
Pracownia Neuroinformatyki, Zakład Neurofizjologii, IBD PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa
tel. (48 22) 5892 348, fax (48 22) 822 53 42, e-mail: d.wojcik@nencki.gov.pl, www: <http://dwojcik.pl>

Prof. dr hab. Daniel Krzysztof Wójcik

Warszawa, 23.9.2016

Pracownia Neuroinformatyki

Instytut Biologii Doświadczalnej

im. Marcelego Nenckiego PAN

02-093 Warszawa, ul. Pasteura 3

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Podziemskiego pt.: „Nonlinear models of the electrical activity of heart atria for applications in clinical electrophysiology”.

Arytmie serca należą do najczęstszych chorób na świecie i stanowią jedną z najczęstszych przyczyn śmierci. Chociaż wiele przypadków arytmii poddaje się leczeniu farmakologicznemu, inne wymagają interwencji chirurgicznej – stymulacji elektrycznej lub ablacji. Złożoność morfologiczna i dynamiczna serca oraz wielość możliwych jego dysfunkcji powoduje, że ich właściwa analiza i zrozumienie stają się łatwiejsze dzięki wykorzystaniu odpowiednich modeli matematycznych i komputerowych. Zespół prof. Jana Żebrowskiego od lat pracuje w kierunku lepszego zrozumienia dynamiki pracy serca. Wyniki mgr inż. Piotra Podziemskiego stanowią istotny wkład do tego podejścia zarówno na poziomie koncepcyjnym jak i praktycznym w kontekście klinicznym. Głównym celem recenzowanej rozprawy jest rozwój złożonego modelu aktywności przedsionka serca, o uproszczonej dynamice, ale w takim stopniu zachowanej anatomii przedsionka, aby pozwolić na modelowanie jego aktywności oraz odpowiedzi na zaburzenia w czasie rzeczywistym.

Recenzowana rozprawa zawiera prawie 180 stron maszynopisu pisanego drobną czcionką w czterech rozdziałach, odnosi się do ponad 200 publikacji i jest bogato ilustrowana około 90 rysunkami. Materiał w większości został przedstawiony przejrzysto i jasno nawet dla fizyka nie zaznajomionego z wyzwaniem współczesnej kardiologii obliczeniowej. Praca jest zredagowana schludnie, pod względem wizualnym prezentuje się dobrze, natomiast najwyraźniej została przygotowana przy założeniu druku w formacie A4. Ostateczny druk w mniejszym formacie utrudnia czytanie pracy, zwłaszcza analizę niektórych rysunków i wzorów. Rozprawa jest napisana po angielsku co dla mnie jest zaletą, bo potencjalnie zwiększa jej oddziaływanie w środowisku międzynarodowym.

Autor zaczyna od prezentacji celów swojej rozprawy w kontekście elektrofizjologii serca. Następnie szeroko omawia podłoże swoich prac w obszernym wstępie, zaczynając od budowy i elektrofizjologii serca, teorii



elektrofizjologicznego podłoża arytmii na poziomie komórkowym i tkanki, klinicznych metod badania i leczenia arytmii, kończąc na modelach elektrofizjologii oraz geometrii przedsionków.

Rozdział drugi przedstawia obszernie metody używane przez autora w rozprawie. Omówione są modele tkanki przedsionków, zarówno lokalne jak i rozciągnięte, następnie metody numeryczne używane przez autora, anatomia i geometria używanych modeli, wreszcie założenia dotyczące modelowania pomiarów potencjału zewnątrzkomórkowego na powierzchni serca.

Rozdział trzeci, w którym autor przedstawia swoje wyniki, stanowi rdzeń rozprawy. Składa się on z czterech podrozdziałów. Pierwsze trzy przedstawiają wyniki już opublikowane w trzech różnych artykułach, czwarty przedstawia wyniki nieopublikowane. Wyniki te są przedstawione w kontekście głównego celu rozprawy, jakim jest stworzenie zrównoważonego modelu aktywności przedsionka serca, na tyle złożonego, by pozwalał na odniesienie do rzeczywistej aktywności serca pacjenta, a na tyle prostego, by mógł być użyteczny w kontekście klinicznej analizy odpowiedzi serca na stymulację w czasie rzeczywistym. Autor omawia kilka aspektów modelowania aktywności przedsionka, które pozwalają na redukcję złożoności modeli, a więc skrócenie czasu obliczeń, przy jednoczesnym zachowaniu istotnych aspektów dynamiki.

