

POSUDEK OPONENTA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Autor práce: Niels van der Meer

Název práce: Matematické modelování v elektrokardiologii

Cílem bakalářské práce pana Nielse van der Meera je seznámení se s matematickými modely založenými na reakčně-difúzních parciálních diferenciálních rovnicích v problematice aktivace excitabilních buněk, jako např. buněk myokardu. Práce byla vypracována na Katedře matematiky FJFI ČVUT v Praze pod vedením profesora Michala Beneše a čerpala také z konzultací se spolupracujícími lékařskými pracovníky, zejména z Kardiologické kliniky Institutu Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM Praha).

V úvodní kapitole dokázal pan van der Meer vybrat komponenty fyziologie srdce a kardiologie, které jsou důležité pro předloženou práci. Druhá kapitola obsahuje biofyzikálně-fyziologický popis modelů excitabilní buněčné membrány, Nerstův rovnovážný potenciál, klidový membránový potenciál a akční potenciál. Z popisu buněčné membrány jako kondenzátoru autor následně ukázal odvození známého Hodgkinova-Huxleyho modelu. Z něj byl následně odvozen zjednodušený fenomenologický model (FitzHugh-Nagumo, FHN), který je zásadní komponentou aplikované části této práce. Kapitola je zakončena popisem tzv. bidomain modelu, který zachycuje propagaci akčního potenciálu mezi buňkami.

Jádro bakalářské práce je ve studiu rovnice FHN. Ta je ve své podstatě reakční a v závěrečné části ji pan van der Meer rozšiřuje o difúzní člen. Před studiem možné aplikace FHN, autor provedl velmi precizní matematickou analýzu základního příkladu reakčně difúzních rovnic – rovnice vedení tepla (RVT). V kapitole 3 odvodil analytické řešení pro RVT s lineární pravou stranou, $F=F(x,t)$, s využitím technik Fourierovských řad. Následně pan van der Meer zavedl pojem slabého řešení (a s tím souvisejících technik funkcionální analýzy) a dokázal existenci řešení RVT, včetně případu nelineární (lokálně lipschitzovské) pravé strany. Kandidát také zmiňuje, že v této části by bylo možno pokračovat a studovat např. jednoznačnost řešení a nebo jeho spojitou závislost na parametrech.

Ve 4. kapitole bylo navrženo explicitní numerické schéma založené na konečných diferencích. To bylo otestováno na základní RVT (se známým analytickým řešením), kde byla provedena podrobná numerická analýza konvergence (v závislosti na velikosti sítě a také počáteční podmínce). Kandidát popisuje limitaci daného schématu (zejména jeho podmíněnou stabilitu) a jako možný směr zmiňuje implementaci implicitního numerického schématu.

Přípravné práce – úvod do elektrofyziologie, odvození matematických modelů, matematická analýza, návrh a implementace numerického modelu a numerická konvergence – jsou v 5. kapitole přeneseny do reálného problému využití řešení FHN rovnice k zachycení některých typických elektrofyziologických fenoménů: hraniční externí proud pro vyvolání akčního potenciálu; modifikace FHN (časově-závislý parametr alfa), díky níž bylo možno získat tzv. salvy (bursting). Nakonec, byla FHN obohacena o difúzní člen výsledný reakčně-difúzní systém dokázal zachytit propagující se postupnou vlnu, buď v jednom nebo obou směrech. Všechny tyto příklady vyžadovaly hluboké porozumění FHN

rovnice (včetně problematiky bifurkace řešení, stabilní a nestabilní větve řešení) a také studium širokého záběru literatury (kdy se kandidát musel vypořádat i s „technickým problémem“, kdy různí autoři používají různé formy FHN).

Pan van der Meer prostřednictvím své bakalářské práce prokázal schopnost aktivní práce v oborech aplikované matematiky (parciální diferenciální rovnice, funkcionální analýza, numerická analýza, návrh matematických modelů, implementace a provedení numerických experimentů). V každé kapitole kandidát současně dokázal vyjmenovat některé limity daného postupu (příp. omezení způsobená zjednodušením v modelu) a také možné směry ve své budoucí výzkumné práci. Tím jednoznačně prokázal kapacitu v pokračování daného, případně příbuzného tématu, v rámci následující výzkumné práce.

