

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Leszka Pstrasia

„Mathematical modelling of cardiovascular response to haemodilysis”

Promotor: Prof. dr. hab. Jacek Waniewski

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza Polskiej Akademii Nauk

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest ogólnoustrojowym zespołem objawów klinicznych, odchyień w badaniach dodatkowych oraz powikłań spowodowanych stopniowym spadkiem liczby funkcjonujących nefronów, która stanowi wspólną ścieżkę wszystkich nefropatii, niezależnie od etiologii. PChN jest społecznym problemem zdrowotnym o światowym zasięgu. W Europie – częstość występowania chorób nerek poddano analizie m.in. w Holandii, Norwegii i Włoszech, PChN dotyka przynajmniej 7% ogółu społeczeństwa. W badaniu na terenie Polski PolNef jej rozpowszechnienie oszacowano na poziomie 11,9% ogółu populacji. W tym samym czasie zaawansowana przewlekła niewydolność nerek (PChN w stadiach 3-5) występowała u 8,8% badanych. Populacja pacjentów z ESRD w Polsce to około 21 tysięcy chorych z rocznym przyrostem utrzymującym się na poziomie podobnym w całej Europie – od 4 do 6%. Pomimo postępu technologicznego, rozwoju farmakologii, nowych metod leczenia oraz stale uaktualnianych zaleceń, chorobowość i śmiertelność pacjentów ze leczonych nerkozastępczo nadal pozostaje wysoka. Choroby sercowo-naczyniowe (CV) są dominującą przyczyną zgonów w grupie pacjentów z PChN, nawet we wczesnych stadiach choroby nerek i bez ewidentnych zmian w obrębie naczyń. Co istotne, z postępującą stopniową utratą funkcji nerek dochodzi do systematycznego wzrostu ryzyka CV. W grupie chorych leczonych hemodializą czy dializą otrzewnową jest ono znacznie wyższe niż w populacji ogólnej dobranej pod względem płci i wieku, a ponad 50% zgonów spowodowanych jest przyczyną CV. PChN nie tylko podwyższa częstość występowania chorób CV, ale także pogarsza rokowanie pacjentów w razie wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Wysoki odsetek zgonów sercowo-naczyniowych w grupie chorych nefrologicznych jest spowodowany wieloma czynnikami, w tym m.in. uszkodzeniem śródbłonna, dysfunkcją miokardium, chorobami zastawek, czy zaburzeniami rytmu serca. Co ważne, w grupie pacjentów obciążonych PChN oprócz standardowych, klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wyróżnia się dodatkowo drugą grupę czynników – tzw. nieklasycznych, zależnych od samej choroby nerek i toksemii mocznicowej (m.in. przewodnienie, przewlekłe „tłące się” zapalenie, niedożywienie, czy niedokrwistość).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr. inż. Leszka Pstrasia w sposób bardzo szczegółowy stara się poszerzyć naszą wiedzę na temat wpływu zjawisk fizycznych zachodzących podczas zabiegu hemodializy. Rozprawa ma typowy układ dla takich opracowań. Autor we wstępie (14 stron) wprowadza w tematykę rozprawy. Hemodializoterapia (HD) jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego, mającą na celu przywrócenie prawidłowej objętości płynów ustrojowych, usunięcie nagromadzonych toksyn mocznicowych (w tym fosforanów, wodoru, związków siarki) i nadmiaru elektrolitów (sodu, potasu, wapnia, magnezu) oraz uzupełnienie wodorowęglanów. Jej istotą jest więc zastępowanie tylko czynności wydalniczej nerek. Standardowe leczenie HD opiera się na schemacie 3x4, co oznacza, że pacjenci transportowani są do ośrodka dializacyjnego 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę i piątek) na zabiegi HD trwające około 4 godzin. Niestety w Polsce nie ma możliwości wykonywania hemodializy domowej, której popularność na całym świecie z każdym rokiem rośnie. Wpływ przewodnienia na wysoką śmiertelność sercowo-naczyniową i ogólną chorych przewlekle hemodializowanych jest doskonale znany. Natomiast jednym z najczęstszych ostrych powikłań hemodializy jest zjawisko hipotonii śróddializacyjnej. Definiuje się ją jako zespół objawów wymagających interwencji medycznej towarzyszących spadkowi ciśnienia tętniczego w trakcie zabiegu HD. Jej występowanie wiąże się z nadmierną ultrafiltracją lub brakiem możliwości kompensacyjnych układu sercowo-naczyniowego związanych z m.in. wiekiem, hiperfosfatemią i nadmierną sztywnością naczyń. Oparte na odpowiednim modelu symulacje komputerowe pozwalają na lepsze zrozumienie fizjologicznych procesów i/lub zaburzeń patofizjologicznych zachodzących w organizmie każdego z nas. Co należy podkreślić Doktorant podjął się próby odpowiedzi na niektóre pytania teoretyczne, ale przede wszystkim poszukiwania sposobu na poprawę rokowania w grupie chorych leczonych hemodializami ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Do symulacji oraz analizy zachowania się układu krążenia, zmian objętości podczas zabiegów hemodializy konieczne jest połączenie kilku modeli, gdyż wymaga równoległego opisu poszczególnych procesów (transportu krwi, wody i substancji, zmian osmolarności poszczególnych przestrzeni płynowych, mechanizmów regulacji układu CV, wartości ciśnienia tętniczego itd.). Dostępne w literaturze modele systemów fizjologicznych nie mogły być bezpośrednio przeniesione na warunki panujące podczas zabiegu HD. Podjęty przez Doktoranta temat uważam za niezwykle aktualny i wartościowy. Wstęp stanowi uzasadnienie dla celu pracy, w oparciu o właściwie dobrane i aktualne dane z piśmiennictwa. Poprawnie zostały sformułowane problemy i założenia badawcze.