Pierwsze zagadnienie, które rozważa autor, dotyczy prostych modeli komórek rozrusznikowych serca. Autor proponuje wykorzystanie modelu van der Pola-Duffinga przekształconego transformacją Liénarda i pokazuje, że odpowiednia modyfikacja modelu i dobór parametrów pozwalają na uzyskanie krzywej restytucji oraz odpowiedzi fazowej modelu zbliżonych do mierzonych doświadczalnie w komórkach węzła zatokowo-predsionkowego. Autor pokazuje modyfikacje niezbędne by dopasować ten prosty model tak, by dobrze opisywał także własności komórek węzła przedsionkowo-komorowego. Następnie dyskutuje modulację współczulną i przywspółczulną komórek węzła zatokowo-predsionkowego w swoim modelu oraz porównuje go z modelem Morris-Lecara, który ma podłoże bliższe fizjologii.

Następnie autor rozważa dwuwymiarowy model prawego przedsionka z węzłami zatokowo-predsionkowym i przedsionkowo-komorowym, który pozwala na symulację wybranych arytmii, które autor symuluje i analizuje. Podejście opracowane przy symulacji arytmii jest dalej użyte przy symulacji i analizie metody porywania (ang. *entrainment*) służącej do identyfikacji nieaktywnej tkanki będącej źródłem arytmii. Ten fragment rozprawy wydaje mi się szczególnie wartościowy, zwłaszcza porównanie wyników symulacyjnych z wynikami klinicznymi, w tym rozważenie kilku modeli geometrii anatomicznych przeszkód dla propagacji fal aktywności tkanki serca. Jestem przekonany, że jest to dobry kierunek rozwoju modelowania fizjologii i patologii przedsionków serca.

Ostatnia część wyników dotyczy trójwymiarowego modelu przedsionków opartego o obraz tomografii komputerowej pozyskany przez współpracownika autora, w którym autor uwzględnił swoje doświadczenia z pracy z modelami rozważanymi we wcześniejszych rozdziałach. Chciałbym tu podkreślić dwie rzeczy. Po pierwsze, zysk obliczeniowy przy zastosowaniu prostej lokalnej dynamiki pozwala na symulację modelu rozciągniętego przestrzennie o nietrywialnej geometrii z odpowiedziami na zewnętrzne pobudzenie w czasie

rzeczywistym. Biorąc przy tym pod uwagę wcześniejsze eksploracje autora można się spodziewać, że pomimo użycia efektywnych, uproszczonych modeli aktywności tkanki, będą one dobrze reprezentować rzeczywistą aktywność tkanki przedsionka. Po drugie, model został udostępniony w postaci programu razem z kodem, co może istotnie zwiększyć jego zasięg w społeczności naukowej i wiarygodność. Autor postarał się zbliżyć interfejs graficzny programu do narzędzi używanych przez klinicystów w diagnostyce arytmii, co daje szansę na wykorzystanie tego narzędzia w praktyce szpitalnej. Autor ilustruje działanie swojego docelowego modelu na trzech przykładach, fizjologicznym, patologicznym i diagnostycznym.

W podsumowaniu autor przedstawia główne wyniki i wnioski wypływające z jego pracy w nietypowej formie pytań i odpowiedzi.

Praca jest silnie interdyscyplinarna. Autor wykazał się znajomością zagadnień z teorii układów dynamicznych, metod numerycznych, fizyki, elektrofizjologii, kardiologii. Szacunek budzi przegląd literatury przecinającej wszystkie te zagadnienia. W żadnym miejscu recenzent nie miał odczucia istotnej powierzchowności przeglądu literatury. Ten aspekt warsztatowy wydaje się być adekwatny do rozprawy.

Główne wyniki tej pracy to:

- opracowanie i zbadanie własności uproszczonego modelu komórek rozrusznikowych węzłów zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego;
- opracowanie i zbadanie dwuwymiarowych modeli tkanki przedsionka serca, zawierających komórki rozrusznikowe obu węzłów;
- wykorzystanie otrzymanych przestrzennych modeli serca do symulacji i analizy wybranych arytmii oraz do zbadania własności klinicznej metody identyfikacji anatomicznych przeszkód w tkance przedsionka;
- opracowanie trójwymiarowego modelu przedsionków serca pozwalającego na symulację w czasie rzeczywistym aktywności przedsionka serca, arytmii, oraz interwencji klinicznych.

