

Opinia

rozprawy doktorskiej mgr Anity Krawczyk pt.:
„Metoda numeryczna dla ε -optymalnej aproksymacji zahamowania wzrostu
guza nowotworowego przy zastosowaniu leczenia GM-CSF”
(opinia została sporządzona na zlecenie Dziekana Wydziału Matematyki i Informatyki
Uniwersytetu Łódzkiego)

1. Ocena tematyki, zakresu i celu rozprawy

Recenzowana praca dotyczy analizy i numerycznej symulacji modelu matematycznego rozwoju nowotworu. Autorka dokonała krytycznej analizy modelu i zaproponowała jego modyfikację. Tematyka pracy jest aktualna i bardzo ważna, i wiążąca się ze zmniejszeniem kosztów leczenia, poprawą długości życia chorego. Uważam zatem, że wybór tematu rozprawy jest bardzo trafny.

2. Ocena merytoryczna rozprawy

Rozprawa doktorska mgr Anity Krawczyk napisana jest na dobrym poziomie merytorycznym. Praca składa się z 8 rozdziałów. Rozdział drugi stanowi dość skromne wprowadzenie do zastosowanych metod numerycznych w symulacjach dynamicznych w czasie modeli matematycznych opisanych cząstkowymi równaniami różniczkowymi. W obszernych rozdziałach trzecim i czwartym opisane zostały biologiczne podstawy rozwoju guza nowotworowego oraz przyjętego i autorsko zmodyfikowanego modelu matematycznego. Teza recenzowanej rozprawy została wykazana w następujący sposób: pokazany został oryginalny autorski algorytm numeryczny wyliczający ε -optymalność podawania leku (sterowania ε -optymalnego).

Do podstawowych oryginalnych osiągnięć Autorki zaliczam:

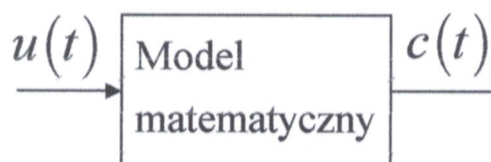
- Budowę oryginalnego autorskiego algorytmu numerycznego określającego optymalne dawkowanie leku względem założonego ε -kryterium.
- Przyjęcie założenia o zmieniającym się w czasie brzegu (ruchomego brzegu rozrastającego się guza) z zaproponowaną metodą jego modyfikacji w kolejnych krokach czasowych oraz opracowanie oryginalnej metody budowy nowego brzegu.
- Określenie warunków wystarczających sterowania (doboru dawkowania leku względem założonego ε -kryterium)
- Podanie twierdzenia weryfikacyjnego weryfikującego ε -optymalność rozwiązania.
- Uogólnienie modelu polegające na likwidacji założenia symetrii radialnej guza.

Autorka zamieściła w pracy odwołania do 44 pozycji literatury. Cytowana literatura odnosi się do najnowszych pozycji dotyczących rozważanego zagadnienia. Świadczy to o dobrej znajomości literatury w zakresie dotyczącym tematu pracy. Praca wraz z załącznikami liczy 126 stron.

3. Uwagi krytyczne rozprawy

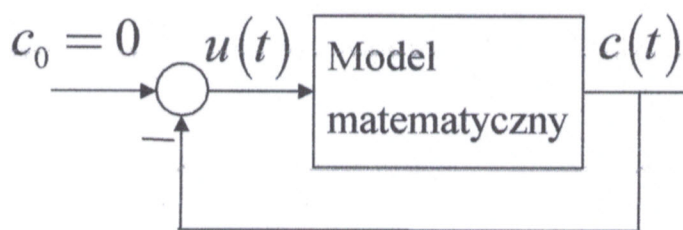
W trakcie czytania opiniowanej pracy nasunęły mi się następujące uwagi krytyczne ogólne, w części będące raczej uwagami inspirującymi do dalszych badań.