Autor rozprawy podjął się bardzo trudnego i skomplikowanego zadania opracowania kompleksowego fizjologicznego modelu układu krążenia oraz wymiany wody i substancji w organizmie człowieka umożliwiającego szczegółową analizę dynamiki wahań ilości wody, stężeń

poszczególnych substancji oraz ciśnienia krwi podczas zabiegu HD. Nadrzędnym celem rozprawy było w szczególności połączenie, rozszerzenie i udoskonalenie istniejących modeli układu krążenia, mechanizmów regulacji ciśnienia krwi oraz rozkładu i transportu wody i substancji osmotycznie aktywnych w organizmie człowieka tak, aby uzyskać możliwie dokładny wielokompartментowy model transportu jonów (sodu, potasu, chlorku, wodorowęglanowego oraz innych kationów i anionów), substancji o małej masie cząsteczkowej (mocznika i kreatyniny), białek (albuminy i globulin), czerwonych krwinek (erytrocytów) oraz osocza krwi i wody w obrębie całego organizmu człowieka (tj. w naczyniach krwionośnych, płynie śródmiąższowym i komórkach) oraz w układzie dializatora w celu analizy zmian ciśnienia, objętości i osmolarności krwi podczas zabiegu HD.

Dokumentację wyników stanowi 90 równań oraz wykresy, ryciny i tabele. Cechy oryginalności naukowej posiadają wszystkie przedstawione analizy i wyniki. Opracowany model opisuje dwufazowy przepływ krwi (osocza oraz zawieszonych w nim erytrocytów) pomiędzy 9 kompartmentami sercowo-naczyniowymi z uwzględnieniem przetoki tętniczo-żylną (dostępu naczyniowego dla HD) oraz 3 kompartmentami krążenia pozaustrojowego. Opisany model uwzględnia transport wody i substancji w niej rozpuszczonych pomiędzy łożyskiem naczyniowym a kompartmentem pozanaczyniowym (przez ściany kapilar), pomiędzy pozanaczyniowymi kompartmentami wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym (przez błonę komórkową) oraz pomiędzy osoczem krwi a erytrocytami (przez błonę komórkową erytrocytów). Jednocześnie model uwzględnia mechanizmy kontroli ciśnienia krwi regulujące opór naczyń obwodowych, częstość pracy serca, kurczliwość mięśnia sercowego oraz pojemność naczyń żylnych w odpowiedzi na zmiany ciśnienia w dwóch lokalizacjach układu krążenia – w dużych tętnicach (baroreceptory tętnicze) oraz w prawym przedsionku serca (baroreceptory sercowo-płucne). Opracowany model dokonuje symulacji całego zabiegu HD z uwzględnieniem napełniania układu pozaustrojowego krwią pacjenta. W rozprawie przedstawiono i porównano dwa możliwe scenariusze tego procesu: przypadek, gdy płyn wypełniający układ dializatora przed dializą jest podawany pacjentowi oraz przypadek, gdy płyn ten jest usuwany, zmniejszając tym samym ilość krwi krążącej w organizmie. W każdym z tych przypadków końcowa odpowiedź układu krążenia jest podobna, ale diametralnie różnią się w początkowej fazie. Zmiany hemodynamiczne zachodzące podczas HD wywołane są nie tylko procesami zachodzącymi podczas zabiegu HD, ale odzwierciedlają również wcześniejszy proces przesunięcia części krwi pacjenta do wypełnienia układu dializatora.

