

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgra inż. Leszka PSTRASIA  
pt. *Mathematical Modelling of Cardiovascular Response to Haemodialysis*

### 1. Zakres tematyczny rozprawy

Jak wynika z licznych źródeł literaturowych, przewlekła niewydolność nerek jest poważnym problemem medycznym, gdyż dotyka ona – w skali światowej – około 4 mln. osób. Postępowaniem z wyboru, pozwalającym osoby te utrzymać przy życiu jest terapia dializacyjna, która zastępując upośledzone funkcje nerek, usuwa z organizmu nadmiar wody, produkty przemiany azotowej oraz wyrównuje bilanse wodno-elektrolityczne i kwasowo-zasadowe.

Najbardziej popularną terapią dializacyjną jest dializa pozaustrojowa, zwana hemodializą, w trakcie której krew krąży pomiędzy pacjentem, a dializatorem (sztuczną nerką), gdzie następują procesy oczyszczania krwi i usuwania nadmiaru wody. Niestety, w wielu przypadkach hemodializa stanowi poważne obciążenia dla układu sercowo-naczyniowego pacjenta, prowadząc między innymi do spadku lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Mechanizmy oddziaływania hemodializy na układ sercowo-naczyniowy są złożone i nie do końca znane. Jednym z konstruktywnych narzędzi prowadzących do wzbogacenia wiedzy o procesach dynamicznych zachodzących w układzie krążenia w trakcie hemodializy jest opracowanie matematycznych modeli tych procesów, które na drodze symulacji komputerowej mogą umożliwić ich analizę ilościową, a tym samym pozwolić na lepsze poznanie i zrozumienie (pato)fizjologicznych mechanizmów wywołujących niekorzystne reakcje układu sercowo-naczyniowego obserwowane w praktyce klinicznej. Modele matematyczne, o których mowa, mogą być również wykorzystane do optymalizacji (personalizacji) procesu hemodializy poprzez taki dobór jej parametrów, aby w możliwie największym stopniu ograniczyć niekorzystny wpływ hemodializy na układ krążenia pacjenta.

Recenzowana rozprawa dotyczy właśnie budowy kompleksowego modelu matematycznego układu sercowo-naczyniowego oraz procesów transportowych i wymiany substancji zachodzących w trakcie hemodializy, analizy wybranych własności opracowanego modelu oraz symulacji komputerowych i badań porównawczych na danych rzeczywistych. 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 (patofizjologicznych). Potencjalnie, rozprawa posiada również duże znaczenie dla praktyki klinicznej w obszarze dializoterapii, gdyż opracowane i przeanalizowane modele matematyczne mogą wzbogacić wiedzę o złożonych interakcjach dializator-pacjent oraz mogą być podstawą do prób optymalizacji procesu hemodializy.

## 2. Zawartość i układ pracy

Opiniowana rozprawa składa się z 7 rozdziałów poprzedzonych streszczeniami w języku polskim i angielskim, dodatku oraz spisu literatury zawierającego 324 pozycje i obejmuje 172 strony maszynopisu.

Rozdział 1 zatytułowany *Introduction* wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z procesem dializy i klinicznymi problemami, które temu procesowi towarzyszą, a także w metodykę matematycznego modelowania dystrybucji płynów w organizmie z wykorzystaniem modeli kompartmentowych. Przedstawiono tu między innymi szczegółowe informacje dotyczące funkcji nerek, przewlekłej niewydolności nerek stanowiącej wskazanie do dializoterapii oraz rodzajów dializy (otrzewnowej i hemodializy). Szczególną uwagę poświęcono niekorzystnemu wpływowi hemodializy na układ sercowo-naczyniowy, mogącemu objawiać się zarówno spadkiem, jak i wzrostem ciśnienia tętniczego krwi (tzw. hipotensja/hipertensja śróddializacyjną), a także zespołem objawów neurologicznych zwanych syndromem niewyrównania dializacyjnego. Przedstawione procesy i zjawiska towarzyszące hemodializie są istotne dla pracy doktorskiej, gdyż one właśnie podlegają modelowaniu matematycznemu będącego treścią rozprawy. Rozdział 2 (*Thesis outline*) zawiera jasno i jednoznacznie sformułowane cele badawcze rozprawy, a także opisuje strukturę pracy prezentując w syntetyczny sposób zawartość poszczególnych części. Rozdział obejmuje także spis projektów badawczych, których realizacja związana jest z wynikami przedstawionymi w pracy oraz spis publikacji i konferencji naukowych, gdzie wyniki rozprawy zostały opublikowane i zaprezentowane.

