

UNIVERSITATEA TEHNICĂ A MOLDOVEI



Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616-089.5-083.98:004.8

IAPĂSCURTĂ Victor

**METODE ȘI ALGORITMI SOFTWARE
INTELIGENȚI PENTRU TERAPIA INTENSIVĂ.
ABORDARE PRIN PRISMA ȘTIINȚEI
COMPLEXITĂȚII**

**122.03 – MODELARE, METODE MATEMATICE, PRODUSE
PROGRAM | 321.19 – ANESTEZIOLOGIE ȘI TERAPIE
INTENSIVĂ**

Rezumatul tezei de doctor habilitat în informatică și medicină

CHIȘINĂU, 2026

Teza a fost elaborată la Departamentul de Inginerie Software și Automatică, Universitatea Tehnică a Moldovei, în cadrul proiectului de cercetare postdoctorală 25.00208.5007.07/PD „Metode și algoritmi software inteligenți pentru terapie intensivă. Abordare prin prisma științei complexității”, finanțat de Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare din Moldova, proiectul PN-IV-PCB-RO-MD-2024-036 „DACISLAB: Laborator virtual despre date deschise și știință deschisă în noua generație de sisteme ale coninuumului de calcul” și proiectul internațional privat de cercetare „Dinamica informației algoritmice”, subproiectul „AID și modele (pato)fiziologice și clinice”.

Componența Comisiei de Susținere Publică a tezei de doctor habilitat:

Președintele Comisiei:

CEBAN Emil, dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, academician AȘM

Membri:

Consultanți științifici:

BOSTAN Viorel, dr. hab., prof. univ., UTM, mc AȘM

BELÎI Adrian, dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

COJOCARU Svetlana, dr. hab., prof. cercet. AȘM, academician AȘM – referent oficial

RUGHINIȘ Răzvan, dr., prof. univ., POLITEHNICA, București, România – referent oficial

GRIGORAȘ Ioana, dr. în șt. med., prof. univ. Universitatea ”G. T. Popa”,

Iași, România

– referent oficial

TODIRĂȘ Mihail, dr. hab. în șt. med., prof. univ., USMF

– referent oficial

„Nicolae Testemițanu”

Susținerea tezei va avea loc la data de 16 noiembrie, 2026, la ora 14:00, în cadrul ședinței Comisiei de Susținere Publică a tezei de doctor habilitat la Universitatea Tehnică a Moldovei, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 168, bloc nr. 1, aula 205, MD-2004, Chișinău, Republica Moldova. Teza de doctorat și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Universității Tehnice a Moldovei și pe site-ul Agenției Naționale pentru Asigurarea Calității în Educație și Cercetare (www.anacec.md). Rezumatul a fost trimis la data de 13 octombrie 2026.

Președintele Comisiei de Susținere Publică

CEBAN Emil, dr. hab., prof. univ., acad. AȘM

Consultanți științifici:

BOSTAN Viorel, dr. hab., prof. univ., mc AȘM

BELÎI Adrian, dr. hab., prof. univ.

Autor:

IAPĂSCURTĂ Victor, dr.

© Iapăscurtă Victor, 2026

CUPRINS

Repere conceptuale ale cercetării		4
1. Cadru conceptual - o abordare a științei complexității a metodelor inteligente în terapia intensivă		7
2. Modelarea bazată pe agenți în terapia intensivă: o abordare a științei complexității		11
3. Modelarea dinamicii de sistem în știința complexității: aplicații în medicina de terapie intensivă cu focus pe sistemul circulator uman		16
4. Abordări de modelare hibridă în medicina de terapie intensivă: integrarea dinamicii sistemului și a modelării bazate pe agenți pentru simulări fiziologice îmbunătățite		24
5. De la medicina tradițională la paradigme computaționale: abordări bazate pe complexitate pentru diagnostic și prognostic în condiții critice		30
6. De la date brute la perspective acționabile: recuperarea datelor, metrici de complexitate și învățarea reprezentării datelor pentru aplicații de terapie intensivă		31
7. Învățarea automată pe date preprocesate. Rezultate și discuții		39
8. Modele de limbaj mari și sisteme multiagent în terapia intensivă: îmbunătățirea managementului sepsisului		47
Concluzii generale		57
Recomandări pentru cercetare viitoare și implementare clinică		59
Bibliografie		61
Lista lucrărilor publicate la tema tezei		66
Anotare		71

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate: Complexitatea crescândă a medicinei de terapie intensivă (MTI/UTI) subliniază nevoia urgentă de abordări inovatoare pentru îmbunătățirea diagnosticului precoce, a predicției și a gestionării afecțiunilor critice, cum ar fi sepsisul și epilepsia. Aceste afecțiuni, responsabile pentru mortalitatea și morbiditatea ridicate în anestezie-terapie intensivă (ATI) la nivel global, necesită intervenții prompte pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților. Sepsisul, cu o rată a mortalității de 20-50%, și epilepsia, care afectează peste 50 de milioane de persoane cu până la 30% cazuri rezistente la medicamente, exemplifică sisteme dinamice, neliniare, în care modificările fiziopatologice subtile se sustrage adesea instrumentelor convenționale de monitorizare. Creșterea rezistenței antimicrobiene și imprevizibilitatea crizelor epileptice amplifică și mai mult nevoia de sisteme predictive care pot detecta anomalii sub rezoluția metodelor tradiționale. Către 2025, integrarea științei complexității - un domeniu expert în modelarea comportamentelor emergente și a dinamicii neliniare - în MTI rămâne subexplorată, cu doar 0-3 lucrări anuale PubMed care o leagă de terapia intensivă. Această lacună evidențiază necesitatea dezvoltării unor metode inteligente care să valorifice știința complexității, modelarea avansată (bazată pe agenți, dinamica sistemelor, hibridă), învățarea automată (ML) și sistemele multi-agent bazate pe modele de limbaj mari (LLM). Aceste instrumente promit să transforme procesul decizional în secțiile de terapie intensivă prin permiterea detectării precoce și a îngrijirii personalizate, abordând povara globală a asistenței medicale (de exemplu, costurile sepsisului depășesc 20 de miliarde de dolari anual în SUA). Republica Moldova, cu sistemul său de sănătate cu resurse limitate, ar putea beneficia semnificativ de astfel de inovații, sporind astfel precizia clinică și capacitatea de cercetare. Această cercetare este esențială pentru a reduce decalajul dintre progresele teoretice și aplicațiile practice în secțiile de terapie intensivă, aliniindu-se la tendințele globale către medicina de precizie și asistența medicală bazată pe date.

Scopul cercetării: Studiul își propune să dezvolte metode inteligente inovatoare, algoritmi și aplicații software pentru medicina de terapie intensivă, bazate pe un cadru al științei complexității. Această abordare urmărește să îmbunătățească diagnosticul precoce, predicția și gestionarea afecțiunilor critice, cum ar fi sepsisul și crizele epileptice, la pacienții în stare critică. Prin integrarea conceptelor precum neliniaritatea, emergența și adaptarea cu tehnici avansate de modelare (bazate pe agenți, dinamica sistemelor și hibride), învățarea automată, învățarea reprezentării, estimarea complexității algoritmice și sistemele multi-agent bazate pe modele de limbaj mari, cercetarea își propune să conecteze perspectivele teoretice din știința complexității cu instrumente practice pentru îmbunătățirea luării deciziilor clinice, îngrijirea personalizată și optimizarea resurselor în unitățile de terapie intensivă.

Obiectivele cercetării:

1. Stabilirea unui cadru al științei complexității: Dezvoltarea unei fundații conceptuale utilizând principiile științei complexității pentru a analiza sistemele de terapie intensivă, distingând-o de teoria sistemelor și aplicând-o pentru a modela stările critice în sepsis și epilepsie.

2. Evaluarea tehnicilor de modelare: Investigarea modelării bazate pe agenți pentru a simula comportamentele emergente în procesele fiziologice, cum ar fi edemul pulmonar cardiogen, pentru suportul decizional în terapia intensivă.

3. Explorarea modelării dinamicii sistemelor: Examinarea abordărilor dinamicii sistemelor pentru a modela dinamica circulatorie agregată și de feedback, inclusiv scenarii de infarct miocardic, pentru simulări eficiente în terapia intensivă.

4. Dezvoltarea metodelor de modelare hibridă: Integrarea modelării bazate pe agenți și a dinamicii sistemului în cadre hibride pentru simulări multi-scală, cum ar fi livrarea de oxigen materno-placentar-fetal, pentru a aborda lacunele de monitorizare în terapia intensivă obstetrică.

5. Identificarea și analiza seturilor mari de date: Identificarea și efectuarea de analize exploratorii pe seturi de date complete pentru predicția sepsisului și cercetarea epilepsiei, inclusiv înregistrări EEG și serii temporale fiziologice, pentru a sprijini dezvoltarea sistemelor de inteligență artificială.

6. Prelucrarea și recuperarea datelor lipsă: Dezvoltarea de metode avansate de recuperare a datelor, transformare și preprocesare, încorporând estimarea complexității algoritmice prin descompunerea blocurilor, pentru a gestiona valorile lipsă și a pregăti datele pentru aplicații de învățare automată.

7. Integrarea învățării reprezentării: Aplicarea tehnicilor de învățare a reprezentării, inclusiv modele de procesare a limbajului natural precum Word2Vec și BERT, pentru a transforma datele fiziologice (de exemplu, semnale EEG) în reprezentări acționabile pentru o precizie îmbunătățită a predicției.

8. Explorarea modelelor de învățare automată: Investigarea diversilor algoritmi de învățare automată, îmbunătățiți prin metrici de complexitate algoritmică, pentru a stimula performanța diagnostică și prognostică în predicția sepsisului și a crizelor epileptice.

9. Incorporarea modelelor de limbaj mari: Explorarea modelelor de limbaj mari cu generare augmentată prin recuperare și sisteme multi-agent pentru a îmbunătăți gestionarea sepsisului, respectarea ghidurilor și luarea deciziilor clinice în terapia intensivă.

10. Dezvoltarea de instrumente software: Crearea de aplicații software integrate pentru predicția timpurie a sepsisului, analiza EEG și gestionarea sepsisului cu agenți multipli, validate pentru medii clinice și de cercetare pentru a facilita intervenții personalizate.

Ipoteza cercetării: În terapia intensivă, instrumentele convenționale de monitorizare trec adesea cu vederea modificările fiziopatologice sub pragul lor de rezoluție, întârziind diagnosticarea precoce și predicția afecțiunilor critice precum sepsisul și epilepsia. Bazată pe știința complexității - punând accent pe neliniaritate, emergență, adaptare și complexitate algoritmică (de exemplu, Kolmogorov-Chaitin prin descompunere în blocuri, CKC) - această cercetare ipotezează că integrarea modelării avansate (bazată pe agenți, dinamica sistemului, hibridă), recuperarea datelor, învățarea reprezentării (de exemplu, NLP pe semnale fiziologice), învățarea automată și sistemele multi-agent bazate pe LLM va permite detectarea acestor modificări, rezultând sisteme de predicție cu performanțe egale sau depășitoare pentru reperele din literatură (de exemplu, aria de sub curba ROC (AUC) >0,95 pentru sepsis). Instrumentele software rezultate pentru analiza

EEG (cercetare) și gestionarea sepsisului (clinic) vor consolida luarea deciziilor, îngrijirea personalizată și rezultatele în mediile medicale din Republica Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică: Teza introduce o integrare nouă a științei complexității cu terapia intensivă, valorificând neliniaritatea și emergența pentru a aborda lacunele de diagnostic. Aceasta este pionieră în utilizarea complexității Kolmogorov-Chaitin (CKC) prin descompunerea în blocuri pentru preprocesarea semnalelor biomedicale, îmbunătățind detectarea tiparelor în datele nestăționare. Cadrul de modelare hibridă care combină abordări bazate pe agenți și dinamica sistemului pentru simulări multi-scală, cum ar fi livrarea de oxigen fetal, este inovator. În plus, aplicarea modelelor de limbaj mari cu generare augmentată de recuperare și sisteme multi-agent pentru gestionarea sepsisului reprezintă o abordare de ultimă generație a deciziilor clinice în timp real, distingând această lucrare de metodele reduționiste tradiționale.

