wiedzą z zakresu procesów i zjawisk zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym, w szczególności propagacji fali tętna oraz niekorzystnego wpływu na układ CV przewlekłej niewydolności nerek wraz z procesem hemodializy oraz ciężkiego urazowego uszkodzenia mózgu. Doktorant wykazał się także opanowaniem i właściwym posługiwaniem się warsztatem badawczym, a w szczególności zaawansowanymi metodami budowy modeli matematycznych oraz technikami badań eksperymentalnych (symulacyjnych i na danych rzeczywistych).

Przedstawiona praca zawiera poprawnie sformułowane i rozwiązane 3 problemy badawcze oraz stanowi istotny wkład w dyscyplinę inżynierii biomedycznej w obszarze matematycznego modelowania dynamicznych procesów zachodzących w organizmach żywych. Zawarte w niej rezultaty obejmujące opracowanie (rozszerzenie, uzupełnienie) zestawu hybrydowych (0-1D) modeli związanych z przepływem tętniczym układu sercowo-naczyniowego pacjentów z CKD lub sTBI oraz modeli lewej komory serca, dozowania leków wazoprezyjnych i modeli związanych z oscylometrycznym pomiarem ciśnienia krwi, a także przeprowadzenie analizy wrażliwości zaproponowanych modeli oraz wykonanie badań symulacyjnych i analiz porównawczych na danych rzeczywistych, są oryginalne i zostały przedstawione na wysokim poziomie matematycznego opisu. Uważam, że praca doktorska Pana mgr Kamila Wołosa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a tym samym spełnia wymogi Art.187 pkt. 2 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. **Wnioskuje o dopuszczenie Pana mgr. Kamila WOŁOSA do publicznej obrony.**

Dodatkowo, z uwagi na:

1. wyjątkowo kompleksowe podejście do rozwiązywanych problemów, w którym poprzez zgłębienie wiedzy medycznej w zakresie procesów zachodzących w układzie CV pod kątem (pato)fizjologii i wpływu na te procesy przewlekłych chorób nefrologicznych wymagających hemodializy oraz ciężkich urazowych uszkodzeń mózgu, opracowany został zestaw zaawansowanych hybrydowych modeli, które pozwalają na podstawie bezinwazyjnej rejestracji propagacji fali tętna – po personalizacji modeli – oszacować wielkości trudno mierzalne, istotne dla oceny stanu (funkcji) układu CV, a także prognozować poprawność zastosowanych terapii;
 2. przeprowadzenie systematycznych, bogatych i różnorodnych badań eksperymentalnych na danych rzeczywistych obejmujących znaczne grupy pacjentów poddanych hospitalizacji, których wyniki pozwoliły na personalizację (optymalizację) modeli i ich analizę porównawczą oraz weryfikację doświadczalną;
 3. bardzo wysoki poziom redakcyjno-edytorski rozprawy;
 4. opublikowanie wyników rozprawy w 4 pracach, w tym w 4 artykułach w czasopismach z listy JCR o łącznym IF=12,4 (w trzech pracach Doktorant jest pierwszym autorem i – zgodnie z oświadczeniami współautorów – odgrywał w ich powstaniu rolę dominującą);
- wnioskuje o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr. Kamila Wołosa.**

M. Kuciński