Praca zrobiła na mnie ogólnie bardzo dobre wrażenie. Autor nie ustrzegł się pewnych błędów językowych, ale czytelność rozprawy na tym nie cierpi. Mam zaledwie kilka drobnych uwag krytycznych, w większości natury technicznej, które nie umniejszają mojej wysokiej oceny wyników uzyskanych przez autora i samej rozprawy:

- Równanie Lienarda we wzorze (9) i poniżej są przedstawione z różnym znakami. Oczywiście, wybór konwencji znaków, a więc i definicji funkcji f i g , jest drugorzędny, ale używanie dwóch konwencji naraz utrudnia czytanie. Np. równanie (10), wbrew temu co pisze autor, jest niezgodne z (9), podobnie równania w tabeli 2.1 są niezgodne, itd.
- Podejście autora do koloru jest bardzo nonszalanckie. Zasadniczo użycie koloru na planszach nie jest wyjaśnianie, nie tylko kiedy kolor pełni ewidentnie funkcję pomocniczą, jak na rysunkach 3.27 po prawej, gdzie nota bene też przydałby się opis, ale reprezentacje symulacji na rysunkach 2.16, 3.8, 9, 10, 11, 12, 13, 23, 24, 25, 27, 28, 35, 39, 44, 45, 47 i dalej, używają wielu map kolorystycznych, często



bez wyjaśnienia, co oznacza który kolor. Ta sama skala kolorów na rysunku 3.53 przedstawia potencjał, a na 3.54 czas. Po pierwsze, do oznaczenia różnych wielkości fizycznych sugeruję używania istotnie różnych skali kolorystycznych, ale tych samych do tej samej wielkości. Po drugie, jeżeli mamy wielkości takie jak potencjał, które mogą przyjmować wartości dodatnie i ujemne, sugeruję używać skale, w których 0 jest oznaczane kolorem neutralnym, najlepiej białym, ewentualnie żółtym, np. Blue-White-Red, Green-White-Purple, itd. Nawet kiedy autor używa dobrej skali kolorystycznej, jak na rysunkach 3.44, to mapowanie liczb na kolory jest arbitralne.

- Na stronie 150 autor pisze *After the Liénard transformation, stability problems such as those reported in [118] or in my Master of Science Thesis [218] do not occur anymore*. Byłoby dobrze, gdyby napisał konkretnie, o jakie problemy chodzi, które udało mu się usunąć. W końcu recenzent może akurat nie mieć pod ręką jego pracy magisterskiej.
- Autor, zapewne chcąc podkreślić znaczenie pewnych prac, kilka z nich umieścił w spisie literatury aż dwa razy, np. [24] i [25], [28] i [29], [48] i [49].
- Ogólnie praca zawiera stosunkowo mało literówek, wspomnę tylko kilka: moja ulubiona, to zmieniony tytuł podręcznika w bibliografii pod numerem [22]: *Anatomy of Cardiac Electrophysiologists*; w równaniu (21) zginął znak; w równaniu (28) indeksy w ostatnim członie są błędne; są też nieliczne drobne problemy językowe, np. pierwsze zdanie w ostatnim akapicie na s. 66, *To ensure the stability of such calculations, a method the choice of the best timestep for each cell has to be implemented*, itp.

Pomimo przedstawionych powyżej kilku uwag krytycznych moja ogólna ocena pracy mgr. inż. Piotra Podziemskiego jest zdecydowanie pozytywna. Uważam, że stanowi ona istotny przyczynek do rozwoju kardiologii obliczeniowej i fizyki biomedycznej. **Uważam, że rozprawa doktorska Pana mgr inż Piotra Podziemskiego spełnia zwyczajowe i formalne warunki stawiane rozprawom doktorskim i dlatego w oparciu o przepisy Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę szeroki zakres przeprowadzonych badań, fakt opublikowania dużej ich części w trzech dobrych publikacjach, oraz bardzo bliskie sprzężenie uzyskanych wyników z kliniczną kardiologią wnoszę o wyróżnienie rozprawy mgr. inż. Piotra Podziemskiego.**

Prof. dr hab. Daniel K. Wójcik