Problema științifică importantă soluționată în teză: Rezultatele obținute contribuie la rezolvarea unei probleme științifice semnificative. Cercetarea stabilește un cadru științific al complexității care modelează cu succes procesele fiziologice, cum ar fi edemul pulmonar cardiogen și livrarea de oxigen fetal, utilizând metode bazate pe agenți, dinamica sistemului și metode hibride. Preprocesarea avansată, inclusiv recuperarea datelor lipsă și estimarea CKC, transformă datele EEG și sepsis pentru învățarea automată, atingând performanțe predictive ridicate. Instrumente software precum ISAAC-EEG-BDM-NLP și ISAAC-Sepsis-Expert permit detectarea și gestionarea timpurie, sistemele multi-agent bazate pe modele de limbaj mari îmbunătățind respectarea ghidurilor privind sepsisul.

Semnificația teoretică a cercetării: Teza avansează știința complexității prin formalizarea aplicării sale în terapia intensivă și integrarea acesteia cu modelarea, învățarea automată și inteligența artificială. Aceasta contribuie cu aplicarea unei noi paradigme a științei datelor complexității care leagă teoria sistemelor și abordările bazate pe date. Utilizarea CKC pentru analiza semnalelor biomedicale oferă un salt teoretic în captarea dinamicii emergente. În același timp, modelarea hibridă și sistemele multi-agent oferă noi cadre pentru înțelegerea fenomenelor ATI multi-scală, îmbogățind cercetarea transdisciplinară.

Valoarea aplicativă a lucrării: Instrumentele dezvoltate oferă soluții practice pentru predicția și gestionarea timpurie a sepsisului, precum și pentru prognoza crizelor epileptice bazată pe EEG, îmbunătățind luarea deciziilor clinice și îngrijirea personalizată. Aceste aplicații sunt scalabile pentru medii cu resurse limitate, cum ar fi Moldova, sprijinind triajul în unitățile de terapie intensivă, planificarea intervențiilor și educația medicală prin simulări interactive.

Aprobarea rezultatelor științifice: Rezultatele au fost prezentate sub formă de 27 de rapoarte la 21 de forumuri științifice, inclusiv a 7-a Conferință Internațională privind Nanotehnologiile și Ingineria Biomedicală, ICNBME 2025; Congresul aniversar: 80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”; Congresul aniversar de 50 de ani al SARRM: Un reper în

anesteziologie și terapie intensivă, a 7-a Conferință Internațională privind Sistemele Inteligente și Fuzzy, INFUS 2025, 2026; Conferința Științifică Internațională „Transplantul de Celule și Țesuturi. Actualități și Perspective. Ediția a III-a, 2025; a XIII-a Conferință Internațională de Electronică, Comunicații și Informatică ECCO 2024; conferința NASCA 23, 2023; conferința AUTOMATA 2020, 2020, etc.

Publicații pe tema tezei: Cercetarea are ca rezultat 54 de lucrări științifice în afara cadrului tezei doctorale, dintre care 32 ca unic autor, 19 ca prim/ultim autor; dintre care 22 articole, inclusiv 13 articole în reviste/ediții indexate în Scopus/ cu factor de impact. 33 articole și teze sunt publicate după finalizarea tezei doctorale.

Volumul și structura tezei: Teza cuprinde 275 de pagini și include o introducere, opt capitole, concluzii, o bibliografie din 401 de surse, 5 anexe, 89 de figuri și 37 de tabele.

1. CADRU CONCEPTUAL - O ABORDARE A ȘTIINȚEI COMPLEXITĂȚII A METODELOR INTELIGENTE ÎN TERAPIA INTENSIVĂ

Context

Știința complexității (ȘC) a apărut ca un domeniu interdisciplinar transformator care urmărește să înțeleagă comportamentele complexe ale sistemelor compuse din numeroase componente care interacționează [1, 2]. Spre deosebire de paradigmele științifice tradiționale care se bazează adesea pe reduționism - descompunerea fenomenelor în părți mai simple - ȘC subliniază natura holistică a sistemelor, în care întregul prezintă proprietăți care nu pot fi explicate pe deplin prin analizarea elementelor individuale în mod izolat. Această abordare este deosebit de pertinentă pentru medicina de terapie intensivă, unde condițiile pacienților implică interacțiuni dinamice între procesele fiziologice, intervențiile medicale, factorii de mediu și chiar elementele sociale din cadrul echipelor de asistență medicală. Acest cadru conceptual prezintă originile, evoluția, principiile cheie, fundamentele metodologice și aplicațiile ȘC, contrastând cu teoria sistemelor (TS) pentru a evidenția contribuțiile sale unice. De asemenea, explorează relevanța specifică a ȘC pentru asistența medicală și rolul pe care îl joacă în încadrarea cercetării privind metodele și algoritmiile inteligente pentru terapia intensivă. Figura 1.1 prezintă rezultatele unei căutări PubMed bazate pe termenul „știința complexității” (bare de culoare albastră) și asocierea sa cu „terapie intensivă” (bare de culoare portocalie) pentru perioada 2000-2025.

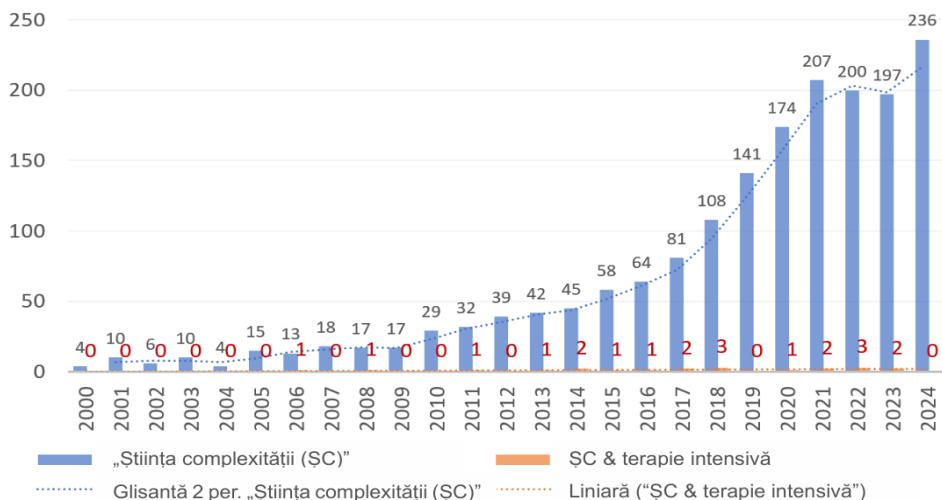


Figura 1.1. Numărul de publicații în PubMed: albastru – știința complexității (potrivire exactă) și portocaliu – în asociere cu terapia intensivă.

Se poate observa o tendință crescătoare pentru ȘC și o tendință stabilă pentru asocierea „ȘC și terapie intensivă”, cu 0 până la 3 publicații pe an.

Dezvoltarea istorică a științei complexității

Traectoria istorică a ȘC poate fi urmărită până la mijlocul secolului al XX-lea, cu rădăcini conceptuale în filosofie și în cercetarea științifică timpurie. Precursorii includ lucrările lui H. Poincaré asupra dinamicii neliniare și problema celor trei corpuri, care evidențiază rolul central al sensibilității la condițiile inițiale în teoria haosului. Bazele formale s-au consolidat în anii 1940 și 1950 odată cu cibernetica lui N. Wiener, care folosește buclele de feedback, și teoria informației a lui C. Shannon pentru cuantificarea incertitudinii prin estimarea entropiei.

Anii 1960 au adus teoria haosului, „efectul fluture” al lui E. Lorenz contestând predictibilitatea deterministă. Teoria generală a sistemelor a lui Ludwig von Bertalanffy a influențat informatica prin susținerea sistemelor deschise. În anii 1970, I. Prigogine a explorat structurile disipative și termodinamica în condiții de dezechilibru, câștigând Premiul Nobel pentru Chimie în 1977.

Institutul Santa Fe (SFI), fondat în 1984 de oameni de știință precum G. Cowan, M. Gell-Mann și Ph. Anderson [2, 3], a devenit un centru de cercetare interdisciplinară. Dezvoltările cheie au inclus autoorganizarea lui S. Kauffman în rețele biologice și algoritmi genetici ai lui J. Holland. Anii 1980 și 1990 au marcat ascensiunea teoriei rețelelor, cu A.-L. Barabási despre rețelele fără scalare.

În secolul XXI, informatica s-a extins cu analiza big data în anii 2000, rețelele small-world de D. Watts și S. Strogatz în anii 2010 și intersecțiile cu inteligența artificială (IA) și învățarea automată (ML) în anii 2020, inclusiv modelarea pandemiei în timpul COVID-19 [4]. Către 2025, progresele includ simpozioane SFI despre urgență și conferințe precum CCS'25 despre rețele și sisteme biologice.

„Harta științelor complexității din 2021” de B. Castellani și L. Gerrits [5] relatează această evoluție de la cibernetică la integrarea IA, subliniind transdisciplinaritatea, bazându-se pe influențe de la fractalii de B. Mandelbrot la sistemele sociale de N. Luhmann.

În schimb, teoria sistemelor (TS), care își are originea ca Teoria Generală a Sistemelor (TGS) în anii 1920-1950 prin lucrările lui Bertalanffy, pune accentul pe plenitudine, ierarhii și echilibru împotriva reduccionismului. TS este mai amplă, cuprinzând toate sistemele, în timp ce ȘC se concentrează pe sistemele adaptive complexe (SAC) care prezintă neliniaritate [6]. TS modelează bucle închise pentru stabilitate; ȘC explorează perturbațiile care duc la stări noi.

Concepte cheie în știința complexității

În centrul ȘC se află concepte precum neliniaritatea, unde schimbările mici se transformă în cascadă în efecte semnificative [1, 6]; emergența, proprietăți care transcend componentele (de exemplu, stolurile de păsări); autoorganizarea, ordinea spontană din regulile locale; adaptarea în SAC la „marginea haosului” [1]; buclele de feedback; rețelele care dezvăluie robustețe; și universalitatea în modele precum fractalii.

În asistența medicală, acestea încadrează bolile ca fiind emergente [7]. Sepsisul implică cascade neliniare, iar epidemiile se auto-organizează prin rețele. Perspectivile pentru 2025 pun accentul pe CS în guvernanta IA.

ȘC și TS au un etos holistic și interdisciplinar, dar în unele privințe diferă. TS prioritizează stabilitatea structurală, ierarhiile și echilibrul prin feedback și limite; ȘC subliniază neliniaritatea, emergența, autoorganizarea și evoluția în stări de dezechilibru [6]. Metodologic, TS utilizează modele calitative și matematice; ȘC utilizează simulări, cum ar fi modelarea bazată pe agenți (MBA) [8] - aplicații: TS în inginerie pentru control; ȘC în ecologie pentru adaptare.

Diferențe și asemănări cu teoria sistemelor

Diferențele dintre teoria sistemelor și știința complexității includ: Focus (TS: stabilitate structurală și ierarhii; ȘC: adaptare dinamică și emergență); Concepte de bază (TS: homeostazie, echilibru, sisteme închise; ȘC: neliniaritate, autoorganizare, marginea haosului); Abordare metodologică (TS: descrieri calitative, modele liniare; ȘC: simulări computaționale, MBA, analiză de rețele); Gestionarea incertitudinii (TS: predictibilitate prin control; ȘC: îmbrățișează haosul și imprevizibilitatea); Aplicații (TS: inginerie, management organizațional; ȘC: biologie, științe sociale, dinamica asistenței medicale).

Asemănările includ: Anti-reduccionism (ambele resping divizarea sistemelor în părți izolate); Accent pe interconexiuni (concentrare pe relații și întreguri); Interdisciplinaritate (bazându-se pe mai multe domenii); Emergență (proprietăți care apar din interacțiuni); Mecanisme de feedback (bucle în comportamentul sistemului).

Aplicații ale științei complexității în general și în asistența medicală

ȘC se aplică în fizică, economie și biologie. În asistența medicală, modelează sistemele ca SAC pentru a aborda neliniaritatea în răspunsurile pacienților. Analizele de scop arată ȘC în serviciile de sănătate [7], folosind autoorganizarea pentru a implementa dovezi. În 2025, ȘC informează IA în diagnostic și politici. În terapia intensivă, sepsisul

este analizat ca o formă de inflamație haotică sau insuficiență organică. Știința implementării folosește ȘC pentru intervenții dinamice.