Poprawność, prawidłowe funkcjonowanie modelu została potwierdzona na podstawie danych klinicznych pochodzących od pacjentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz danych dostępnych w literaturze, co pozwoliło na uzyskanie dobrego dopasowania wyników symulacji do dostępnych danych dotyczących stężeń poszczególnych substancji i/lub parametrów

hemodynamicznych (błąd średniokwadratowy około 1.5%). Autor przeprowadził również lokalną analizę wrażliwości modelu, zbadał wrażliwość zmian średniego ciśnienia tętniczego krwi podczas standardowego 4-godzinnego zabiegu HD na zmiany wartości poszczególnych parametrów modelu. W ten sposób zaproponował parametry, których niewielkie zmiany mają największy wpływ na obserwowane w modelu ciśnienie tętnicze krwi. Należy podkreślić, że model okazał się odporny na niewielkie zmiany wartości parametrów, wykazując tylko dla nielicznych parametrów względną wrażliwość ciśnienia krwi powyżej 0,1 a dla wszystkich zbadanych parametrów względna wrażliwość obserwowanego ciśnienia krwi na zmiany ich wartości nie przekraczała jedności.

Autor przeprowadził również dokładną analizę wpływu dużych zmian wybranych parametrów mechanizmów barorefleksu oraz zmian wrażliwości objętości wyrzutowej serca na zmiany ciśnienia w przedsionkach w celu zbadania jak potencjalne upośledzenie lub nadaktywność powyższych mechanizmów wpływa na zmiany ciśnienia krwi podczas hemodializy. Zmiany ciśnienia w przedsionkach wpływają na objętość wyrzutową komór serca (zwłaszcza w przypadku prawej komory) a w końcowym efekcie na zmiany ciśnienia krwi podczas zabiegu hemodializy (wysoka wrażliwość komór prowadzi do hipotensji, zaś niska wrażliwość sprzyja hipertensji). Zgodnie z przewidywaniem, wzrost ilości usuwanej wody prowadzi do zwiększonego spadku ciśnienia tętniczego krwi w trakcie zabiegu. Niespodziewanie, dla mniejszej objętości usuwanej wody, ciśnienie tętnicze wykazuje tendencję do utrzymującego się wzrostu ciśnienia, co można wytłumaczyć przewagą aktywności nisko-ciśnieniowych baroreceptorów sercowo-płucnych nad aktywnością baroreceptorów tętnicznych. Natomiast zmiany składu płynu dializacyjnego mają niewielki wpływ na śróddializacyjne ciśnienie krwi, największe znaczenie, choć również niewielkie, ma stężenie sodu. W opracowany modelu wykazano, że poziom hemoglobiny oraz białka całkowitego zmieniają się podczas dializy w podobnym stopniu, w związku z czym ich wykorzystanie do estymacji względnych zmian objętości krwi powinno prowadzić do zbliżonych wyników. Rozprawa zawiera liczne odniesienia do aktualnej wiedzy fizjologicznej dotyczącej funkcjonowania układu krążenia oraz transportu wody i substancji w organizmie człowieka (w szczególności w czasie zabiegu HD), szczegółowe i precyzyjne objaśnienie zastosowanych metod modelowania poszczególnych zjawisk i procesów oraz uzasadnienie przyjętych wartości poszczególnych parametrów i warunków początkowych modelu.

