

Nabídka PhD studia: Aplikace matematického modelování a statistiky v patologické fyziologii

Aplikace matematického modelování a statistiky na různá témata patofyziologická témata související s intenzivní/urgentní medicínou. Data nejsou během studia přímo měřena, ale získávána z literatury, veřejně dostupných databází nebo z nemocničních informačních systémů.

3 možné oblasti studia

1. Matematické modelování v patofyziologii související s intenzivní/urgentní medicínou
2. Aplikace systémové biologie na intenzivní medicínu
3. Systematická review a metaanalýzy

Možnosti a výhody pro PhD studenty

Získání programovacích dovedností – programovací jazyky Python, R, SQL, Mathematica...

Hlubší poznání matematiky a statistiky

Zajištění výzkumného pobytu na 1-2 semestry na Friedrich-Schiller Univerzitě v Jeně, Německo

- Matthias Schleiden Institute Jena – Bioinformatics (Prof. Schuster)
- Hans-Knöll Institute of infection biology Jena – Applied systems biology (prof. Figge)
- Institut für medizinische Statistik, Uni Jena (Prof. Scherag, Prof. Schlattmann)

Konkrétní PhD témata

1. Matematické modelování v patofyziologii související s intenzivní/urgentní medicínou

Jako ilustrace matematického modelování v patofyziologii může posloužit následující článek:

Sitina M, Stark H, Schuster S. Calculating the optimal hematocrit under the constraint of constant cardiac power. Sci Rep. 2021 Feb 16;11(1):3925.

Optimální arteriální krevní tlak u kardiogenního šoku s a bez současné stenózy koronárních arterií nebo aortální chlopně – tlak maximalizující srdeční výdej

Nízký (systolický) arteriální krevní tlak snižuje afterload levé komory a tím snižuje jí konanou práci i spotřebu kyslíku myokardem a zvyšuje srdeční výdej. Zároveň však nízký (zjm. diastolický) tlak snižuje koronární perfuzi. Příliš nízký i příliš vysoký arteriální tlak snižují srdeční výdej. Optimální hodnota leží mezi nimi. Předpokládáme dostatečné plnění srdce. Cílem projektu je podrobný matematický popis všech zúčastněných procesů v případě těžké limitace funkce levé komory (kardiogenní šok) a nalezení optimální hodnoty arteriálního tlaku, která maximalizuje srdeční výdej. Optimální hodnota může záviset na řadě faktorů, jejichž vliv bude též analyzován – příčina selhávání levé komory, srdeční frekvence, hematokrit a další. Výsledky studie by byly přímo klinicky relevantní.

Optimální hematokrit u těžkého srdečního selhávání

Optimální hematokrit maximalizuje dodávku kyslíku do tkání. Příliš nízký hematokrit snižuje viskozitu krve a zrychluje tím její tok, zároveň však krev nese málo kyslíku. Naopak příliš vysoký hematokrit nese hodně kyslíku, ale díky vysoké viskozitě zpomaluje tok krve. Optimální hodnota se nachází mezi oběma extrémy. Optimální hematokrit v klidu se pohybuje okolo 0.4, při extrémní zátěži, která je limitovaná srdeční výkonností, však roste až k 0.6. Hodnota hematokritu současně ovlivňuje dodávku kyslíku do myokardu cestou koronárních arterií, což může být podstatné u srdečního selhávání. Současně však vysoký hematokrit zvyšuje arteriální tlak (díky vysoké viskozitě krve), čímž zvyšuje práci levé komory. Cílem projektu je podrobný matematický popis všech zúčastněných procesů v případě těžké limitace funkce levé komory (kardiogenní šok) a nalezení optimální hodnoty hematokritu, která maximalizuje dodávku kyslíku do tkání. Optimální hodnota může záviset na řadě faktorů, jejichž vliv bude též analyzován – příčina selhávání levé komory, srdeční frekvence a další. Výsledky studie by byly klinicky relevantní, protože umožní lépe indikovat krevní transfuzi u těžkého srdečního selhávání.

Teoretické zdůvodnění hodnot hematokritu indikujících krevní transfuzi (transfusion triggers)

Křivka závislosti dodávky kyslíku do tkání v závislosti na hematokritu vykazuje v klidu maximum okolo hematokritu 0.4, při extrémní zátěži okolo 0.6. Maximum je však poměrně ploché a v širokém okolí okolo maxima je dodávka kyslíku poměrně konstantní – přitom se ale nemění energetické nároky na funkci srdce ani se nemusí zapojovat další systémy (aktivace sympatiku apod.). Vše je dáno pouze ovlivněním viskozity krve a obsahem kyslíku v krvi při změnách hematokritu. Výrazně dodávka klesá až při hematokritu okolo 0.2 (zhruba 60-70 g/l), kdy již obsah kyslíku v krvi klesá s hematokritem rychleji než viskozita. Cílem projektu je podrobný matematický popis všech zúčastněných procesů a nalezení bodu, kdy další pokles hematokritu již podstatně snižuje dodávku kyslíku. Takový bod by byl teoretickou hodnotou indikující transfuzi (transfusion trigger). Hodnota pravděpodobně závisí na stupni srdeční dysfunkce či koronárního poškození, což by též bylo analyzováno. Výsledky studie by byly klinicky relevantní, protože umožní lépe pochopit patofyziologické pozadí indikace ke krevní transfuzi.