ȘC își bazează această teză considerând terapia intensivă ca SAC, informând modelele pentru sepsis și epilepsie. Ghidează preprocesarea cu complexitatea Kolmogorov-Chaitin și integrează ML pentru prognostic [9, 10].

Interacțiunile dintre Știința Complexității și Modelare: Modelare Bazată pe Agenți, Modelare Dinamica Sistemelor și Abordări Hibride

Folosind modelarea ȘC tinde să simuleze SAC. Modelarea bazată pe agenți (MBA) simulează agenți autonomi pentru emergență. În terapie intensivă, MBA modelează unitățile de terapie intensivă COVID-19 sau strategiile antimicrobiene. Capitolul 2 al tezei aplică MBA la edemul pulmonar cardiogen.

Modelarea dinamicii sistemelor (MDS) utilizează stocuri, fluxuri și bucle pentru dinamica agregată [8]. În domeniul sănătății, MDS planifică intervenții pentru forța de muncă. Capitolul 3 utilizează MDS pentru sistemele circulatorii.

Modelarea hibridă combină perspective macro și micro [8]. Capitolul 4 modelează livrarea de oxigen fetal. Acestea ilustrează utilitatea ȘC: MBA pentru interacțiuni la nivel micro în unitățile de terapie intensivă; MDS pentru stabilitatea la nivel de sistem; și hibrizi pentru analize multi-scală, cum ar fi monitorizarea fetală.

Interacțiuni între Știința Complexității și Învățarea Automată: O Perspectivă Unificatoare

Interacțiunea dintre ȘC și învățarea automată (ML) este bidirecțională. Cadrele ȘC înțeleg proprietățile emergente în modelele ML; ML analizează sistemele complexe. Unificarea pune accentul pe extragerea regularităților din fenomenele de înaltă dimensionalitate, în timp ce ȘC pune accentul pe granularitatea grosieră, iar ML codifică dependențele.

Interacțiunile gestionează neliniaritatea; complexitatea Kolmogorov-Chaitin cuantifică informațiile. Capitolele 5-7 valorifică acest lucru pentru diagnosticare.

Argumente pentru selectarea sepsisului și epilepsiei ca stări patologice în terapia intensivă

Sepsisul și epilepsia sunt selectate datorită prevalenței lor în ATI, alinierii ȘC și utilității pentru metodele inteligente. Principalele argumente în favoarea acestei selecții sunt:

- a. Acestea impun poveri semnificative: Sepsisul duce la internări în ATI cu costuri ridicate (>32.000 USD/pacient) și mortalitate (10-46%) [11]. Epilepsia, în special status epilepticus, implică morbiditate și costuri ridicate [12].
- b. Exemplifică stări critice în ȘC - sisteme aflate în tranziții de fază cu legi de putere și adaptabilitate. Sepsisul prezintă escaladare neliniară către insuficiență organică; epilepsia reflectă criticitatea neuronală în convulsii.
- c. Seturi mari de date disponibile: PhysioNet pentru sepsis (peste 40.000 de cazuri) [13]; provocări legate de epilepsie cu peste 8.000 de clipuri EEG [14].
- d. Potrivite pentru complexitatea Kolmogorov-Chaitin prin metoda descompunerii în blocuri (BDM), cuantificând aleatoriul în seriile temporale pentru modelarea

predictivă [15]. Capitolele de modelare din teză se concentrează, de asemenea, pe stările critice, CKC fiind esențială.

Știința datelor complexității: Reformularea metodelor inteligente în terapia intensivă

Știința datelor complexității (ȘDC) integrează ȘC cu știința datelor (ȘD) [16], un derivat al gemenilor digitali (GD) pentru simulare și optimizare. ȘDC abordează date de înaltă dimensionalitate în SAC, punând accentul pe procese generative precum autoorganizarea și neliniaritatea.

Bazându-se pe evoluția ȘC, ȘDC extinde GD de la inginerie la asistență medicală pentru modelare personalizată. Cuantifică conceptele ȘC prin tehnici de date, detectând universalitatea în tendințe (Figura 1.2) și feedback-ul în datele ATI.

ȘDC accentuează distincțiile cu TS: fluxuri dinamice de date vs. ierarhii structurale. Sinergiile amplifică anti-reducționismul și interdisciplinaritatea, integrând ȘC cu metodele ȘD.

În modelare, ȘDC privește modelele ca GD, descoperind vulnerabilități. În această cercetare, ML unifică granularitatea grosieră, utilizând CKC/BDM pentru predicțiile ATI în sepsis și epilepsie.

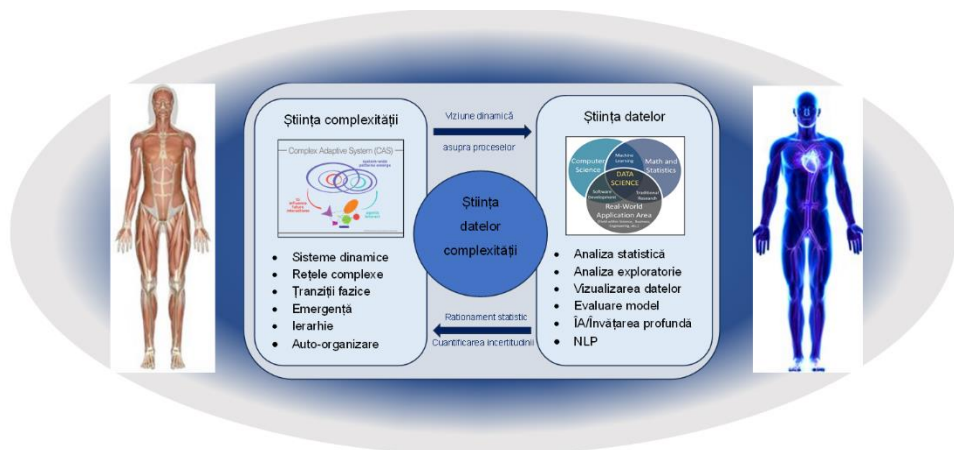


Figura 1.2. O programă holistică pentru știința datelor complexității. Bazat pe [16].

ȘDC se extinde la modelare, considerând patologii ca SAC generatoare de date. Reformulează cadrul ca evoluție ȘC centrată pe date, conectând teoria și practica pentru inovațiile ATI.

2. MODELAREA BAZATĂ PE AGENȚI ÎN TERAPIA INTENSIVĂ: O ABORDARE A ȘTIINȚEI COMPLEXITĂȚII

Știința Complexității și Modelarea Bazată pe Agenți în Medicină

Știința complexității (ȘC) oferă un cadru pentru înțelegerea sistemelor cu interacțiuni complexe, neliniare, comportamente emergente, adaptare și autoorganizare, spre deosebire

de abordările reduționiste care izolează componentele. ȘC pune accentul pe interacțiunea holistică, fiind ideală pentru cercetarea medicală în care sistemele fiziologice și clinice prezintă complexitate dinamică [17]. În terapia intensivă, unde pacienții se confruntă cu afecțiuni care le pun viața în pericol și necesită intervenții rapide, ȘC navighează prin imprevizibilitate și fenomene emergente. Modelarea bazată pe agenți (MBA), o metodă de calcul bazată pe ȘC, simulează agenți autonomi pentru a dezvălui comportamente la nivel de sistem, oferind un instrument robust pentru scenariile de terapie intensivă [18]. ȘC a apărut la sfârșitul secolului al XX-lea prin eforturi interdisciplinare la Institutul Santa Fe, unde pionieri precum Murray Gell-Mann, John H. Holland și Stuart Kauffman au definit sisteme adaptive complexe (SAC). SAC se caracterizează prin neliniaritate, în care mici modificări ale intrărilor produc rezultate disproporționate, și emergență, în care proprietățile sistemului apar din interacțiuni locale care nu sunt previzibile din componente izolate. În medicină, SAC se manifestă în procese fiziologice, cum ar fi răspunsurile imune și dinamica cardiovasculară, și în sistemele clinice, cum ar fi fluxurile de lucru spitalicești [19]. În terapia intensivă, ȘC este vitală pentru afecțiuni precum sepsisul, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) sau edemul pulmonar cardiogen (EPC), care implică interacțiuni neliniare între sistemele cardiovascular, respirator și imunitar, ducând la rezultate emergente, cum ar fi insuficiența organică [20]. De exemplu, sepsisul declanșează cascade inflamatorii imprevizibile, o caracteristică a neliniarității. ȘC modelează aceste interacțiuni, oferind perspective asupra intervențiilor de stabilizare, spre deosebire de concentrarea teoriei sistemelor pe stabilitatea structurală și buclele de feedback (de exemplu, reglarea tensiunii arteriale) [21]. ȘC poate fi aplicabilă la biologie, fizică, matematică și calculul, aliniindu-se cu provocările multiple ale terapiei intensive, inclusiv complexitățile fiziologice și logistice. MBA poate fi folosită pentru modelarea agenților - celule, molecule, pacienți sau clinicieni - urmând reguli într-un mediu virtual, generând comportamente emergente [22]. Spre deosebire de modelele de ecuații diferențiale, MBA surprinde eterogenitatea, dinamica spațială și stohasticitatea - aspecte critice în terapia intensivă, unde factorii specifici pacientului și momentul în care se desfășoară sunt importante. Aplicațiile timpurii ale MBA includ modelele epidemiologice ale lui Epstein și simulările celulare ale lui An [23, 24]. În terapia intensivă, MBA poate fi folosită pentru simularea dinamicii fluidelor în EPC și aspectele operaționale, inclusiv fluxul pacienților și alocarea ventilatoarelor. Aplicațiile acoperă modelarea fiziologică (de exemplu, interacțiunile citokinelor în sepsis [20]), intervențiile clinice (de exemplu, efectele vasopresoarelor) și operațiunile (de exemplu, optimizarea triajului). Simulările vizuale ale MBA îmbunătățesc educația medicală permițând cursanților să exploreze scenarii precum modificările parametrilor EPC [25]. Provocările includ scalabilitatea computațională și validarea în raport cu datele clinice zgometoase. Progresele în instrumente precum NetLogo și în integrarea datelor din dosarele electronice de sănătate sau senzori oferă oportunități pentru predicții personalizate și modele accesibile [26].

Formalismul matematic al modelării bazate pe agenți

MBA simulează sisteme complexe prin modelarea agenților individuali și a interacțiunilor acestora, surprinzând fenomene emergente pe care modelele de ecuații diferențiale agregate nu le pot realiza [1]. Componentele principale includ: Stările agentului, definite de un vector care conține coordonate spațiale, proprietăți fiziologice (de

exemplu, presiunea) și timpul. Reguli de interacțiune: Probabilistice, de exemplu, probabilitatea extravazării moleculelor de apă în edemul pulmonar. Mediu: O grilă sau un spațiu cu proprietăți precum permeabilitatea. Evoluția timpului: Starea sistemului se actualizează iterativ:

$$S_t = f(S_t, N_t, E_t, R), \quad (2.1)$$

unde S este starea sistemului, N sunt vecinii, E este mediul și R sunt regulile.

Ecuatii cheie:

Actualizare agent:

$$S_{i_{t+1}} = g(S_{i_t}, S_{i_t}, S_{i_t}, R) \quad (2.2)$$

de exemplu, actualizări ale poziției moleculei de apă datorită presiunii.

Comportament emergent:

$$E = \sum_{i \in A} v_i, \quad (2.3)$$

de exemplu, apa extravasculară totală.

Dinamica mediului:

$$W_{t+1} = W_t + \sum \Delta v_i - D, \quad (2.4)$$

unde D este drenajul limfatic.

Elemente stocastice: Variabilitatea modelului de mers aleatoriu [19].

În terapia intensivă, MBA implementează ecuația Starling, $Q = L_s S([P_c - P_i] - \delta[\pi_p - \pi_i])$ la nivel de agent pentru EPC, permițând modelarea spațială și stocastică. Validarea utilizează metode statistice, cum ar fi ANOVA, pentru a evalua sensibilitatea parametrilor și a asigura alinierea clinică [27].

Aplicație în terapia intensivă

Formalismul MBA este potrivit pentru modelarea în terapie intensivă a proceselor dinamice, cum ar fi schimbările de fluide EPC, prin intermediul ecuației Starling, captând în același timp heterogenitatea spațială și stocasticitatea. Simulează procesele fiziologice, intervențiile clinice și dinamica operațională, oferind informații despre progresia bolii, efectele tratamentului și gestionarea resurselor. Integrarea dinamicii spațiale și temporale în MBA susține simulări de la fiziopatologie la luarea deciziilor, validate prin analiză statistică [27].