1. W pracy analizowany jest model ciągły a obliczania dotyczą modelu dyskretno-ciągłego w przestrzeni oraz czasie z ilorazami różnicowymi zamiast pochodnych. Jakiego typu różnice wykorzystane zostały w modelu dyskretnym: wsteczne, centralne czy progresywne (strona 38)?
2. W pracy zaproponowane zostało sterowanie w układzie otwartym, które można zobrazować schematem blokowym pokazanym na rysunku 1



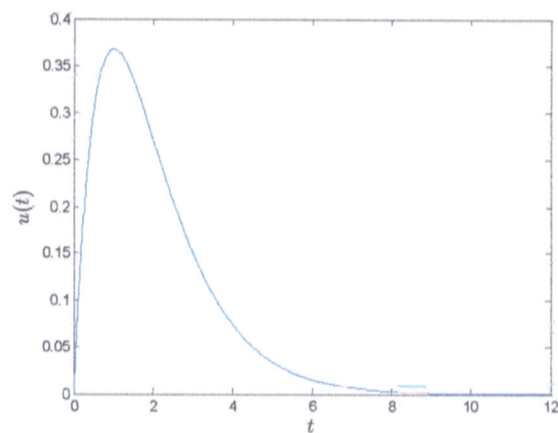
Rys.1 Sterowanie w układzie otwartym.

Czy możliwe jest przyjęcie funkcji u jest zależnej od c czyli o wartościach $u(c(t))$. Oznacza to układ z ujemnym sprzężeniem zwrotnym. To można wyrazić słowami, że dawkowanie leku zależy od efektów leczenia czyli zmniejszenia rozmiarów guza. Schemat działania pokazany jest na rysunku 2

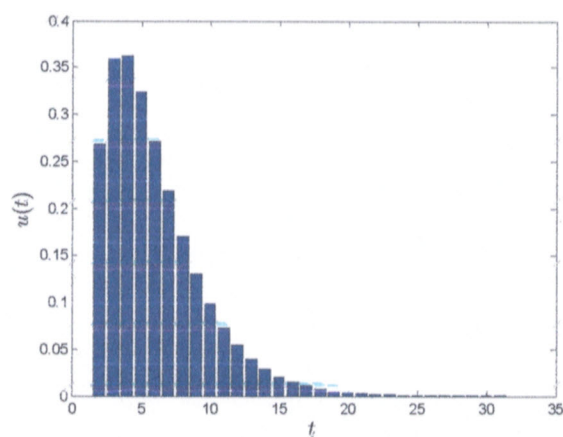


Rys.2 Sterowanie w układzie z ujemnym sprzężeniem zwrotnym.

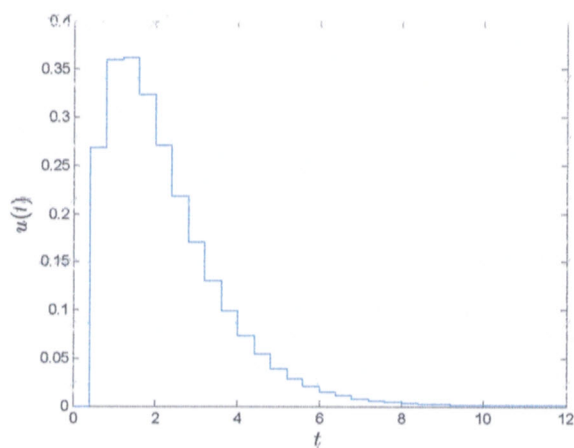
3. Dlaczego optymalnymi przebiegami sterowań okazały się sterowania przedziałami stałe? Praktyka sterowań układami dynamicznymi wskazuje, że najlepsze są sterowania pokazane na poniższych przebiegach



Rys.3 Sterowanie w układzie otwartym.

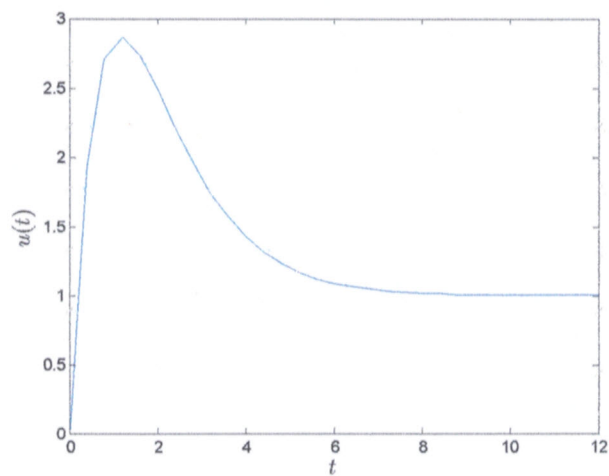


Rys.4 Wstrzykiwanie dawki leku w czasie dyskretnym ze stałym okresem.