Bakalářská práce je výrazně mezioborová. Pan van der Meer dokázal získat a informace a pochopit na zcela dostatečné úrovni základy elektrofyziologie a elektrokardiologie, což jsou neskutečně obsáhlé obory základního a klinického výzkumu, které nejsou součástí sylabu studia matematiky. Pochopení na takové úrovni vyžadovalo opravdu nemalou investici (časovou i intelektuální). Tato schopnost a ochota pochopit jádro při řešení mnohdy nesnadných problémů reálného světa (a to již nyní, v bakalářské práci), předurčuje značný potenciál pana van der Meera v mezioborovém výzkumu kombinujícím matematiku ať už s elektrofyziologií (jako v této práci) nebo jiným komplexním oborem.

Práci pana van der Meera považují za unikátní, z mého pohledu zcela dostatečně naplňuje podstatu bakalářské práce. Díky záběru, preciznosti a také určitému nadhledu, jsem přesvědčen, že pan van der Meer bude vynikající kandidát pro pokračování na úrovni magisterské, příp. doktorské, a to také ve výrazně mezioborových tématech.

Práci doporučuji k obhajobě a navrhuji hodnocení A (výborně).

Následuje několik podrobnějších komentářů spolu s několika otázkami, které mohou panu van der Meerovi pomoci při přípravě obhajoby, a také v dalších navazujících projektech, případně při prezentaci a publikování výsledků. Návrhy níže jsou všechny ve smyslu “minor comments” a nijak neovlivňují mnou navržené celkové hodnocení (A, výborně).

Celková forma:

Práce je skutečně vypracována velmi precizně. Líbilo se mi, že v každé kapitole (s vlastními výsledky) jsou uvedeny některé limity daného postupu (nebo modelu). Pan van der Meer přitom také naznačil, jak by toto mohlo být vylepšeno. Některé z těchto návrhů se opět zopakovaly v Závěru.

Návrh “budoucích perspektiv” považuji za zásadní součást studentské práce. Ne všechny budou v budoucnu samotným studentem realizovány, nicméně mohou např. posloužit při odlaďování tématu diplomové práce (dále třeba také doktorské práce a nebo později při návrhu společných grantových projektů). Pro “budoucí perspektivy” bych proto raději vyčlenil samostatný paragraf (před celkovým závěrem práce). Zde by byl prostor jak pro témata realizovatelná v rámci např. diplomové práce, tak pro návrh určité vize (klidně například, co by mohlo být za 10 let).

Pátá kapitola se liší od “standartní matematické kapitoly” (což jsou spíše Kapitoly 3 a 4) v tom, že autor navrhuje určitý typ numerických experimentů, díky kterým chce ukázat některé významné vlastnosti ve spojení s reálnými fyziologickými experimenty. V případě prezentace těchto výsledků se ve své podstatě spíše blížíme ke komunitě bioinženýrství, příp. výpočetní fyziologie, kde je běžné

v rámci paragrafu "Diskuze" dosažené výsledky v určitém smyslu propojit a navíc dát do kontextu s existujícími poznatky.

Shrnutím: V budoucích pracích bych doporučoval namísto jedné Závěrečné sekce použít sekce: Diskuze výsledků (pro výsledky ne čistě matematické); Perspektivy; Závěr.

Kapitola 1:

Strana 4: Autor píše, že kontrakce síní je „o chvíli dříve“ před kontrakcí komor. Zde by mělo být konkrétněji uvedeno o jakou chvíli. *Otázka: Lze tento interval vyčíst např. z křivky EKG?*

Strana 6: Autor uvádí, že akční potenciál (AP) jsou typicky schopny generovat svalové buňky (hladká, kosterní i srdeční svalovina). *Otázka: Jaký jiný typ buněk dokáže generovat AP?*

Kapitola 4:

Str. 54: Lze Fourierovskou řadu s konečným počtem m členů skutečně považovat za analytické řešení a nebo by ideálně měl být proveden limitní přechod m do nekonečna? Bylo by to v zásadě snadné (i když třeba technicky hůře přehledné)? A nebo by to bylo zbytečné (kvůli řádu konvergence, který dokazujete)?