Modelarea bazată pe agenți a edemului pulmonar cardiogen: Descrierea modelului

Acest MBA NetLogo simulează edemul pulmonar cardiogen (EPC), în care lichidul se acumulează în plămâni din cauza presiunii hidrostatice crescute (PH) și a presiunii oncotoice modificate (PO) [27]. Modelul include trei zone: Capilar (compartiment vascular),

Membrană alveolo-capilară (MAC) (capacitate 400 ml, loc de extravazare a fluidului) și Alveole (inundarea indică patologie). Agenți: Molecule de apă (extravazate prin PH/PO), Macromolecule (influențează PO), Eritrocite (vizuale, extensii viitoare precum oxigenarea). Scenarii: Normal (PH=18 mmHg, PO=25 mmHg, drenajul limfatic purifică apa) și EPC (PH=21–24 mmHg, PO=24 mmHg, depășește 400 ml, inundații). Ieșiri: Urmărește grafic drenajul și apa în funcție de pragul de 400 ml. Interfață: Selector de scenarii, cursoare PH/PO. Figura 2.1 prezintă interfața scenariului Normal.

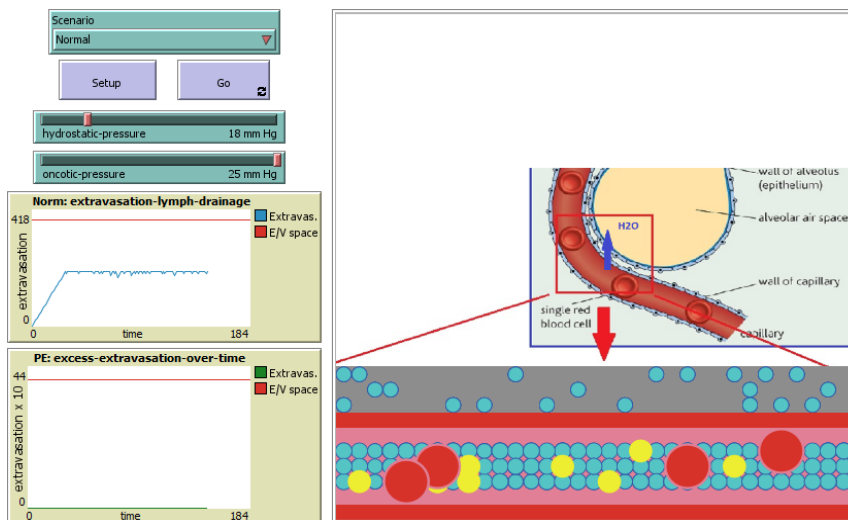


Figura 2.1. Vedere generală a interfeței modelului în scenariul „Normal”.

Selectorul de scenarii (stânga sus) selectează modul de simulare. Cursoarele de mai jos setează PH și PO. Graficul superior arată drenajul limfatic (linia albastră), iar graficul inferior urmărește apa extravasculară (linia verde) în funcție de pragul de 400 ml (linia roșie). Fereastra din dreapta prezintă alveolele (alb), ACM (gri) și capilarele (roșu/roz) cu agenți: molecule de apă (albastru), macromolecule (galben) și eritrocite (roșu).

Ecuatia Starling simplificată guvernează fluxul de fluid: Dinamică: Apa se mișcă spre dreapta într-un capilar, se extravazează dacă $PH > PO$; limfa se drenează sub 400 ml. Configurare: Șetarea lumii NetLogo, colorarea patch-urile (alveole albe, ACM gri, capilar roșu), importarea imaginii alveolelor, generarea agenților. Procedura Go: Mutarea agenților, extravazarea apei, drenarea ACM, actualizarea graficelor. NetLogo 6.2 acceptă interactivitate; versiunile demo/experimentale sunt online [24, 25].

Rezultatele modelului de edem pulmonar cardiogen

Simulările testate au fost în scenarii Normal (PH=18 mmHg, PO=25 mmHg) și EPC (PH=21–24 mmHg, PO=24 mmHg), cu o capacitate a ACM de 400 ml. Normal: Apa atinge vârfuri la ~200 ml, eliminată sub prag; graficele sunt stabile [25]. EPC: Inundare rapidă cu 10-30 de secunde; Figura 2.2 (PH=23 mmHg) arată că apa depășește pragul.

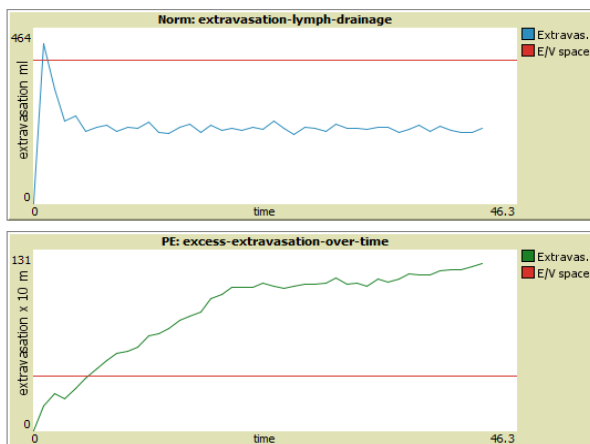


Figura 2.2. Reprezentare grafică în scenariul „Edem pulmonar cardiogen”. Graficul superior arată drenaajul limfatic (linia albastră), iar graficul inferior urmărește apa extravasculară (linia verde) care depășește pragul de 400 ml (linia roșie).

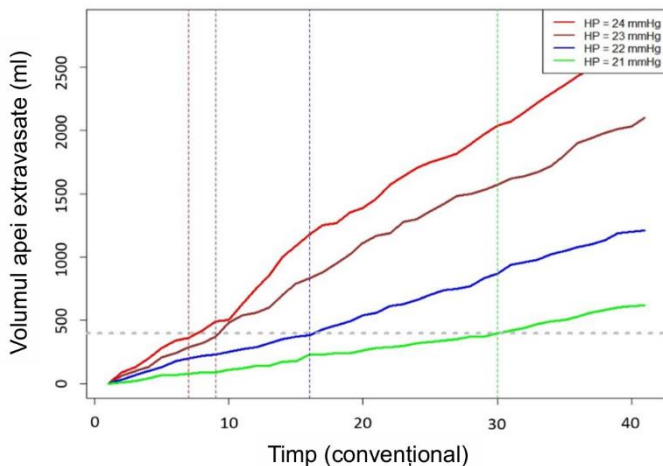


Figura 2.3. Dinamica volumului de apă extravasculară în timp pentru diferite niveluri de PH. Pragul de 400 ml (linia punctată gri) este depășit mai devreme la PH mai mare, indicând o severitate crescută a edemului.

Analiza de sensibilitate a variat PH (21-24 mmHg) folosind BehaviorSpace; o PH mai mare provoacă inundații mai devreme (Figura 2.3). ANOVA ($p < 0,05$) confirmă impactul PH. Aceasta se aliniază cu riscul PCWP (presiune în pană) > 18 mmHg; educațional pentru vizualizarea modificărilor parametrilor; clinic pentru pragurile de intervenție [27]. Modelele disponibile online [24, 25].

Modelul de edem pulmonar cardiogen: implicații clinice și educaționale, limitări și lucrări viitoare

Modelul de edem pulmonar cardiogen vizualizează interacțiunea PH/PO în EPC, reflectând creșterea PCWP (>18 mmHg) observată în insuficiența cardiacă [27]. Clinic, prezice debutul, ajutând intervenții precum diureticele care scad PH. Integrarea cu senzori sau dosare medicale electronice ar permite prognoza în timp real, îmbunătățind triajul ATI în comparație cu modelele statice. Din punct de vedere educațional, scenarii interactive predau dinamica Starling; graficele modelului arată modificările inundațiilor, depășind diagramele. Simplu, dar extensibil, se potrivește atât începătorilor, cât și cursanților avansați; NetLogo open-source se adaptează la programele de învățământ. Limitări: presupune o permeabilitate constantă, oxigenarea și SDRA; necesită validare clinică [27] - lucrări viitoare: adăugarea de agenți, permeabilitate variabilă, tratamente și integrarea datelor pentru personalizare. Colaborarea cu medicii și oamenii de știință din domeniul datelor poate îmbunătăți utilitatea ATI.

3. MODELAREA DINAMICII DE SISTEM ÎN ȘTIINȚA COMPLEXITĂȚII: APLICAȚII ÎN MEDICINA DE TERAPIE INTENSIVĂ CU FOCUS PE SISTEMUL CIRCULATOR UMAN

Intersecția dintre știința complexității și teoria sistemelor în medicină, în special terapie intensivă

Știința complexității (ȘC) și teoria sistemelor (TS) au transformat medicina, depășind reduccionism pentru a aborda interacțiunile holistice din unitățile de terapie intensivă (UTI). ȘC consideră sistemele biologice și de asistență medicală ca sisteme adaptive complexe (SAC) cu dinamică neliniară, emergență, adaptare și autoorganizare [28]. În UTI, acest lucru se aplică unor afecțiuni precum sepsisul, unde mici perturbații se amplifică prin bucle de feedback în insuficiență organică [29]. UTI în sine este un SAC care implică pacienți, furnizori, tehnologie și resurse [30].

TS completează ȘC cu cadre pentru bucle de feedback, limite și schimburi. În UTI, modelează interacțiuni precum setările ventilatorului în SDRA. Integrarea ȘC și TS utilizează metrici precum entropia pentru a detecta deteriorarea timpurie [7].

Paradigmele de modelare includ modelarea bazată pe agenți (MBA) și modelarea dinamicii sistemelor (MDS). MBA simulează emergența de jos în sus cu agenți individuali, potrivită pentru personalul din ATI sau pentru răspunsurile imune. MDS, de sus în jos și agregat, utilizează stocuri, fluxuri și bucle pentru procese continue, calibrare și vizualizare mai simple [31]. În ATI, MDS ajută la alocarea resurselor și la modelarea fiziologică [30].

Modelele cu parametri grupați (LPM) în MDS abstractizează sistemele în compartimente, folosind analogi electrice pentru hemodinamică [32]. Gemenii digitali creează replici virtuale pentru predicții personalizate în ATI, integrând ȘC pentru adaptare [33].

Formalism matematic general în spatele modelării dinamicii sistemelor

Modelarea dinamicii sistemelor (MDS) utilizează ecuații diferențiale ordinare (ODE) pentru a simula sisteme cu feedback, întârzieri și neliniarități [34].

Stocurile evoluează prin:

$$\frac{dS}{dt} = Inflow - Outflow, \quad (3.1)$$

integrat ca: $S_t = S_0 + \int_0^t (Inflow - Outflow) dt$.

Feedback pozitiv, la fel ca creșterea populației (creșterea, este):

$$\frac{dP}{dt} = rP, \quad (3.2)$$

cu rezolvare prin $P_t = P_0 e^{rt}$.

Feedback negativ stabilizează, de exemplu:

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - T_{set}). \quad (3.3)$$

Formă spațiu-stare pentru sisteme multivariabile:

$$\dot{x} = Ax + Bu, \quad \dot{y} = Cx + Du. \quad (3.4 \& 3.5)$$

Nelinaritățile apar în modele precum Lotka-Volterra:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy, \quad \frac{dy}{dt} = \delta xy - \gamma y, \quad (3.6 \& 3.7)$$

toate rezolvate numeric prin metode Euler sau Runge-Kutta.

Sistemul circulator exemplifică MDS. Stocurile reprezintă volume de sânge; fluxurile denotă transferuri. Feedback-ul include pozitiv (stimulare simpatică) și negativ (reflex baroreceptor).

Ecuații stoc-flux:

$$\frac{dV}{dt} = F_{in} - F_{out}, \quad (3.8)$$

unde V este volumul și F denotă fluxul.

Debit cardiac:

$$CO = HR \times SV, \quad (3.9)$$

unde HR este frecvența cardiacă și SV este volumul-bătaie.

Tensiunea arterială:

$$BP = CO \times TPR, \quad (3.10)$$

unde CO este debitul cardiac și TPR este rezistența periferică totală.