Dwa kolejne rozdziały zawierają oryginalne wyniki koncepcyjne Doktoranta. I tak, w rozdziale 3 zatytułowanym *Model description*, po spisie używanych symboli, oznaczeń i skrótów, przedstawione zostały zaproponowane modele, które ujęto w 2 grupy: (1) modele związane z systemem sercowo-naczyniowym i z odpowiednimi mechanizmami regulacyjnymi, (2) modele kinetyczne związane z dystrybucją płynów (woda, roztwory) w organizmie pacjenta dializowanego oraz w obwodzie dializatora. W dalszej części rozdziału wszystkie zaproponowane modele cząstkowe zostały przedstawione we wspólnym schemacie całościowym podającym także charakter wzajemnego oddziaływania zmiennych z poszczególnych modeli. Ważną treścią rozdziału jest uzasadnienie przyjęcia i/lub wyliczenia wartości parametrów poszczególnych modeli oraz sposoby ustalania warunków początkowych, związanych w szczególności z pacjentem przed procesem dializy. Rozdział kończą informacje dotyczące komputerowych implementacji z wykorzystaniem środowiska Matlab. Rozdział 4 (*Model analysis*) zawiera wyniki analizy wrażliwości modelu opisującego średnie ciśnienie tętnicze krwi w trakcie zabiegu hemodializy na niewielkie zmiany



poszczególnych parametrów modelu oraz na zmiany parametrów opisujących mechanizmy regulacji oporu naczyniowego.

Rozdziały 5 i 6 zatytułowane odpowiednio *Simulation results* oraz *Model implications* obejmują wyniki przeprowadzonych procedur walidacyjnych opracowanych modeli. W rozdziale 5 przedstawione zostały wyniki porównawcze uzyskane z opracowanych modeli z wynikami rzeczywistymi pochodzącymi od pacjentów poddawanych regularnym dializom. Rozdział 6 z kolei zawiera rezultaty badań symulacyjnych dotyczących reakcji układu sercowo-naczyniowego na zabieg hemodializy u pacjenta referencyjnego dla różnych parametrów hemodializy. Pracę podsumowuje rozdział 7 (*Conclusion*).

W dodatku przedstawione zostały opracowane wcześniej przez Doktoranta modele matematyczne tzw. manewru Valsalvy, które – w dużej mierze – stanowiły podstawę dla modeli związanych z układem sercowo-naczyniowym zaproponowanych w rozprawie.

Przedstawiona rozprawa prezentuje w sposób kompletny najważniejsze rezultaty objęte jej tematyką, w logicznym układzie, typowym dla prac o charakterze koncepcyjno-eksperymentalnym, do jakich zaliczam rozprawę. Umożliwiło to Doktorantowi zaprezentowanie uzyskanych wyników w sposób szczegółowy i kompletny (w zakresie objętym tematem rozprawy), a także – z uwagi na bardzo bogaty zestaw źródeł literaturowych – w szerokim kontekście aktualnego stanu wiedzy w zakresie modelowania procesów zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym oraz modelowania zabiegu dializy w obrębie kinetyki płynów. Na szczególne podkreślenie zasługuje bogata strona ilustracyjna. Ogólnie zatem, objętość pracy, jej zakres, sposób ujęcia materiału oraz redakcję całości oceniam pozytywnie.

### 3. Uzyskane wyniki

Cele badawcze rozprawy zostały sformułowane następująco:

1. Opracowanie nowych modeli matematycznych obejmujących:
  - a. układ sercowo-naczyniowy i jego mechanizmy regulacyjne;
  - b. dystrybucję i transport wody w organizmie;
  - c. dystrybucję i transport roztworów osmotycznie aktywnych w organizmie;
  - d. procesy transportu zachodzące w obwodzie dializatu;
2. Przeprowadzenie szczegółowej analizy wrażliwości opracowanych modeli i weryfikacja ich zdolności dopasowania do danych klinicznych;
3. Zastosowanie opracowanych modeli do kontrolowania ciśnienia krwi i zmian objętości krwi w trakcie hemodializy.