Kapitola 5:

Otázka 1: FHN je celulární model a jeho cílem je popsat vznik akčního potenciálu v dané buňce / na membráně. Přidáním difúzního členu jste dokázal vybudit řešení v podobě šířící se vlny. Toho lze docílit propojením nedifúzní FHN s rovnicí propagace akčního potenciálu (např. bidomain rovnice, kterou popisujete ve 2. kapitole). Je zde nějaké spojení "mezi difúzní FHN" vs. „nedifúzní FHN v kombinaci s bidomain rovnicí"? Dokážete odhadnout některý fyziologický fenomén, ke kterému by se spíše hodila první, resp. druhá možnost?

Otázka 2: Pomocí nekonstatního parametru alfa jste docílil bursting fenoménu. Jak píšete, bursting je důležitý v nervových buňkách. Myslíte, že se bursting může objevit i v kardiomyocytu? Mohl by např. být na počátku nějaké arrhythmie?

Otázka 3: Obnovovací proměnná w v FHN modelu v sobě zahrnuje dynamiku mechanismů zodpovědných za repolarizaci (např. inaktivace Na-kanálů, nebo otevření K-kanálů). Pokud bychom měli data např. z farmakologického experimentu za použití léku, který

- A) Obecně ovlivňuje repolarizační proces (ne zcela specificky).
- B) Zasahuje specificky pouze určité K-kanály,

Mohl by být FHN model prospěšný při interakci s reálnými daty experimentu A) nebo B)? A nebo bychom spíše museli sáhnout po jiném modelu? Co by takový model musel (navíc) obsahovat?

Závěre několik maličkostí v textu:

- Strana 1 (Úvod): Kardioverter-defibrilátor představuje *bezbolestnou alternativu*

k farmakologické léčbě. Zde patrně nepatří slovo bezbolestná (farmakologická léčba není bolestivá, naopak, elektroverze a nebo aktivace defibrilátoru chybně mimo fibrilaci komor bolestivá je).

- Úvod: Citace 48 (review od N. Trayanové) shrnuje současné trendy v modelování elektrofyziologie. Pakliže popisujete (a studujete) současné trendy v modelování srdeční funkce, doporučoval bych ještě přehledné články z oblasti modelování komor, např. geometrické modelování (P. Lamata et al, “Images as drivers of progress in cardiac computational modelling”, Prog. Biophys. Mol. Biol. 2014) a nebo mechaniky komor (V. Wang et al “Image-based predictive modeling of heart mechanics,” Annual review of biomedical engineering, 2015, příp. také R. Chabiniok et al, “Multiphysics and multiscale modelling, data–model fusion and integration of organ physiology in the clinic: ventricular cardiac mechanics”, Interface Focus 2016). Tyto souhrné články mohou napomoci v budoucích projektech.
- Str. 5: Tukovou součástí membrány jsou fosfolipidy a navíc cholesterol (kterého je tam velké procento).
- Str. 6: Buňky převodního systému jsou nejen původci el. vzruchů, ale také mohou být zodpovědny za jejich rychlý přenos.
- Str. 8: Zkratka MDP (maximalni diastolický potenciál) je několikrát použita v hlavních textu a měla by být proto definována v hlavním textu (ne pouze ve footnote).
- Str. 9: Srdeční frekvence 25-45 za minutu (kdy jsou pacemakerem např. buňky Purkyňových vláken) je kritická, ale nemusí ihned znamenat “neslučitelná se životem”.
- Str. 10: První věta paragrafu 1.4 (upřesnění): Činnost srdce je založena na šíření elektrických impulzů napříč myokardem a **následující kontrakcí svalových vláken.**
- Str. 66, tabulka „Výpočet 3 a 4“ (nekonstantni alfa): je parametr epsilon $1e-3$ stejně jako v ostatních experimentech?

V Paříži dne 4. 8. 2020

Dr. Radomír Chabiniok
Senior research-scientist
Inria Saclay Ile-de-France