Ajustări ale baroreceptorilor:

$$\Delta HR = f(BP - BP_{set}). \quad (3.11)$$

Modelele cu parametri agregați (LPM) împart hemodinamica în compartimente. MDS poate simula patologii precum infarctul miocardic (IM) [35], poate testa intervenții și poate personaliza predicțiile. Beneficiile includ vizualizarea interacțiunilor, instrumente educaționale și asistență pentru luarea deciziilor.

Integrarea MDS cu date în timp real și dezvoltarea de modele pentru sistemul circulator

Integrarea MDS cu date în timp real poate îmbunătăți precizia în unitățile de terapie intensivă. Datele de la dispozitive portabile, senzori și dosare medicale electronice sunt utilizate pentru a actualiza parametrii prin algoritmi de învățare automată, cum ar fi rețelele neuronale.

Tehnicile includ achiziția (de exemplu, ritm cardiac, tensiune arterială, ECG), procesarea (filtrare Kalman) și adaptarea (actualizare bayesiană). Infrastructura utilizează platforme cloud (AWS) și API-uri pentru interoperabilitate.

Feedback-ul oferă tablouri de bord, alerte de hipotensiune arterială și ajustări personalizate, cum ar fi vasopresoarele. Provocările includ confidențialitatea (HIPAA) [36], validarea și instruirea.

Modelele dezvoltate în cadrul acestei cercetări în NetLogo [35, 37, 38] prezintă șase compartimente, peste 30 de parametri și ecuații după cum urmează:

1. *Volum* (segmente ventriculare, arteriale sau venoase):

$$\frac{dV_{c_i}}{dt} = \frac{(P_{c_{i-1}} - P_{c_i})}{R_1} - \frac{(P_{c_i} - P_{c_{i+1}})}{R_2}, \quad (3.12)$$

unde V este volumul, P este presiunea și R este rezistența. Aceasta se aplică la fiecare trei compartimente formal consecutive (de exemplu, venele pulmonare, ventriculul stâng și aorta) și reprezintă aceste compartimente, dar și rezistențele dintre compartimente.

2. *Presiune* (vasculară):

$$P_{c_i} = E_{c_i} \times V_{c_i}, \quad (3.13)$$

unde E este elanșanța, V este volumul și c_i reprezintă compartimentul respectiv (adică segmentul vascular).

3. *Presiune ventriculară:*

$$P_v = tve \times E_{es_v} \times (V_v - V_{dv}) + (1 - tve) \times P0_v \times (\exp(\lambda_v(V_v - V0_v)) - 1), \quad (3.14)$$

unde tve reprezintă elastața variabilă în timp, E_{es_v} este elastața telesistolă, V_v este volumul ventriculului stâng, V_{dv} este volumul netensionat, $P0_v$ este presiunea cu volum zero, λ_v este curbura relației presiune-volum telediastolic și $V0_v$ reprezintă volumul cu presiune zero.

Figura 3.1 ilustrează schema dinamicii sistemului pentru ultima versiune a modelului, prezentând șase compartimente (stocuri) reprezentând camerele inimii și segmentele vasculare, peste 30 de parametri (rombe), influențe (săgeți subțiri) și fluxuri (săgeți groase).

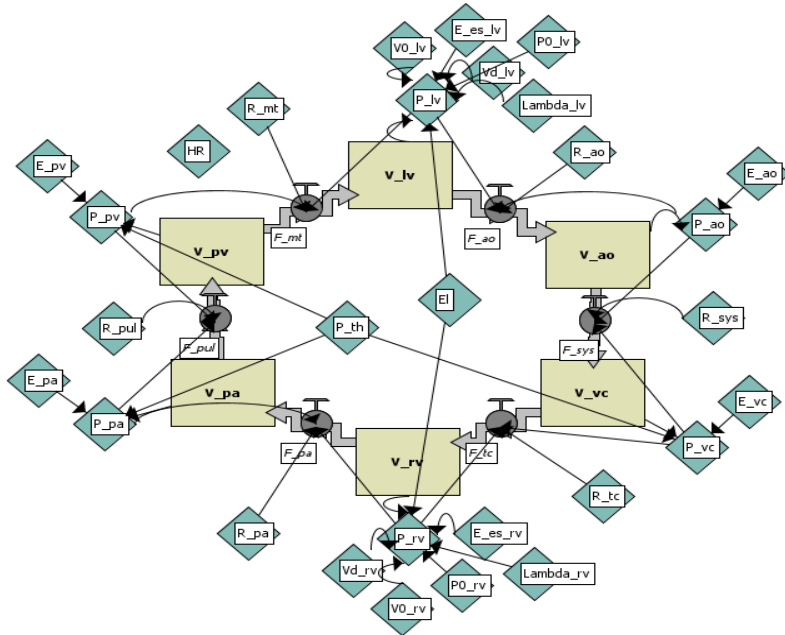


Figura 3.1. Schema dinamicii sistemului pentru modelul creat. Pătratele reprezintă stocuri, iar rombele reprezintă alți parametri.

În Figura 3.1 literele majuscule indică un parametru specific: V – volum, E – elastația diferitelor compartimente ale sistemului (pentru ventricul – elastația sistolică finală), Lambda - curbura funcției relației presiune telediastolică-volum, V0 – volumul la presiune zero și P0 – presiunea la volum zero, P – presiune, F – debit, R – rezistență, El – elastația variabilă în timp, HR – ritmul cardiac. Indicele denotă compartimente specifice ale sistemului circulator: ao – aortă, vc – vena cavă, sys – circulația sistemică, tc – valva tricuspidă, dv – ventriculul drept, pa – artera pulmonară, pv – venele pulmonare, th – intratoracică, mt – valva mitrală.

Condițiile inițiale (pentru scenariul „Normal”) sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Condiții inițiale pentru model

Numele parametrului	Notatie	Valoare	Unități
Rezistență sistemică	R_{sys}	1.0889	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Elastanța aortei	E_{ao}	0.6913	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Rezistența arterei pulmonare	R_{pulm}	0.018	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Presiune intratoracică	P_{th}	-5	$mmHg$
Elastanța arterei pulmonare	E_{pa}	0.369	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Rezistența valvei mitrale	R_{mt}	0.0158	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Rezistența aortei	R_{ao}	0.018	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Rezistența valvei tricuspide	R_{tc}	0.0237	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Rezistența arterei pulmonare	R_{pa}	0.0055	$mmHg \cdot s \cdot mL^{-1}$
Elastanța telesistolică a ventriculului stâng	E_{estlv}	2.8798	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Volumul ventricular stâng nesolicita	V_{dlv}	0	mL
Presiune la volum zero a ventriculului stâng	$P0_{lv}$	0.1203	$mmHg$
Curbura relației presiune-volum telediastolic pentru ventriculul stâng	λ_{lv}	0.033	mL^{-1}
Volumul la presiune zero a ventriculului stâng	$V0_{lv}$	0	mL
Elastanța telesistolică a ventriculului drept	E_{esrv}	0.5850	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Volumul ventriculului drept nesolicitate	V_{drv}	0	mL
Presiune la volum zero în ventriculul drept	$P0_{rv}$	0.2157	$mmHg$
Curbura relației presiune-volum telediastolic pentru ventriculul drept	λ_{rv}	0.023	mL^{-1}
Volumul ventriculului drept la presiune zero	$V0_{rv}$	0	mL
Elastanța venelor pulmonare	E_{pv}	0.0073	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Elastanța venei cave	E_{vc}	0.0059	$mmHg \cdot mL^{-1}$
Volumul aortei	V_{ao}	150	mL
Volumul ventriculului stâng	V_{lv}	120	mL
Volumul arterei pulmonare	V_{pa}	150	mL

Tabelul 3.1. Continuare

Numele parametrului	Notație	Valoare	Unități
Volumul venelor pulmonare	V_{pv}	300	<i>mL</i>
Volumul ventriculului drept	V_{rv}	150	<i>mL</i>
Volumul venei cave	V_{vc}	4150	<i>mL</i>
Frecvența cardiacă	HR	70	bătăi pe minut

Figura 3.2 prezintă interfața cu utilizatorul a modelului, cu cursoare pentru ajustarea parametrilor, monitoare pentru ieșiri în timp real (de exemplu, volume, presiuni, volume-bătăie, debit cardiac) și grafice pentru dinamica temporală. Această abordare susține simulările circulatorii în sănătate și boală, corelându-se cu gemenii digitali.

Rezultatele simulării și analiza în infarctul miocardic

Simulările preclinice pot genera date (Tabelul 3.2) pentru tranzițiile de la normal la infarctul miocardic.

Tabelul 3.2. O mică parte din rezultatele simulării

Presiune ventricul stâng (mmHg)	Debit ventricol stâng (L/min)	Debit ventricol drept (L/min)	Volumul ventricol drept (mL)	Presiune aortică (mmHg)	Presiune în vena cavă (mmHg)
69.24	4.14	4.14	96.68	91.25	4.81
70.32	4.14	4.14	96.54	91.20	4.81
71.42	4.14	4.14	96.36	91.16	4.81
72.52	4.14	4.14	96.13	91.11	4.81
73.65	4.14	4.14	95.87	91.07	4.81
74.78	4.14	4.14	95.58	91.02	4.81
75.93	4.14	4.14	95.26	90.97	4.81
77.09	4.14	4.14	94.92	90.93	4.81
78.26	4.14	4.14	94.54	90.88	4.82
79.45	4.14	4.14	94.15	90.84	4.82

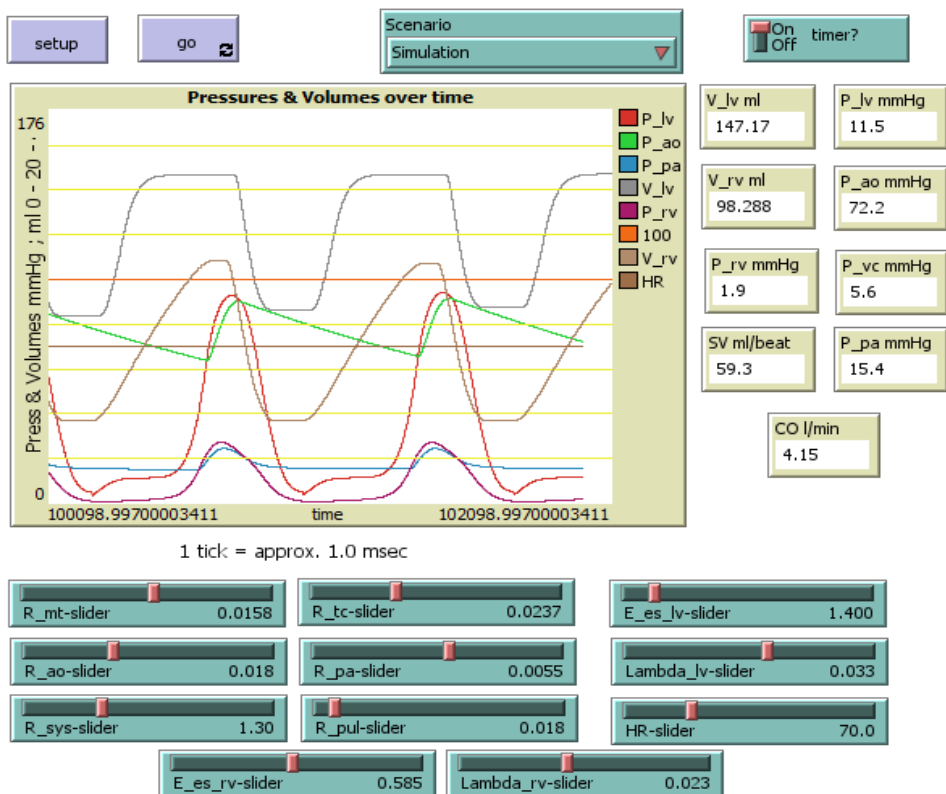


Figura 3.2. Aspectul interfeței utilizator a modelului. Literele mari denotă diferiți parametri fiziologici: V – volum, P – presiune, SV – volumul-bătaie, CO – debitul cardiac, R – rezistență, E – elanță, Lambda – o funcție care influențează contractilitatea miocardică, HR – ritmul cardiac. Indicele denotă compartimente specifice ale sistemului circulator (de exemplu, ao – aortă, lv – ventriculul stâng etc., ca în Figura 3.1).

Aceste valori se aliniază cu parametrii clinici, facilitând integrarea în sistemele de asistență decizională. Figura 3.3 prezintă buclele presiune-volum (PV) pentru un pacient cu infarct miocardic simulat, arătând contracția ventriculului stâng (verde) și a ventriculului drept (galben), indicând umplerea și eiecția afectate din cauza infarctului.