Realizacja wymienionych celów rozprawy doprowadziła do szeregu osiągnięć szczegółowych i uzyskania konkretnych rezultatów. Można je ująć w następujące punkty:

1. Opracowanie modelu wielokompartimentowego układu sercowo-naczyniowego. W zaproponowanym modelu wyróżniono 10 kompartmentów: 7 kompartmentów naczyniowych (duże tętnice – wewnętrzna średnica  $>2,5$  mm, małe tętnice – w tym tętniczki, naczynia włosowate, małe żyły, duże żyły – wewnętrzna średnica  $>1$  mm, tętnice płucne, żyły płucne), 2 kompartymenty sercowe („lewe serce” i „prawe serce” – każdy obejmuje odpowiedni przedsionek i komorę) oraz kompartyment utworzony przez przetokę tętniczo-żylną (*artiovenous fistula*) dającą dostęp naczyniowy dla terapii

dializacyjnej. Punktem wyjścia do budowy modelu jest prawo zachowania masy odniesione do krwi dla każdego kompartmentu. Występujące w nim strumienie krwi (wpływający i wypływający z kompartmentu) są dalej – na zasadzie analogii do układu elektrycznego – przedstawione w formie liniowej zależności od odpowiednich ciśnień i parametru będącego hydraulicznym oporem naczyń tworzących kompartment. Kolejne równania ujmuje zależność średniego ciśnienia w kompartmentcie od objętości – również w postaci liniowej, w której współczynnikiem jest odwrotność parametru zwanego podatnością (*compliance*), oceniającego zdolność kompartmentu do zwiększenia objętości pod wpływem wzrostu ciśnienia. Następne formuły matematyczne, wykorzystując prawa związane z przepływem laminarnym, pozwalają wyznaczyć opór hydrauliczny w funkcji parametrów naczynia krwionośnego (długość i średnica) oraz lepkości krwi, a lepkość z kolei jest wyrażona liniową zależnością od wskaźnika hematokrytowego. Opisane równania ujmuje zależności pomiędzy zmiennymi charakteryzującymi przepływ krwi w układzie krążenia dotyczą kompartmentów naczyniowych oraz kompartmentu związanego z przetoką tętniczo-żylną. Punktem wyjścia dla formalnego opisu dwóch kompartmentów sercowych jest założenie, iż przepływ krwi w „lewym i prawym sercu” nie ma charakteru pulsacyjnego, ale jest jednostajny, a wartość wypływającego strumienia krwi jest równa iloczynowi częstości akcji serca (*heart rate*) i objętości wyrzutowej serca (*stroke volume*). Kolejne zaproponowane równanie pokazuje zależność objętości wyrzutowej serca od końcowej objętości rozkurczowej serca, kurczliwości serca oraz od ciśnienia krwi w przedsionku, a jako formę tej zależności przyjęto funkcję sigmoidalną. Ważną częścią opracowanego modelu układu sercowo-naczyniowego jest formalny opis mechanizmów homeostazy związanych z regulacją ciśnienia krwi (tzw. baroreflex), które w układzie ujemnego sprzężenia zwrotnego działają stabilizująco poprzez przyspieszenie (gdy ciśnienie uległo obniżeniu) lub zwolnienie (gdy uległo podwyższeniu) akcji serca. Zaproponowany model baroreflexu w pełni opisuje mechanizmy kontroli ciśnienia krwi regulujące opór naczyń krwionośnych, częstość pracy serca, kurczliwość mięśnia sercowego i pojemność naczyń żylnych jako reakcję na zmiany ciśnienia zarejestrowane przez baroreceptory tętnicze i sercowo-płucne.