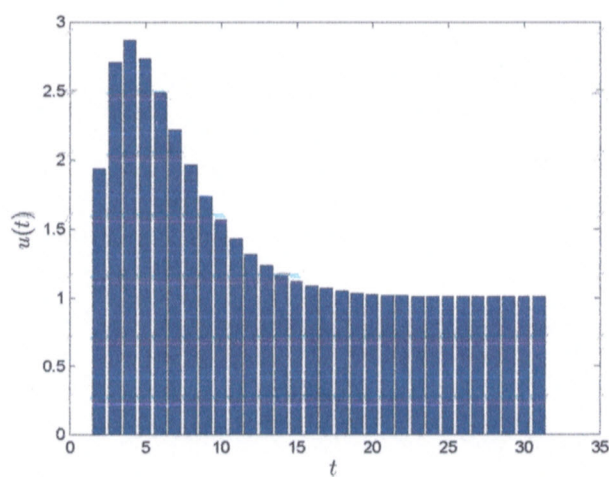


Rys.5 Przedziałami stałe dawkowanie leku.

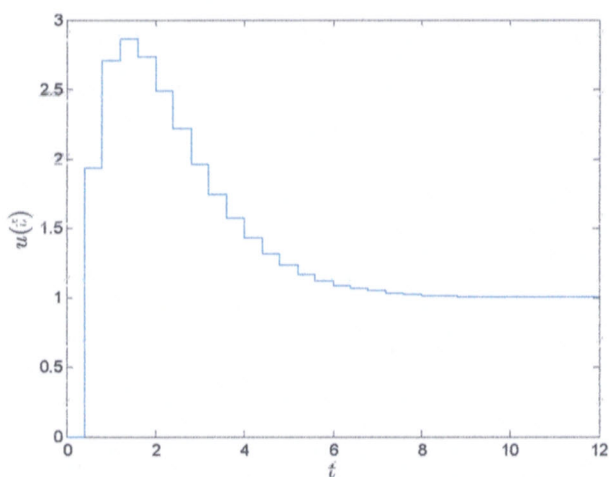
Takie sterowania oznaczają zakończenie podawania leczenia w czasie uzyskania pozytywnych rezultatów. W praktyce jest jeszcze inna możliwość sterowania pokazana na poniższych rysunkach



Rys.6 Sterowanie w układzie otwartym ze stałym podawaniem leku po zakończeniu leczenia.



Rys.7 Wstrzykiwanie dawki leku w czasie dyskretnym ze stałym okresem ze stałym podawaniem leku po zakończeniu leczenia.



Rys.8 Przedziałami stałe dawkowanie leku ze stałym podawaniem leku po zakończeniu leczenia.

Przedstawione na wykresach przebiegi sterowań są typowe w sterowaniach •bardzo wielu układów dynamicznych. To tylko sugestia, bez formalnego dowodu. Intuicja i praktyka wykazuje, że w początkowej fazie sterowania dopuszcza się krótkotrwale maksymalne (tutaj wprowadza się ograniczenia na wartość sygnału sterującego) wartości sygnału sterującego (dawkowania leku), a później sygnał sterujący dąży do wartości ustalonej (może być zerowa). Przyjęte w pracy stałe sterowania należy uzasadnić, bo wątpliwe jest, wręcz graniczące z pewnością, aby te właśnie opisane funkcją Heaviside'a były ε -optymalne.

4. W przypadku, gdy równanie zawiera wyższe pochodne można podjąć znane postępowanie polegające na wprowadzeniu dodatkowych zmiennych będących np. pochodnymi pierwszego rzędu zmiennych tych zmiennych (dotyczy komentarza ze strony 58). W ten sposób uzyskuje się zbiór równań pierwszego rzędu lecz o większej liczbie zmiennych, których nie bierze się pod uwagę w analizie rozwiązania, choć zawierają dodatkowe informacje. Np. równanie