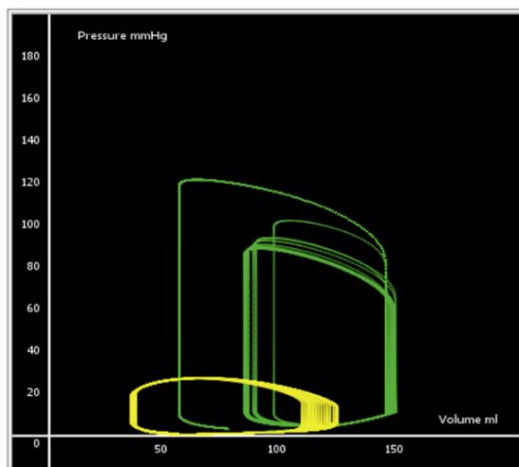


Figura 3.3. Bucla presiune-volum la un pacient cu infarct miocardic simulat. Culoarea verde indică ventriculul stâng, iar culoarea galbenă indică ventriculul drept.

Pentru o evaluare integrativă a dinamicii sistemului, în această cercetare se utilizează complexitatea Kolmogorov-Chaitin (CKC). Așa cum se arată în Figura 3.4, CKC scade după infarct miocardic, semnalând o dinamică redusă.

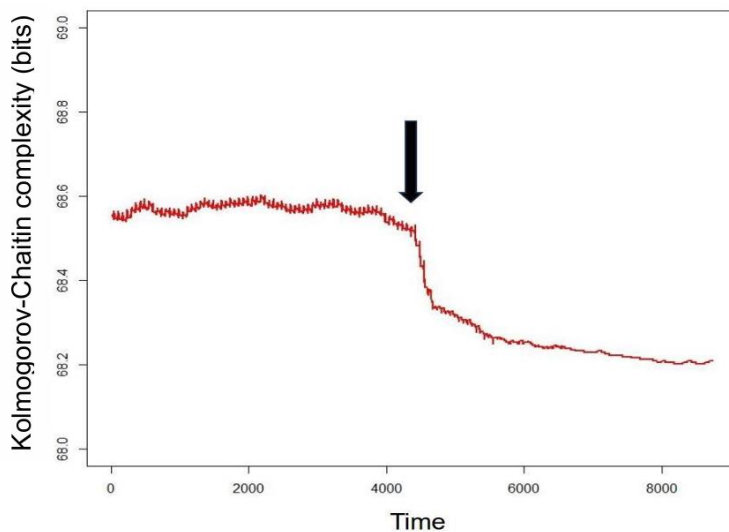


Figura 3.4. Complexitatea Kolmogorov-Chaitin în timp pentru un caz simulat de infarct miocardic. Săgeata neagră indică apariția infarctului miocardic.

Discuții și direcții viitoare pentru MDS în modelarea sistemului circulator

Pornind de la modelele cu trei compartimente [37], această versiune granulară permite simulări mai detaliate. NetLogo BehaviorSpace poate fi utilizat pentru generarea de date scalabile pentru integrare clinică.

Dezvoltările viitoare vor include achiziție în timp real, procesare ML, asistență decizională și respectarea confidențialității.

MDS poate elucida mecanismele MI pentru îngrijirea personalizată la ATI [39]. Provocările includ complexitatea și validarea; sinergiile AI pot spori precizia. Direcțiile pentru dezvoltarea viitoare ar trebui să se concentreze pe extensii multi-sistem și studii clinice.

4. ABORDĂRI DE MODELARE HIBRIDĂ ÎN MEDICINA DE TERAPIE INTENSIVĂ: INTEGRAREA DINAMICII SISTEMULUI ȘI A MODELĂRII BAZATE PE AGENȚI PENTRU SIMULĂRI FIZIOLOGICE ÎMBUNĂTĂȚITE

Modelarea hibridă în medicină și terapie intensivă

Modelarea hibridă, combinând modelarea dinamicii sistemelor (MDS) și modelarea bazată pe agenți (MBA), a revoluționat medicina de terapie intensivă (ATI) prin abordarea simulărilor fiziologice complexe. MDS utilizează bucle de feedback și ecuații diferențiale pentru a modela fluxuri la nivel macro, cum ar fi circulația sângelui sau alocarea resurselor. În același timp, MBA simulează interacțiunile la nivel micro între agenții autonomi, surprinzând comportamente emergente, cum ar fi răspunsurile celulare și variabilitatea individuală a pacienților. Această integrare depășește limitele metodelor individuale: MDS poate simplifica excesiv fenomenele emergente, în timp ce MBA poate fi intensivă din punct de vedere computațional, fără constrângeri la nivel macro. În ATI, modelele hibride pot modela interacțiunile multifacetate dintre sistemele fiziologice, intervențiile medicale și factorii de mediu, permițând analize predictive pentru îngrijire personalizată, cum ar fi în sepsis sau gestionarea ventilatorului.

Înființându-se la începutul anilor 2000 cu aplicații în epidemiologie, modelele hibride s-au extins la îngrijirea acută. MDS poate gestiona dinamica fluidelor și ratele metabolice, în timp ce MBA modelează inflamația celulară, permițând predicții multiscale în setări dinamice de ATI. De exemplu, în sistemul cardiovascular, MDS poate simula reglarea tensiunii arteriale, în timp ce MBA surprinde comportamentul celulelor endoteliale, îmbunătățind astfel predicțiile stării de șoc. Vizualizarea este un beneficiu cheie, reprezentările spațiale ale MBA făcând procese complexe, cum ar fi recrutarea alveolară în SDR, accesibile clienților și educatorilor. Provocările includ complexitatea computațională, deoarece sincronizarea pașilor de timp continuu ai MDS cu evenimentele discrete ale MBA necesită platforme avansate precum AnyLogic sau NetLogo [40]. Validarea este complexă din cauza datelor limitate la nivel micro, amplificând incertitudinea parametrilor. Analiza sensibilității este esențială, dar integrarea diagramelor stoc-flux MDS cu regulile MBA necesită algoritmi personalizați [41]. În ciuda acestora, hibridii pot excela în monitorizarea în timp real, cum ar fi combinarea hemodinamicii MDS cu dinamica imună MBA în sepsis pentru a îmbunătăți predicțiile disfuncției multi-organ. În pandemii, acestea modelează ocuparea paturilor (MDS) și riscurile de contagiune (MBA), informând triajul. Integrarea datelor din dosarele medicale electronice susține

MDS, dar îi lipsesc intrările MBA la nivel micro, necesitând recuperarea valorilor lipsă, care riscă să genereze erori.

Hibrizii pot permite testarea pe scenarii în ATI, unde studiile sunt adesea nefezabile, cum ar fi în îngrijirea materno-fetală, simulând transferul de oxigen cu fluxuri MDS și schimburi placentare MBA. Provocările legate de scalabilitate apar pe măsură ce numărul de agenți crește, necesitând calcul de înaltă performanță, iar constrângerile etice limitează datele fetale, necesitând utilizarea unor seturi de date animale sau istorice [42]. Beneficii precum acuratețea predictivă, vizualizarea și colaborarea interdisciplinară depășesc provocările, direcțiile viitoare incluzând învățarea automată pentru reglarea parametrilor. Acest cadru pregătește terenul pentru aplicații specifice, cum ar fi interacțiunile materno-placentar-fetale.

Cadrul modelului: Integrarea MDS și MBA pentru simularea interacțiunilor materno- placentar-fetale

Modelul hibrid MDS-MBA dezvoltat în cadrul acestei cercetări vizează interacțiunile materno-placentar-fetale, concentrându-se pe livrarea de oxigen fetal (FD_{O_2}), esențială în ATI obstetricală, unde monitorizarea fetală directă este limitată [43]. MDS valorifică hemodinamica maternă măsurabilă (de exemplu, tensiunea arterială, debitul cardiac) pentru fluxurile la nivel macro, în timp ce MBA vizualizează mișcarea eritrocitelor la nivel micro și difuzia oxigenului prin placentă.

Natura duală a placentei - fluxuri continue și interacțiuni celulare discrete - o face potrivită pentru modelarea hibridă. MDS utilizează EDO-uri pentru volume, presiuni și fluxuri de oxigen, în timp ce MBA introduce stochasticitate pentru a ține cont de difuzia eterogenă. Implementată în NetLogo cu soluții MDS, interfața dispune de selectori de scenarii (de exemplu, sarcină normală, anemie maternă), grafice pentru dinamica circulatorie maternă/fetală, monitoare numerice pentru debitul cardiac și ferestre MBA care prezintă schimbul de oxigen placentar cu gradienti de culoare (roșu pentru eritrocite, albastru pentru oxigen).

Figura 4.1. prezintă interfața modelului. Selectorul de scenarii (zona din stânga sus) indică faptul că scenariul este „Normal/Test”. Cu monitoare (în mijloc) care afișează valori numerice, regiunile de reprezentare grafică de sub selector demonstrează dinamica sistemelor circulatorii ale mamei (graficul superior) și ale fătului (graficul inferior) în timp. Placenta este reprezentată în fereastra centrală, în timp ce livrarea de O_2 a fătului este afișată în fereastra din dreapta. Parametrii modelului pot fi ajustați folosind glisoarele inferioare: placenta și fătul (volumul placentei, ritmul cardiac fetal etc.) sunt în dreapta, în timp ce corpul mamei (parametrii circulatori, hemoglobina, saturația de oxigen etc.) este în stânga.

Cursoarele permit ajustări ale parametrilor în timp real, de exemplu, simularea actualizărilor debitului MBA și MDS pentru hipotensiunea maternă, susținând utilizarea clinică și educațională. Structura MDS interconectează subsistemele matern, fetal și placentar: stocurile (pătrate) reprezintă volume, auxiliarele (rombe) denotă elasticitatea/rezistența, cu notații precum V_{lv} pentru volumul ventricular stâng.

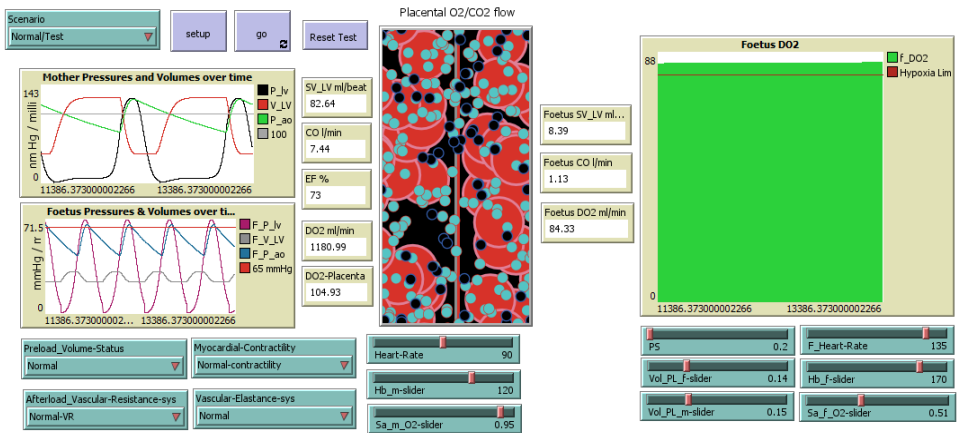


Figura 4.1. O prezentare generală a interfeței modelului.