2. Opracowanie modelu dystrybucji i transportu wody oraz rozpuszczonych substancji. W modelu przyjęto następujące kompartmenty: płyny śródmiąższowe (łącznie traktowane płyny pozanaczyniowe i pozakomórkowe obejmujące także limfę), płyny wewnątrzkomórkowe oraz kompartmenty naczyniowe określone dla modelu systemu sercowo-naczyniowego, oddzielnie odniesione do osocza i do czerwonych ciałek krwi (RBC). Podział kompartmentów naczyniowych na dwa oddzielne kompartmenty osocza i erytrocytów jest oryginalnym pomysłem Doktoranta, pozwalającym na modelowanie procesów transportu wody i substancji rozpuszczonych pomiędzy naczyniami a przestrzenią pozanaczyniową lub dializatem z uwzględnieniem jedynie objętości osocza znajdującego się w naczyniach włosowatych lub w dializatorze. Dodatkowo, model kinetyki płynów zawiera 3 kompartmenty pozaustrojowe, związane z prowadzoną terapią hemodializy. Przy przyjęciu określonych założeń (kompartmenty są homogeniczne w sensie jednorodności, pominięcie opóźnień czasowych w przepływie wody pomiędzy kompartmentem śródmiąższowym a tkankami o dużej gęstości (kości, tkanka łączna),



zmienna objętość kompartmentów zależna od przepływów poprzez błony komórkowe, membranę w dializatorze i układ limfatyczny) zaproponowano formalne opisy kinetyki wody i substancji rozpuszczonych w zależności od wielkości cząsteczek. Doprowadziło to do opracowania następujących modeli matematycznych:

- Model kinetyki jonów i małych molekuł (sód, potas, chlor, dwuwęglany, mocznik, kreatynina). W tym przypadku transport cząsteczek zachodzi pomiędzy przestrzenią wewnątrz i zewnątrzkomórkową (poprzez błonę komórkową), przestrzenią śródmiąższową a osoczem wewnątrz naczyń kapilarnych (poprzez ściany kapilar), plazmą a RBC (poprzez błonę erytrocytów), pomiędzy sąsiadującymi kompartmentami naczyniowymi (poprzez przepływ krwi), osoczem a płynem dializacyjnym (poprzez membranę w dializatorze) oraz pomiędzy śródmiąższem a plazmą wewnątrz naczyń żylnych (poprzez przepływ limfy). Dla każdego z wymienionych przypadków przedstawione zostały formuły matematyczne ujmujące zależność molowego transferu danej substancji od stężeń rozpuszczonej substancji po obu stronach przepuszczalnej przegrody (błony, ściany, membrany) oraz frakcji wody, a ich postać jest związana z fizycznym mechanizmem transportu. Przykładowo, transport jonów poprzez błonę komórkową następuje na drodze dyfuzji, a w przypadku związków azotowych dodatkowo ma miejsce transport konwekcyjny.
  - Model transportu białek poprzez ściany naczyń. Dotychczasowe modele zakładały, iż ściany naczyń są nieprzepuszczalne dla białek osocza. W autorskiej propozycji Doktoranta przyjęto, iż możliwy jest przeciek białek z osocza do śródmiąższa poprzez ściany naczyń kapilarnych, jak również konwekcyjne uzupełnianie białek poprzez układ limfatyczny. Dodatkowo w zaproponowanych modelach wyróżnia się dwa rodzaje białek osocza: albuminy i globuliny, przy czym – dla uproszczenia – pojęcie globulin obejmuje wszystkie białka niebędące albuminami (np. także fibrynogen).
  - Model transportu wody. Opracowane modele obejmują proces transportu wody pomiędzy kompartmentem komórkowym a śródmiąższowym na skutek gradientu ciśnienia osmotycznego, pomiędzy kompartmentami (w tym przypadku transfer płynów poprzez ściany naczyń zależy od równowagi ciśnienia hydrostatycznego i osmotycznego pomiędzy światłem naczynia a otaczającym je śródmiąższem) i dla każdego kompartmentu naczyniowego pomiędzy osoczem a erytrocytami.
  - Model wymiany mas w dializatorze. W trakcie dializy następuje wymiana jonów i małych molekuł pomiędzy osoczem i płynem dializacyjnym. Zaproponowany model ujmuje zależność wielkości dyfuzyjnego i konwekcyjnego strumienia substancji transportowanej przez membranę dializatora od stężenia substancji w osoczu, frakcji wody w osoczu, wskaźnika ultrafiltracji dializatora i różnicy stężeń substancji pomiędzy osoczem i płynem dializacyjnym.
3. Wyznaczenie wartości parametrów modeli. Wszystkie opracowane modele procesów zachodzących w układzie krążenia i kinetyki wody i roztworów substancji w trakcie dializy mają postać parametryczną. Oznacza to, iż praktyczna użyteczność modeli związana jest z nadaniem parametrom wartości liczbowych. Z uwagi na znaczną liczbę parametrów oraz mocno ograniczone możliwości przeprowadzenia badań eksperymentalnych w celu pozyskania wartości zmiennych wejściowych i wyjściowych