$$\frac{d^2 c(t)}{dt^2} + a c^2(t) = b u(t) \quad (1)$$

może być wyrażone w postaci trzech równań

$$x_1(t) = c(t) \quad (2)$$

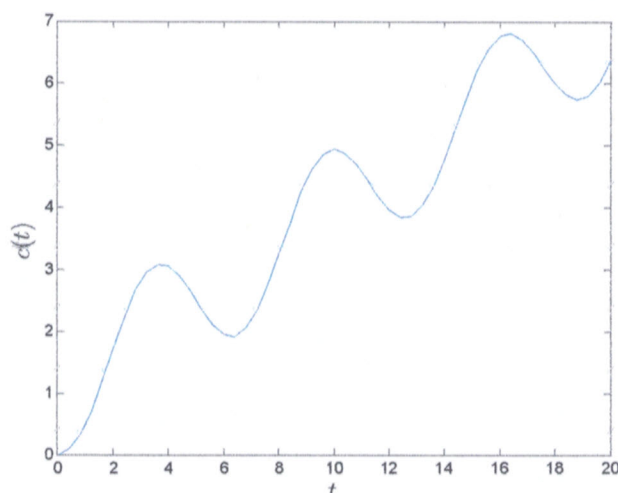
$$x_2(t) = \frac{dx_1(t)}{dt} \quad (3)$$

Wtedy z (1) otrzymuje się

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -a x_1^2(t) + b u(t) \quad (4)$$

Czyli dwa równania różniczkowe pierwszego rzędu ((3) i (4)). Nie jest to jedyna metoda zastępowania jednego równania różniczkowego n -tego rzędu przez n -równań pierwszego rzędu. Czy taka transformacja byłaby przydatna?

5. Warto byłoby skomentować przyjęte warunki początkowe (str. 38, 71)
6. W jakim stopniu przyjęcie innego kryterium (np. z kwadratami funkcji podcałkowych) wpłynie na wyniki? Czy można to oszacować?
7. W algorytmie opisanym na stronie 49 wprowadzono liczbę sterowań N . Warto byłoby skomentować jej wartość.
8. Przydałaby się informacja o czasie obliczeń na danym komputerze.
9. Czy można oszacować relację pomiędzy podziałem na elementy skończone a liczbą ręcznej modyfikacji brzegu. Czy można to zautomatyzować?
10. Bardzo ciekawy przebieg pokazany na rysunku 8 na stronie 77 wymaga komentarza. Co dalej? Czy możliwa jest sytuacja pokazana na poniższym rysunku (w innej skali czasowej)?



Rys.9 Domniemany przebieg funkcji $c(t)$

11. Rysunek 11 (w recenzowanej pracy) warto porównać z badaniami. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że to jednak koszty, których Nauka Polska świadomie lub nie, nie posiada.
12. Doradzam Autorce, w przyszłych badaniach, przyjęcie modelu matematycznego opartego o tzw. rachunek różniczkowo-całkowy niecałkowitych (ułamkowych) rzędów. To nie jest już nowe, lecz ciągle nieznane w polskich Instytutach Matematycznych narzędzie matematyczne. W nim dopuszcza się pochodne i całki (różnice i sumy) rzędu niecałkowitego. Za jego początek uznaje się list de l'Hospitala do Gottfrieda Leibnica z roku 1695. Modele matematyczne oparte na pochodnych niecałkowitych rzędów (Riemanna – Liouville'a, Caputo, Grünwalda - Letnikova) znacznie lepiej modelują rzeczywiste procesy dynamiczne i nie ma żadnych przeciwwskazań, do przyjęcia modelu matematycznego rozwoju guza nowotworowego opartego na tym rachunku. Modele są znacznie dokładniejsze, choć płaci się zwiększonymi nakładami obliczeniowymi (kompensowanymi bardzo szybkim rozwojem komputerów).
13. W rozważanym modelu wszystkie zmienne przyjmują tylko wartości dodatnie (bo nie można analizować ujemnych wartości $u(t)$ czy $c(t)$). Jest teoria dotycząca tzw. układów dodatnich (ang. positive systems), w których przestrzeń sygnałów ograniczone są do tzw. stożków. Zachęcam do przejrzenia odpowiedniej literatury i dalszych badań.