Podkreślenia wymaga dojrzała krytyka zastosowanych metod badawczych, przeprowadzonych analiz oraz uzyskanych wyników, która świadczy o należyтым dystansie do uzyskanych wyników badań własnych.

Wnioski w zasadzie odpowiadają postawionym celom pracy. Elementem nowości i oryginalności naukowej, stanowiącym przesłankę do dalszych badań jest każde ze spostrzeżeń Autora. Przedstawiony w rozprawie model stanowi kompleksowe narzędzie do szczegółowej analizy mechanizmów regulacji ciśnienia krwi, osmotycznych przesunięć wody oraz transportu substancji w organizmie pacjenta podczas hemodializy. Opracowany model jest nowatorski i pozwala na lepsze zrozumienie zmian zachodzących w układzie krążenia oraz w obrębie pozanaczyniowych przestrzeni płynowych na skutek gwałtownych zmian wywoływanych zabiegiem HD.

Streszczenie zawiera najistotniejsze elementy pracy.

Piśmiennictwo (324 pozycje) jest właściwie dobrane i aktualne.

Tekst rozprawy jest napisany w sposób zrozumiały, stylistycznie i językowo bardzo poprawnie, używane są prawidłowo terminy medyczne i naukowe.

Jako klinicysta, nefrolog pracujący od wielu lat z różnymi metodami leczenia nerkozastępczego mam kilka pytań i komentarzy, które mają przede wszystkim charakter poznawczy:

- czy poprzez modelowanie możliwe byłoby określenie ryzyka sercowo-naczyniowego (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, nagły zgon sercowy) u chorego leczonego przewlekłe hemodializami
- aktualnie coraz częściej stosujemy modyfikacje hemodializy, hemofiltrację lub hemodiafiltrację, czy możliwe byłoby poprzez modelowanie porównanie ryzyka hemodynamicznego u konkretnego chorego przy zastosowaniu różnych (wspomnianych) technik dializacyjnych?
- jakie praktyczne zastosowanie swojego modelu mógłby Doktorant zaproponować?
- co sądzi Autor o leczeniu nocnymi hemodializami (3 zabiegi w tygodniu, trwające około 8 godzin, w nocy) czy codziennymi hemodializami (6 zabiegów w tygodniu, trwającymi około 2-godzin, szczególnie często stosowane u kobiet w ciąży)? Czy czas trwania zabiegu lub częstość zabiegów w ciągu tygodnia może ograniczyć zaburzenia wodno-elektrolitowe i ryzyko sercowo-naczyniowe?
- czy Doktorant mógłby przedstawić swoją opinię jak prowadzić zabiegi hemodializy aby ograniczyć zjawisko hipotonii śróddializacyjnej?
- w założeniach modelu dotyczących dostępu naczyniowego powinien być ujęty cewnik przewlekły (permanentny, *ang. permcath*), który stanowi dostęp naczyniowy u nawet 30% chorych, głównie osób w wieku podeszłym.

Wymienione propozycje i zapytania podkreślają bardzo wysoką wartość samej rozprawy doktorskiej i wartość przeprowadzonych analiz. Zalety pracy, zwłaszcza oryginalnych i nowatorskich modeli matematycznych tłumaczących procesy zachodzące w trakcie zabiegu hemodializy podkreślono w recenzji. Ufam, że Autor będzie kontynuował swoje badania, gdyż już odniósł sukces naukowy, o czym świadczy przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska a podjęty temat jest trudny i skomplikowany a jednocześnie wyjątkowo istotny z punktu widzenia klinicznego.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa mgr. inż. Leszka Pstrasia spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk technicznych w dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna określane art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W oparciu o powyższą ocenę przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczu Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr. inż. Leszka Pstrasia do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Pawlaczyk