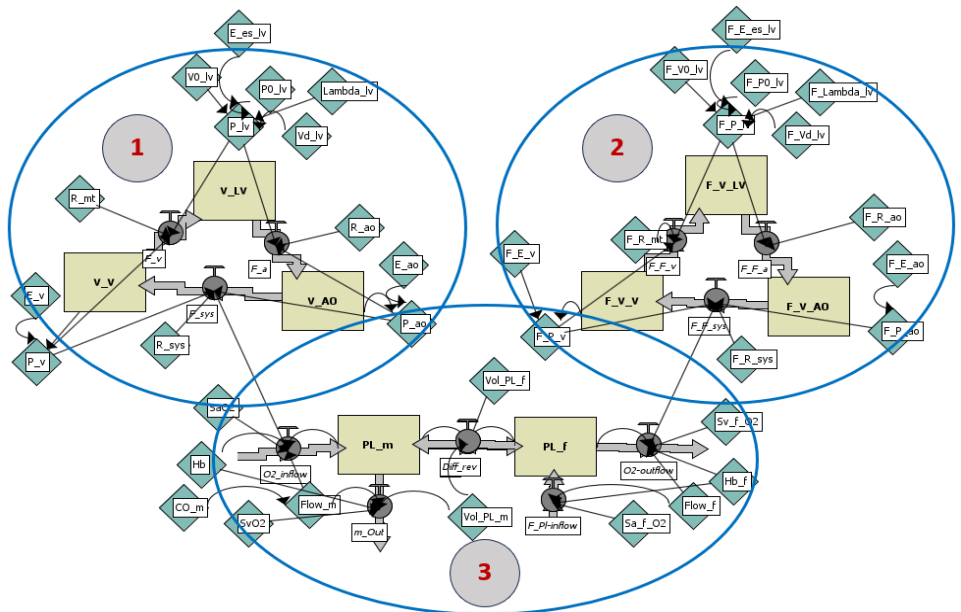


Figura 4.2. Schema dinamică a sistemului modelului: sistemele circulatorii ale mamei (1), fătului (2) și placentei (3). Pătratele reprezintă stocurile, în timp ce rombele arată alte caracteristici. Un anumit parametru este indicat cu majuscule, cum ar fi V pentru volum, E pentru elastanță etc.

MBA se integrează liber la nivelul placentei: fluxurile MDS bazate pe scenarii informează influxul de agenți. [44]. Aceasta extinde hibridele medicale anterioare, concentrându-se pe nișe fiziologice ATI, cum ar fi medicina fetală, spre deosebire de modelele operaționale [45, 46]. Beneficiile includ predicții clinice ale suferinței fetale și explorarea educațională a efectelor anemiei.

Fundamente matematice și computaționale ale modelului hibrid

Modelul utilizează EDO cu parametri grupați pentru MDS. Partea maternă a circulației este descrisă prin ecuații similare cu ecuațiile 3.1 până la 3.14, descrise în capitolul anterior.

Aceste ecuații se extind la sistemul fetal, ținând cont de structurile paralele și de fiziologia fetală (de exemplu, rezistențe mai mici, ritmuri cardiace mai mari). Placenta leagă cele două prin compartimente suplimentare care modelează spațiile interviloase și vasele ombilicale. Placenta este modelată folosind EDO bazate pe un transportor Michaelis-Menten cu două compartimente. Parametrii acestui submodel pot fi, de asemenea, ajustați folosind cursoarele din interfața cu utilizatorul.

Calculul livrării de oxigen (DO_2 sau FD_{O_2}) încorporează această hemodinamică cu parametrii de oxigenare:

$$DO_2 = CO \times 1.34 \times Hb \times S_a O_2, \quad (4.1)$$

unde CO este debitul cardiac (L/min), Hb - hemoglobina (g/L) și $S_a O_2$ este saturația arterială a oxigenului (prin curba de disociere a oxihemoglobinei), iar constantele țin cont de oxigenul legat.

Simulări bazate pe scenarii: Explorarea dinamicii fiziopatologice

Scenariile simulează condițiile de ATI obstetricală. Normal: parametrii fiziologici (Hb 120 g/L, ritm cardiac 80 bpm) au un randament stabil. Anemie maternă: Reducerile Hb la 90 g/L provoacă o scădere de ~ 15%, depășind pragul de hipoxie (80 ml/min).

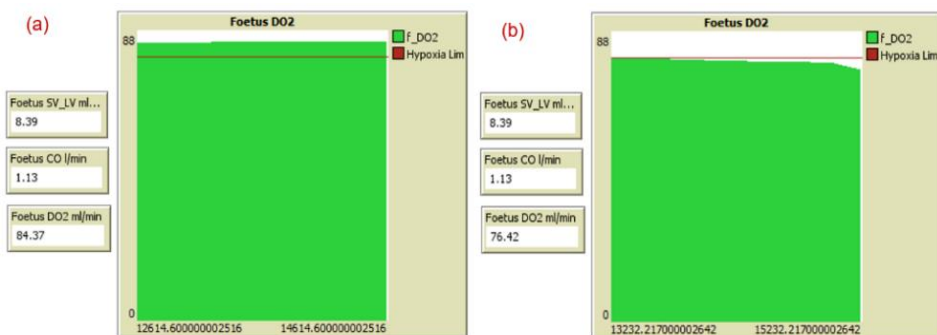


Figura 4.3. Aportul de oxigen al fătului în condiții normale (a) și anemie maternă (b). Linia roșie reprezintă limita hipoxiei fetale.

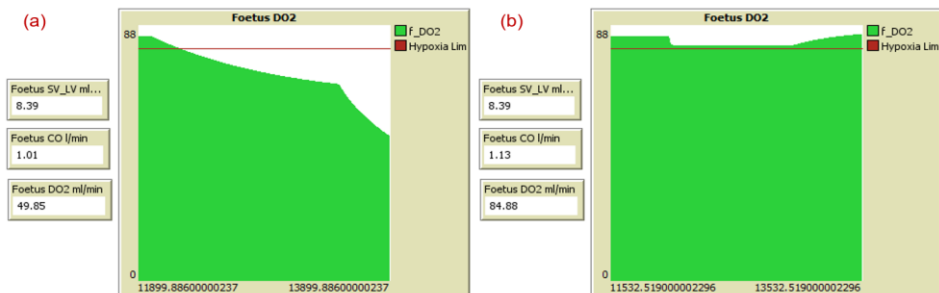


Figura 4.4. Aportul de oxigen al fătului în (a) scenariul Abruptio Placentae și (b) o contracție uterină tipică. Linia roșie reprezintă limita hipoxiei fetale.

Contracții: vârfurile periodice de presiune provoacă scăderi tranzitorii, critice în stările compromise. Scenariile complexe (insuficiență cardiacă, anemie, anestezie) evidențiază necesitatea intervențiilor.

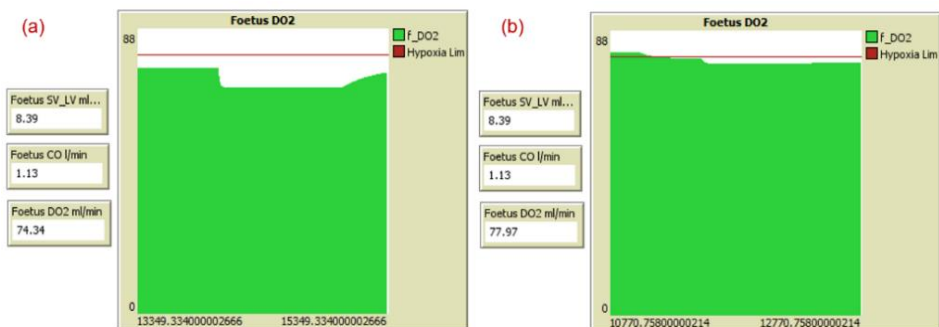


Figura 4.5. Regiunea verde și monitorul inferior indică livrarea de oxigen fătului: Scenarii de (a) patologie complexă și (b) anestezie. Linia roșie reprezintă limita hipoxiei fetale.

Rezultatele se validează în funcție de valorile de referință (normal $FD_{O_2} = 100-200$ ml/min), susținând planificarea clinică și analizele educaționale de tip „ce-ar fi dacă”.

Aplicații în practica clinică, contexte educaționale, limitări și perspective de dezvoltare

Aplicațiile acestui model hibrid acoperă domenii clinice, educaționale și de cercetare în terapia intensivă. Clinic, acesta servește drept prototip pentru sistemele de asistență decizională, simulând scenarii specifice pacientului pentru a prognoza și ghida intervențiile. Pentru anemie, modelarea pragurilor de hemoglobină informează transfuziile; în cazul abruptio placentae, poate prezice cronologiile de deteriorare pentru momentul intervenției chirurgicale. Integrarea cu DME-urile ar putea permite intrări în timp real, acoperind lacunele în datele fetale.

Din punct de vedere educațional, funcțiile interactive permit explorarea efectelor parametrilor, de exemplu, presarcina, îmbunătățind înțelegerea interacțiunilor complexe. În instruirea ATI, evenimentele rare sunt simulate în siguranță.

Limitările includ simplificări: modelele cu parametri agregați ratează gradientii spațiali; Modelarea ventilației este absentă, afectând acuratețea în cazul detresei respiratorii; ipotezele privind valvele ignoră regurgitarea.

Direcțiile viitoare includ validarea clinică, adăugarea de detalii intravasculare și învățarea automată pentru personalizare. Estimarea CKC [47] din parametri accesibili (hemodinamică maternă, ritm cardiac fetal) este similară cu cea din Figura 4.6 pentru decolarea placentei (CKC-albastru, FD_{O_2} -roșu), promițând o monitorizare neinvazivă.

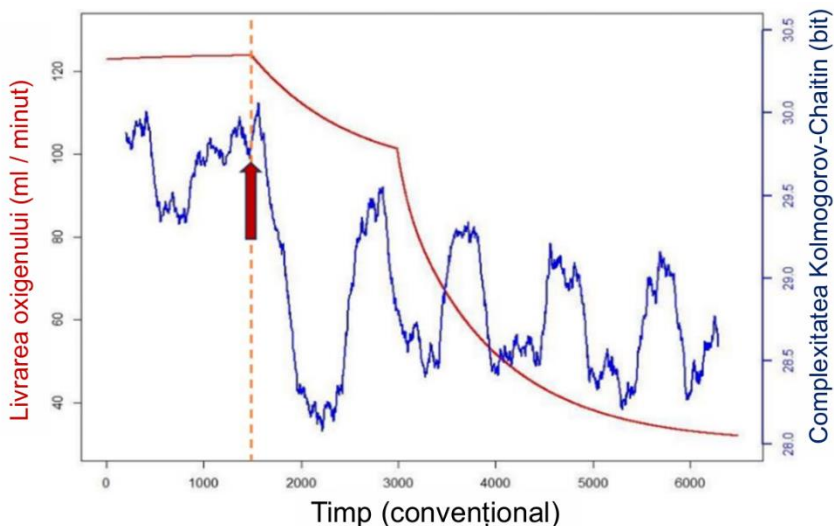


Figura 4.6. Livrarea de oxigen către făt în decolarea de placentă, notată cu linia roșie, iar linia albastră reprezintă complexitatea Kolmogorov-Chaitin, care este aproximată pe baza datelor clinice disponibile. Săgeata roșie indică timpul de impact.

Gemenii digitali în terapie intensivă

Gemenii digitali creează replici virtuale ale pacienților, actualizate cu date în timp real, extinzând modelele hibride pentru personalizarea ATI. În insuficiența respiratorie, aceștia simulează mecanica pulmonară [48]; în obstetrică, pot estima din inputuri materne/fetale. Aplicațiile includ suport decizional și optimizarea fluxului de lucru [49]. Beneficii: acuratețe predictivă, vizualizare și antrenament pentru evenimente rare [33, 50]. Provocări: complexitate computațională, integrare a datelor, confidențialitate și validare [51]. Progresele viitoare implică reglarea AI, proxy-uri CKC și sisteme standardizate în rețea pentru îngrijire rezilientă.

5. DE LA MEDICINA TRADITIONALĂ LA PARADIGME COMPUTAȚIONALE: ABORDĂRI BAZATE PE COMPLEXITATE PENTRU DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC ÎN CONDIȚII CRITICE

Diagnostic și prognostic medical: urmărirea evoluției din cele mai vechi timpuri până în epoca actuală

Se poate compila o listă de descoperiri cheie care au îmbunătățit îngrijirea pacienților. Majoritatea acestor descoperiri au îmbunătățit în cele din urmă acuratețea diagnosticului, primul pas către vindecarea unei boli. La rândul său, diagnosticul are și el o istorie lungă: de la abordarea empirică la o abordare mai structurată care utilizează metode logice și chiar matematice (de exemplu, diagnostic bazat pe cunoștințe, diagnostic bazat pe reguli, sisteme logice fuzzy, sisteme bazate pe ontologie, diagnostic bazat pe modele, diagnostic bayesian, raționament cauzal pentru diagnostic etc.). Una dintre adăugirile relativ recente la această listă este utilizarea învățării automate/inteliginței artificiale (ML/IA) pentru diagnostic [53]. Din punct de vedere medical, monitorizarea parametrilor fiziologici, a indicilor de laborator și a metodelor radio- și ultrasonografice sunt exemple de metode și instrumente tradiționale care obiectivează starea clinică a pacientului. Toate aceste metode au o rezoluție specifică, iar unele modificări se situează sub acest prag. În acest context, abordările care detectează modificări fiziopatologice subtile ar fi utile, ducând la un diagnostic mai precoce sau la o predicție a stării pacientului, care în acest caz reprezintă un diagnostic „anticipat” [52]. Acesta, fiind unul dintre elementele cheie ale cercetării actuale, este prezentat în Figura 5.1.