modeli, standardowa procedura wyznaczania wartości parametrów zwana identyfikacją modelu jest mało realna. Autor skorzystał to z bogatej literatury dotyczącej fizjologicznego aspektu modelowanych procesów i zjawisk, w której albo wprost są podane typowe wartości wielu parametrów, albo z podanych danych wartości te można oszacować na podstawie logicznego wnioskowania i odpowiednich obliczeń. Dotyczy to w szczególności podatności (*compliance*) poszczególnych kompartmentów naczyniowych i sercowych oraz parametrów objętości wyrzutowej serca (*stroke volume*), dla których jednak literaturowe sugestie wartości nie zawsze są identyczne i nie zawsze pokrywają się ze zdefiniowanymi w pracy kompartmentami, co wymagało dodatkowych przeliczeń (np. uśrednień). Z kolei parametry związane z modelowaniem mechanizmów regulacji ciśnienia krwi (*baroreflex*) zostały zaczerpnięte z prac opisujących badania doświadczalne przeprowadzane na zwierzętach poddanych wagotomii. Podobnie, bezpośrednio z literatury pozyskane zostały wartości parametrów modeli transportu wody i rozpatrywanych substancji oraz przepływów cieczy (w tym limfy) w przestrzeni śródmiąższowej. Wyjątkiem są parametry opisujące stosunek stężeń elektrolitów w przestrzeniach wewnątrz i zewnątrz komórkowej, dla których wartości zostały wyznaczone na podstawie wartości normalnych stężeń odpowiednich jonów w obu przestrzeniach oraz przepuszczalność naczyń włosowatych, którą z kolei wartość wyliczono z analizy warunków początkowych w stanie ustalonym.

4. Ustalenie warunków początkowych. Ustalenie warunków początkowych odbyło się w dwóch krokach. W pierwszym kroku zostały zdefiniowane warunki w stanie ustalonym dla osoby zdrowej, bez przetoki tętniczo-żylnej, reprezentujące referencyjny obraz fizjologii normalnego człowieka. W drugim kroku, poprzez zastosowanie specjalnej procedury obliczeniowej, model fizjologiczny z poprzedniego kroku został zaburzony w taki sposób, aby otrzymać nowe warunki w stanie ustalonym, odpowiadające pacjentowi tuż przed terapią dializy. Przyjęto, iż referencyjny człowiek, to dorosły mężczyzna ważący 70kg i mierzący 175 cm wzrostu. Dla przyjętych danych, z norm antropometrycznych wyliczono objętość wody w organizmie. Następnie, korzystając z wyznaczonej wartości wyliczone zostały pozostałe parametry objętościowe (woda w przestrzeni śródmiąższowej, krew, plazma, erytrocyty, itp.). Korzystając dodatkowo z różnych źródeł literaturowych określono wartości liczbowe dalszych wielkości modelu fizjologicznego, w skład których wchodzi: ciśnienie krwi dla poszczególnych kompartmentów układu naczyniowo-sercowego, rozkład procentowy objętości krwi pomiędzy poszczególnymi kompartmentami oraz stężenia jonów, związków azotowych i białek w osoczu, przestrzeni śródmiąższowej, komórkach tkankowych i RBC. Opracowana procedura pozwalająca na symulację obrazu fizjologicznego pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek w chwili przed dializą bazuje na modelu osoby referencyjnej i umożliwia: (1) zwiększenie objętości wody (przyjęto 3 l nadmiarowe wody), (2) regulację stężeń rozpatrywanych jonów i substancji w poszczególnych kompartmentach, aby uzyskać typowe stężenia dla osób dializowanych (np. zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny, niewyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej), (3) zmniejszenie liczby erytrocytów z układu krążenia, aby zmniejszyć hematokryt, co jest typowym zjawiskiem u osób dializowanych, (4) zamodelowanie przetoki tętniczo-żylnej