Optimální transfuzní strategie u těžkého krvácení minimalizující deficit kyslíku ve tkáních

Těžké akutní krvácení vede k poklesu srdečního výdeje a tím k poklesu dodávky kyslíku do tkání (hemoragický šok). Zároveň však klesá hematokrit, což dále snižuje dodávku kyslíku. V reálné situaci, před možností podat transfuzi a před zástavou krvácení, proti sobě stojí několik mechanismů:

- 1) doplnění objemu krystaloidy zvyšuje srdeční výdej, ale snižuje hematokrit
- 2) doplnění objemu zvyšuje krevní tlak zvyšující krevní ztrátu

V přednemocniční péči, např. u polytraumat, bývá doporučeno minimalizovat podání krystaloidů, pouze s cílem udržet systolický tlak nad 80-90 (hmatné pulzace na art. radialis). Vhodnost této strategie však jistě závisí na době do možného podání transfuze či zástavy krvácení (úraz ve městě poblíž nemocnice vs. dlouhý transport do nemocnice, dlouhé vyprošťování zraněného apod.) a na intenzitě krvácení. Obecným cílem léčby může být minimalizace nízké dodávky kyslíku do tkání (celkového kyslíkového dluhu). V projektu jde o podrobný matematický popis všech zúčastněných procesů a modelování závislosti vývoje dodávky kyslíku na načasování a intenzitě podávání krystaloidů, přičemž zohledňuje faktory jako intenzita krvácení či doba do definitivního ošetření. Cílem je nalezení optimální strategie. Výsledky studie by byly klinicky relevantní, protože pomohou účelněji dávkovat léčbu krystaloidy u těžkého hemoragického šoku.

Model dekompenzace aortální stenózy (nestabilita systému)

Těžká aortální stenóza znesnadňuje ejekci levé komory, která se adaptuje hypertrofií. Pacienti s pokročilou aortální stenózou jsou často na stav dobře adaptováni, přesto je těžká aortální stenóza jednou z příčin náhlé srdeční smrti, kdy dojde během krátké doby k rychlé dekompenzaci ústící v úmrtí. Z literatury není jasně patrné, jaké mechanismy dekompenzaci podmiňují. Jako jedna z možností se nabízí nestabilita známá z teorie dynamických systémů – tedy situace, kdy je systém relativně stabilní, ale drobná změna okolních podmínek jej destabilizuje. Např. přechodná jinak benigní hypotenze (např. ortostatická synkopa) kriticky sníží koronární perfúzi, která neumožní levé komoře konat práci postačující k překonání stenózy, což vede k progresi hypotenze a rozvoji bludného kruhu. V projektu jde o podrobný matematický popis však zúčastněných procesů a hledání bodů nestability (bifurkační body ve fázovém diagramu). Lze tak lépe pochopit mechanismy vedoucí k dekompenzaci. Výsledky studie by byly klinicky relevantní, protože pomohou předcházet situacím vedoucím k dekompenzaci, případně je včas rozpoznat.

Vliv perikardiální tamponády a konstriktivní perikarditidy na plnicí tlaky LK a selhávání LK

Perikardiální tamponáda i konstriktivní perikarditida omezují roztažnost srdce v diastole, působí diastolickou dysfunkci. Poněvadž je stěna pravé komory tenčí, a proto poddajnější, ovlivňuje perikardiální limitace zejména činnost pravé komory. Na druhou stranu, omezena je i diastola levé komory a lze proto očekávat vyšší plnicí tlaky levé komory, které by se měly projevovat obrazem plicního edému. Většina literatury se zabývá ovlivněním pravé komory a nepopisují dostatečně ovlivnění levé komory. V projektu jde o podrobný matematický popis však zúčastněných procesů a modelování jejich vlivu na plnicí tlaky levé komory. Výsledky studie by byly klinicky relevantní, protože pomohou lépe pochopit a nakonec i správně hodnotit a diagnostikovat levostranné selhávání u onemocnění perikardu.