4. Uwagi szczegółowe

Praca zawiera relatywnie mało błędów redaktorskich. Poniżej wymieniam bardziej istotne:

- Warto było by zamieścić na wstępie wykaz wykorzystanych oznaczeń zmiennych, współczynników i funkcji.
- Autorka używa przemienne stylu osobowego i bezosobowego. Np. na stronie 14 w wierszu 5 od dołu, jest: „Możemy także znaleźć szereg pakietów używanych do aproksymacji rozwiązań równań różniczkowych cząstkowych”. Jednocześnie na stronie 16, w wierszu 12 od góry jest: „Wszystkie te czynniki są omówione poniżej”. Dla elegancji tekstu, w przyszłych pracach Autorka powinna ujednolicić styl.
- W rozdziale trzecim: pt „Biologiczne podstawy” na stronie 17 w wierszu 18 od góry pojawia się stwierdzenie: „...może on w sposób parakryny wpływać na neutrofile ...”. Warto zamieścić proste objaśnienie używanych terminów tam dalej np. na stronie 29 „proliferaacji komórek”. Można zakładać, że są użyte na podstawie cytowanej literatury.

- Na stronie 21 w wierszu 6 od góry jest określenie: „Symbol c^* ...”. To raczej współczynnik.
- Na stronie jest nieprecyzyjne stwierdzenie: „...dyfuzja została pominięta ze względu na jej bardzo małą wartość. ...” To trzeba uzasadnić.
- Równanie $c + b + m + e = \text{const}$ już występowało wcześniej. Tak samo jak określenie „symbolu c^* ”
- Na stronie 28 w wierszu 12 od dołu użyte słowo: „zlikwidowano” powinno być zastąpione: „ujednolicono”.
- Co oznacza $[\vec{s}]$ we wierszu 8 od dołu strony 28?
- Uzasadnić przyjęcie maksymalnego współczynnika „nekozy” na stronie 29.
- Dziwne jest stwierdzenie na stronie 31. „W zdrowej tkance piersi”. W pracy Autorka nie pisze o rodzaju guza nowotworowego, a tu dziwne stwierdzenie.
- Komentarza wymaga założenie parametrów skalujących podanych na stronie 31.
- Trzeba zmienić tytuł paragrafu 4.1.6. Jednostek nie „likwiduje” się lecz „normalizuje”
- We wzorze (46) brak jest oznaczenia współczynnika wagi I .
- Na stronie 40 są odwołania do paragrafów (4.2), na stronie 47 do paragrafu (5.2) a powinny być do wzorów.
- Na stronie 41 w wierszu 7 nie zdefiniowano zbioru sterowań U .
- Czy w dowodzie Twierdzenia 1 musi być współczynnik y_ε^0 . Występuje we wszystkich składnikach.
- W paragrafie 6.1.1 powinno być odwołanie do źródła.
- Na stronie 52 w wierszu 7 od dołu zdefiniowany jest wektor „N”. Ten symbol użyty już został do oznaczenia liczby sterowań (na stronie 49)
- Na stronie 54 w wierszu 4 od góry, w sumie jest niezdefiniowana górna granica J . Jakiej wielkości przyjmuje autorka?
- W pracy Autorka używa nieprecyzyjnych sformułowań. Na przykład na stronie 72 jest stwierdzenie: „Przede wszystkim, w celu zwiększenia stabilności równań, wartości składowych wektorów...”. Co oznacza to stwierdzenie. Czy równania są niestabilne czy rozwiązania numeryczne są niestabilne?
- Na rysunkach 9, 10 oraz 12, 13 powinna być określona skala kolorów.

Wymienione wyżej uwagi nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę całości rozprawy, tym samym nie powodują konieczności zmian lub uzupełnień w pracy i zbudowanym przez Autorki formacie rozprawy. Poza nielicznymi sformułowaniami skrótowymi praca napisana jest w sposób jasny. Wyniki przedstawione są w sposób jednoznaczny.

Uważam, że rozprawa doktorska mgr inż. Anity Krawczyk, poświęcona bardzo aktualnej i ważnej problematyce w dziedzinie modelowania matematycznego i symulacji komputerowej nakierowanej na badania praktyczne spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 i ust.2 Ustawy "O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki" z dnia 14 marca 2003r.

Na podstawie przedstawionej powyżej pozytywnej oceny pracy wnioskuję o dopuszczenie mgr Anity Krawczyk do jej publicznej obrony.

Piotr Ostalczyk

Prof. zw. dr hab. inż. Piotr Ostalczyk