(przetoka uruchamia dodatkowy przepływ krwi w systemie, co redukuje wartości oporów naczyniowych i zwiększa rzut serca (*cardiac output*) –przyjęto wartość przepływu równą 950 ml/min).

5. Analiza wrażliwości modelu. Jak wspomniano wcześniej, opracowany model składa się z szeregu równań elementarnych, w których występujące parametry (tzw. *equation parameters*) są w większości wyznaczone na podstawie wartości innych parametrów (tzw. *assigned parameters*) dostępnych w literaturze (obie grupy parametrów nie muszą być rozłączne). Analiza wrażliwości została przeprowadzona oddzielnie względem obu grup parametrów i dla modelu wynikowego, którego wyjściem jest albo ciśnienie krwi w kompartmentcie dużych tętnic, albo średnie ciśnienie tętnicze. Wynikiem liczbowym analizy jest tzw. względną wrażliwość liczona jako pochodna wynikowego modelu po analizowanym parametrze, mnożona przez iloraz wyjścia modelu i parametru. W grupie *assigned parameters* badania przeprowadzono dla parametrów ogólnych (np. waga, wzrost), opisujących dystrybucję wody, parametrów kompartmentów naczyniowych, sercowych i erytrocytów, parametrów mechanizmu baroreflexu, parametrów kompartmentów pozanaczyniowych i układu limfatycznego, parametrów transportu substancji przez przegrody i dla warunków początkowych. Grupa badanych *equation parameters* obejmuje między innymi podatności wszystkich kompartmentów naczyniowych, opory naczyniowe, początkowe wartości hematokrytu, parametry objętości wyrzutowej obu kompartmentów sercowych, parametry mechanizmu baroreflexu, parametry transportu przez przegrody, szybkość generowania mocznika i kreatyniny w modelu fizjologicznym. Z przeprowadzonych badań symulacyjnych wynika, że największy wpływ na wartości wynikowe modelu mają następujące parametry: początkowe stężenie jonów potasu w osoczu, frakcja wody w osoczu i współczynnik Gibbsa-Donnana membrany w dializatorze dla jonów sodu (parametry I grupy), objętość płynów w przestrzeni śródmiąższowej, masa molekularna albumin i współczynnik odbicia ściany naczyń włosowatych dla albumin (parametry II grupy).
6. Walidacja modelu. Badania walidacyjne, których celem była odpowiedź na pytanie „jak dobrze model dopasowuje się do danych rzeczywistych”, czyli „jak dobrze opracowany model opisuje rzeczywiste przypadki hemodializy i reakcji układu sercowo-naczyniowego”. Badania przeprowadzono oddzielnie dla dwóch zestawów danych. Pierwszy zbiór danych, będący wynikiem współpracy Doktoranta z Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, obejmował dane 12 pacjentów z anurią, zróżnicowanych pod względem płci, wieku, czasu dializowania, parametrów dializy i parametrów krwi przed dializą. Wszystkie dane medyczne 12 pacjentów i łącznie 22 sesji hemodializy zostały uśrednione. Otrzymany w ten sposób (pato)fizjologiczny obraz średniego pacjenta i – również uśredniony – przebieg hemodializy został porównany z wynikami symulacji z wykorzystaniem opracowanego modelu. Wynikiem liczbowym porównania była suma kwadratów odchyleń dla 12 wielkości opisujących procesy zachodzące w układzie krążenia i przebieg hemodializy (morfologiczne parametry krwi (HCT, HGB, MCV, RBC), skład biochemiczny osocza (sód, potas, mocznik, kreatynina, albuminy, globuliny, wszystkie białka) i średnie ciśnienie tętnicze krwi) oraz 46 punktów pomiarowych (różna była częstość pomiarów wymienionych wielkości w trakcie 4 godzinnej hemodializy: 2