Drobnější témata

Vliv teploty na jednotlivé komponenty metabolických drah (které procesy teplota aktivuje, a které potlačuje)

Teplota sama o sobě do různé míry ovlivňuje aktivitu enzymů. Relativní změnou aktivity enzymů se mění intenzita průběhu různých metabolických procesů. Cíle projektu je použít známá data o jednotlivých enzymech (v enzymových databázích jako KEGG) a metabolických sítích a modelovat vliv změny teploty na změnu aktivity jednotlivých systémů. Modelace může odhalit, které metabolické cesty jsou samotnou teplotou aktivovány a které potlačeny. Modelace nezahrnuje změny genové exprese, což je další efekt, který (s mírným časovým odstupem) ovlivňuje aktivitu metabolických drah. Projekt má teoretičtější charakter, umožní lépe rozumět vlivu teploty na metabolické procesy.

Význam tachykardie u krvácení

Dle Guytonovy představy kardiovaskulární fyziologie by tachykardie per se neměla zvyšovat srdeční výdej, protože tento je řízen žilním návratem (pokud není souběžná kardiální limitace). Přesto je fyziologickou reakcí na krvácení právě tachykardie. Analýza má přesněji promyslet význam tachykardie při krvácení.

Frank-Starlingův princip revisited (F-S křivka vs. diastolické plnění)

Nárůst plnicího tlaku komory vede ke zvýšení srdečního výdeje a arteriálního tlaku, pokud se komora nachází ve vzestupné části F-S křivky. Takto je v literatuře vysvětlována volumreaktivita

pomocí F-S mechanismu. Podrobnější promyšlení však ukazuje, že podstatnější než F-S křivka pro volumreaktivitu je křivka diastolického plnění. F-S křivka vysvětluje spíše vliv arteriálního tlaku na tepový objem. Analýza má přesněji promyslet úlohu F-S principu ve volumoreaktivitě, případně vyjasnit/napravit tradovaný omyl.

2. Aplikace systémové biologie na intenzivní medicínu

Témata prozatím nejsou přesně specifikována. Jde spíše o představy a vize, ale realistické.

Transkriptomická analýza u sepse a kritických stavů

Náplní projektu by byla analýza a porovnání genové exprese různých orgánů při sepsi či kritických stavech. Zajímavý by byl např. časový vývoj genové exprese. Transkriptomická data by byla primárně získávána z veřejně dostupných molekulárně-biologických databází (většinou se jedná o animální vzorky, případně lidské vzorky z krve).

Integrativní analýza omics dat v intenzivní medicíně

V současnosti populární přístup v řadě oblastí. Omics data – genomická, transkriptomická, proteomická, metabolická... - by byla získávána z veřejně dostupných molekulárně-biologických databází. Souběžná analýza různých skupin dat umožní lépe pochopit jejich vzájemné vztahy (např. změna genové exprese (transkriptomická data) ústí v syntézu nových proteinů (proteomická data), které jako např. enzymy mění složení/koncentraci metabolitů (metabolická data)). K tomu lze přidat imunologická data, funkční data, klinické korelace... Dnes se objevují práce jako Systémová biologie revmatoidní artritidy, Systémová biologie karcinomu vaječníků apod. Pro intenzivní medicínu by se mohlo jedna např. o Systémovou biologii systémové zánětlivé odpovědi, nebo čehokoli jiného. Systémovou biologii sepse se zabývá skupina prof. Figgeho z Leibnitz Institute of infection biologie v Jeně (Německo), s níž mám z minulosti dobré vztahy a jistě by byla možná spolupráce či 1-2 semestrální stáž. Celý institut úzce spolupracuje s prof. Bauerem z Anest.-resuscitační kliniky v Jeně (významné německé výzkumné centrum sepse).

Aplikace postupů přístrojového učení v intenzivní medicíně (spolupráce se skupinou J. Friče)

Skupina „Cellular and molecular immunoregulation“ Jana Friče z ICRC právě podává rozsáhlý grant (grant ještě není schválen), kdy je v plánu zařadit několik set septických pacientů z ICU různých nemocnic, analyzovat řadu imunologických parametrů a metodami přístrojového učení najít podskupinu parametrů (markerů), která predikuje některé septické aspekty (např. zlepšení nebo zhoršení v následujících dnech, včasná diagnóza sepse, rozlišení sepse a neinfekčního SIRS...). Za analýzu dat pomocí přístrojového učení by zodpovídala skupina Biostatistiky ICRC.

3. Systematická review a metaanalýzy + retrospektivní analýza dat ARK

Tvorba systematického review/metaanalýzy na různá témata z intenzivní medicíny, ve spolupráci s ARK FNUSA. Součástí může být i retrospektivní analýza z databáze pacientů ARK (pokud by student současně měl úvazek u FNUSA, jinak pravděpodobně nelze použít).