pomiary (na początku i na końcu hemodializy), 3 pomiary (dodatkowy pomiar po 2 godzinach), 5 pomiarów (co godzinę)). Wyliczona wartość wskaźnika liczbowego oceniającego jakość modelu wyniosła 77 punktów procentowych. Drugi zestaw danych został zaczerpnięty z literatury. Zawierał on dane 16 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych regularnym hemodializom w rytmie 3 zabiegów tygodniowo. W tym przypadku mierzone były 4 wielkości charakteryzujące układ krążenia w trakcie dializy: średnie ciśnienie tętnicze, rytm serca, opór naczyniowy i rzut serca. Każda z wielkości była mierzona 4-krotnie w trakcie dializy, co dało łącznie 16 punktów pomiarowych. Dane poszczególnych pacjentów – jak poprzednio – zostały uśrednione i tak uzyskany obraz porównywano z wynikiem obliczeń dla opracowanych modeli po – również jak poprzednio – uprzednim strojeniu parametrów modelu. Uzyskany rezultat w postaci sumy kwadratów odchyleń wyniósł 30 punktów procentowych.

7. Badania symulacyjne. Przeprowadzone zostały bogate badania symulacyjne z wykorzystaniem opracowanych modeli, których celem było zbadanie wpływu określonych wielkości związanych z prowadzonym procesem hemodializy na wielkości charakteryzujące układ sercowo-naczyniowy. Między innymi badano wpływ podawania/usuwania roztworu soli fizjologicznej na zmienne hemodynamiczne (średnie tętnicze ciśnienie krwi, objętość krwi, objętość osocza, rzut serca, rytm serca, opór naczyń, kurczliwość serca), proces uzupełniania układu naczyniowego płynem z tkanek, przenikanie wody przez błony komórkowe i ściany naczyń oraz na zmiany hematokrytu. Symulowano także wpływu parametrów baroreflexu i poziomu jonów potasu i chloru w płynie dializacyjnym na średnie ciśnienie tętnicze oraz proces monitorowania względnej objętości krwi poprzez pomiar stężenia hemoglobiny, stężenia białek i wskaźnik hematokrytowy. Przeprowadzone badania symulacyjne mają dużą wartość poznawczą, gdyż z jednej strony potwierdzają poprawność stosowanych podczas procesu hemodializy procedur (np. monitorowanie względnej objętości krwi), a z drugiej strony pozwalają na sformułowanie nowych hipotez badawczych zmierzających do lepszego poznania wpływu procesu hemodializy na układ krążenia i przestrzenie pozanaczyniowe oraz zrozumienia zachodzących tu zmian. Mogą także być podstawą do sformułowania zindywidualizowanych zasad prowadzenia procesu hemodializy.

Zrealizowane przez Doktoranta prace koncepcyjno-symulacyjne doprowadziły do wyników, które jednoznacznie wskazują, iż zaplanowane cele rozprawy zostały w pełni osiągnięte.

### **3. Uwagi krytyczne**

Przy lekturze pracy nasuwają się następujące uwagi i pytania:

1. Dlaczego badania walidacyjne przeprowadzono dla uśrednionej sesji HD i dla uśrednionego pacjenta? Doktorant dysponował całkiem sporym zestawem danych pomiarowych (12 pacjentów, łączna ilość sesji 22 (pierwotnie 25 pacjentów x 3 sesje dla każdego) i przeprowadzenie badań dla każdego przypadku oddzielnie pozwoliłoby na pełniejszą ocenę jakości opracowanych modeli pod kątem ich zdolności do opisywania zróżnicowanych pacjentów poddawanych procesowi hemodializy.



2. Jak wyglądało ręczne (*manual*) wstępne strojenie modelu? Problem jest bardzo złożony (60 parametrów, 12 zmiennych wyjściowych, 34 punkty pomiarowe (uwaga na marginesie: z rysunków 4.7 wynika, że punktów pomiarowych było 46) i jego całościowe objęcie systematycznym ręcznym działaniem zmierzającym do poprawy działania modelu wydaje się niemożliwe.
3. Jak odbywało się automatyczne dopasowanie parametrów modelu z wykorzystaniem procedury Matlab'a poprzez minimalizację błędu średniokwadratowego w sytuacji, gdy liczba parametrów jest większa niż liczba punktów pomiarowych?
4. W sposób niejasny zostało sformułowane kryterium (miara) jakości dopasowania modelu. Jak napisano, globalny poziom dopasowania stanowił sumę kwadratów odchyleń (*the sum of squared deviations*) pomiędzy wyjściem modelu i daną pomiarową i w sposób niezrozumiały został wyrażony w punktach procentowych. Wskaźnik ten przekłada się na średni błąd względny (*average relative error*) równy około 1.5% dla każdego punktu pomiarowego. Doktorant nie wyjaśnia skąd się wzięła ta wartość. Ten wynik nie pasuje do spostrzeżenia, że lepsze dopasowanie występuje dla modeli związanych z substancjami rozpuszczonymi niż dla morfologii krwi. Wątpliwości zostałyby rozwiane, gdyby ujęto przyjęte miary i błędy w postaci wzorów matematycznych.
5. Autor nie wyjaśnia, co oznaczają kolory na rysunku 3.9.
6. Wszystkie wzory i formuły matematyczne należy traktować jako fragmenty zdań, w kontekście których się pojawiły. Oznacza to, że po wzorach powinny wystąpić odpowiednie znaki interpunkcyjne (np. kropka, gdy wzór kończy zdanie).

## 5. Podsumowanie recenzji – ocena rozprawy

Reasumując stwierdzam, iż Pan mgr inż. Leszek Pstraś wykazał się dużą wiedzą z zakresu procesów i zjawisk zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym pod wpływem zabiegu hemodializy, a także opanowaniem i właściwym posługiwaniem się warsztatem badawczym, a w szczególności metodami budowy modeli matematycznych oraz technikami badań symulacyjnych. Przedstawiona praca zawiera poprawnie sformułowany i rozwiązany problem badawczy i stanowi istotny wkład w dyscyplinę inżynierii biomedycznej w obszarze matematycznego modelowania dynamicznych procesów zachodzących w organizmach żywych. Zawarte w niej rezultaty obejmujące opracowanie zestawu modeli związanych z układem sercowo-naczyniowym pacjenta poddanego hemodializie oraz modeli związanych z dystrybucją płynów w organizmie pacjenta dializowanego, przeprowadzenie analizy wrażliwości zaproponowanych modeli oraz wykonanie badań symulacyjnych i analiz porównawczych na danych rzeczywistych opracowanych modeli, są oryginalne i zostały przedstawione na odpowiednim poziomie formalnego opisu. Uważam, że praca doktorska Pana mgr inż. Leszka Pstrasia stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a tym samym spełnia wymogi Art.13 pkt. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytułach naukowych z dnia 14.03.2003 r. Wnioskuje o dopuszczenie Pana mgr inż. Leszka Pstrasia do publicznej obrony.

Ponadto, z uwagi na wyjątkowo kompleksowe ujęcie problemu modelowania procesów i zjawisk zachodzących w trakcie hemodializy poparte dogłębną znajomością tych zjawisk ze

strony (pato)fizjologicznej, wnikliwą formalną analizę uzyskanych modeli pod kątem oceny ich wrażliwości, przeprowadzenie eksperymentalnych badań walidacyjnych modeli z wykorzystaniem danych rzeczywistych oraz wykonanie bogatych badań symulacyjnych pogłębiających wiedzę o wpływie hemodializy na układ sercowo-naczyniowy i jego mechanizmy regulacyjne, co ma duże znaczenie dla praktyki klinicznej prowadzenia hemodializy, a także opublikowanie znaczącego zestawu wyników w czasopismach z listy JCR, wnioskuje o wyróżnienie pracy doktorskiej Pana mgr. inż. Leszka Pstrasia.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Zuz". The signature is stylized and cursive, with a long horizontal stroke at the end.