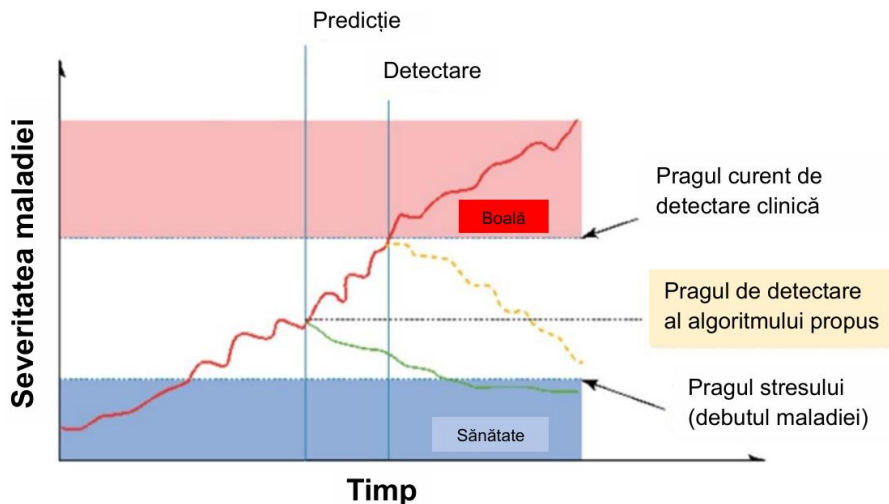


Figura 5.1. Diagnostic și prognostic: rolul conceptual al analizei predictive bazate pe inteligență artificială asupra progresiei bolii. Adaptat după [52].

Aspecte ale învățării reprezentării, științei complexității și învățării automate, relevante pentru domeniul de cercetare

Multe seturi de date moderne sunt multidimensionale. Numărul mare de caracteristici poate face dificilă vizualizarea și înțelegerea datelor. Pentru a rezolva această problemă, se poate utiliza învățarea reprezentării. Unele dintre aceste metode sunt mai vechi, cum ar fi analiza componentelor principale (PCA) și analiza discriminantă liniară (LDA). În schimb, altele sunt mai noi și neliniare, cum ar fi maparea izometrică (Isomap), încorporarea stocastică a vecinilor distribuită pe t (t-SNE) și încorporarea spectrală (SE).

Abordările complexității joacă, de asemenea, un rol în cercetare, inclusiv în domeniul medical. Una dintre cele mai comune metrice aici este entropia lui Shannon (H) sub diferite arome [54]. Dar valoarea unei astfel de metrice este pusă sub semnul întrebării de cercetări recente, iar în schimb este propusă complexitatea Kolmogorov-Chaitin [55].

În ceea ce privește tehnicile de învățare automată (ML), utilizarea lor în medicină reflectă utilizarea lor în alte domenii ale practicii umane și se poate observa o mare diversitate a acestor tehnici utilizate în diagnostic și tratament.

Prognostic medical folosind învățarea automată în epilepsie și sepsis

Datele din literatura de specialitate arată că detectarea sau prezicerea precoce a sepsisului poate reduce timpul de administrare a antibioticelor, iar intervenția timpurie, la rândul său, s-a dovedit a reduce mortalitatea la acest grup de pacienți [56]. ML/IA câștigă teren în abordarea acestor probleme [57]. O situație similară se observă în cazul crizelor epileptice, unde se așteaptă ca aplicațiile ML să prezică atacuri de epilepsie neanunțate, crescând siguranța pacienților [58].

6. DE LA DATE BRUTE LA PERSPECTIVE ACȚIONABILE: RECUPERAREA DATELOR, METRICI DE COMPLEXITATE ȘI ÎNVĂȚAREA REPREZENTĂRI DATELOR PENTRU APLICAȚII DE TERAPIE INTENSIVĂ

Seturi de date utilizate în prezenta cercetare. Recuperarea valorilor lipsă

În acest studiu sunt utilizate trei seturi de date: (a) „Set EEG Epileptic” [14]; (b) „Set EEG Non-Epileptic/Sănătos” [59]; și (c) „Set Sepsis” [13], iar rezumatul acestora este prezentat în Tabelul 6.1.

Tabelul 6.1. O prezentare generală a seturilor de date utilizate în cercetare

Caracteristicile datelor	Set (a) – semnale EEG intracraniene de la subiecți epileptici	Set (b) - semnale EEG și ECG de la subiecți sănătoși	Set (c) – date multimodale de la pacienți în ATI
Număr de cazuri în setul original	4 câini și doi oameni cu crize epileptice (total – 8002 subseturi)	36 de voluntari sănătoși care au promovat un test aritmetic	40366 – pacienți (2932 cu sepsis și 37434 cu alte patologii)

Tabelul 6.1. Continuare

Caracteristicile datelor	Set (a) – semnale EEG intracraniene de la subiecți epileptici	Set (b) - semnale EEG și ECG de la subiecți sănătoși	Set (c) – date multimodale de la pacienți în ATI
Formatul datelor unui caz	Serii temporale multivariate ca semnale EEG de la electrozi intracranieni cu o frecvență de eșantionare de 400 – 5000 Hz	Serii temporale multimodale multivariate, cum ar fi EEG și EKG, cu o frecvență de eșantionare de 500 Hz	40 de parametri fiziologici ca serii temporale multimodale condensate în ferestre orare
Dimensiunile și formatul setului de date original	113,62 GB „.mat”	175 MB „.edf”	242 MB, „.psv”
Dimensiunile unui subset/caz	7,67 MB (.mat) 11,2 MB (.csv)	1285 – 3883 KB (.edf)	2-55 KB (.psv) 5-38 KB (.csv)
Parametri/varia bile	Semnale EEG de la 15 – 24 electrozi	Semnale EEG de la 20 de electrozi și un derivat EKG	40 de parametri (semne vitale, de laborator, demografie)
Particularități ale setului	Clipuri/segmente EEG de 10 minute, fără valori lipsă	Clip EEG de 60-180 de secunde, fără valori lipsă	Rata valorilor lipsă până la 80,9%
Problema rezolvată în cadrul tezei	Predicție/clasificare în (a) segment EEG normal vs (b) preictal	Învățare a reprezentării	Predicție a (a) riscului ridicat de sepsis vs (b) Risc scăzut de sepsis

Notă: „.mat” – format de date în MATLAB, „.edf” - format de date european, „.psv” - valori separate prin bare verticale

Deoarece datele despre sepsis conțin valori lipsă înainte de a fi utilizate pentru ML, acestea trebuie recuperate. Conform cercetării curente, o tehnică care combină filtrarea Kalman cu algoritmi de învățare automată s-a dovedit a fi cea mai eficientă metodă pentru recuperarea datelor în acest set particular [60]. Această abordare utilizează filtrarea Kalman pentru coloane cu cel puțin trei valori care nu lipsesc și modele liniare generalizate pentru recuperarea datelor atunci când toate valorile dintr-o coloană lipsesc. Filtrul Kalman utilizează un model de filtrare discret bazat pe modele dinamice și de măsurare gaussiene liniare. Următoarea este o descriere a elementelor de bază ale acestei abordări, cu elemente de control optim și modele liniare dinamice, ca în [61].

Tehnica de filtrare Kalman este utilizată pentru a estima stările din sisteme dinamice liniare sub formă de spațiu de stări și oferă estimări ale variabilelor necunoscute, date fiind

observațiile în timp. Conform acestui model, starea evoluează după cum urmează de la $t - 1$ la t :

$$x_t = Fx_{t-1} + Bu_{t-1} + w_{t-1}, \quad (6.1)$$

unde F este matricea de tranziție a stării, estimată, folosind vectorul de stare anterioară x_{t-1} , B este matricea de control-intrare aplicată vectorului de control u_{t-1} , și w este vectorul de zgomot al procesului care se presupune a fi gaussian cu medie zero cu covarianța Q , adică $w_{t-1} \sim N(0, Q)$.

Legătura dintre stare și măsurare la pasul de timp curent t este descrisă de modelul de proces în conjuncție cu modelul de măsurare ca:

$$z_t = Hx_t + v_t, \quad (6.2)$$

unde z_t este vectorul de măsurare, H este matricea de măsurare și v_t este vectorul de zgomot al măsurării care se presupune a fi gaussian cu medie zero cu covarianța C , adică $v_t \sim N(0, C)$.

Având în vedere estimarea inițială x_0 , secvența măsurărilor $z_1, z_2, \dots, z_t$ și sistemul definit de F, B, H, Q și C , sarcina filtrului Kalman este de a oferi o estimare a x_t la momentul t . De obicei, Q și C sunt parametri reglați pe care utilizatorul îi poate modifica pentru a obține performanța dorită.

Algoritmul filtrului Kalman constă în doi pași: (1) predicție și (2) actualizare și poate fi descris după cum urmează:

Predicție (pasul 1):

$$\text{Estimarea stării prezise} \quad \hat{x}_t^- = F\hat{x}_{t-1}^+ + Bu_{t-1} \quad (6.3)$$

$$\text{Calcularea covarianței erorii prezise} \quad P_t^- = FP_{t-1}^+ + F^T + Q \quad (6.4)$$

Actualizare (pasul 2):

$$\text{Estimarea reziduului de măsurare} \quad \tilde{y}_t = z_t - H\hat{x}_t^- \quad (6.5)$$

$$\text{Calcularea câștigului Kalman} \quad K_t = P_t^- H^T (R + HP_t^- H^T)^{-1} \quad (6.6)$$

$$\text{Actualizarea estimării stării} \quad \hat{x}_t^+ = \hat{x}_t^- + K_t \tilde{y}_t \quad (6.7)$$

$$\text{Actualizarea covarianței erorii} \quad P_t^+ = (I - K_t H) P_t^-, \quad (6.8)$$

unde operatorul „pălărie” denotă o estimare a unei variabile. Astfel, $\hat{x}$ este o estimare a x . Superscripturile „-” și „+” denotă estimările prezise (anterioare) și respectiv actualizate (posterioare).

Implementarea software utilizată pentru recuperarea datelor în această cercetare este pachetul „imputeTS” din R și extinde algoritmul descris mai sus (adică Ec. 6.1 până la 6.8) prin aplicarea netezirii Kalman la modelele de serii temporale structurale.

Algoritmul propus în scopul recuperării datelor în coloane cu toate valorile lipsă reprezintă un model liniar generalizat (GLM) disponibil pe platforma H2O [62].

Dependența dintre variabila de răspuns și vectorul de covariate este modelată ca o funcție liniară prin tehnica Gaussiană (în spatele GLM):

$$y = x^T \beta + \beta_0 + \epsilon, \quad (6.9)$$

unde β este vectorul de parametri, β_0 denotă intersecția cu originea, iar ϵ este o variabilă aleatorie gaussiană care reprezintă zgomotul din model, $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$.

Modelul este estimat prin maximizarea log-verosimilității peste vectorul de parametri pentru datele observate. Prin rezolvarea următoarei optimizări de verosimilitate cu regularizarea parametrilor, GLM utilizat în acest studiu se potrivește modelului:

$$\max_{\beta, \beta_0} (GLM \text{ Log} \cdot \text{likelihood} - \text{Regularization Penalty}). \quad (6.10)$$

Suma ponderată a normelor ℓ_1 (parametrul minim de contracție absolută) și ℓ_2 (regresia creștei) ale vectorului de coeficienți este penalizarea de regularizare și este exprimată după cum urmează:

$$\lambda P_\alpha(\beta) = \lambda \left(\alpha \|\beta\|_1 + \frac{1}{2} (1 - \alpha) \|\beta\|_2^2 \right), \quad (6.11)$$

unde α este parametrul rețelei elastice, $\alpha \in [0, 1]$ și λ este un parametru de reglare, și nu există nicio penalizare pentru intersecție cu originea.

Sarcina de optimizare privind observațiile poate fi descrisă după cum urmează:

$$\sum_{i=1}^N \log f(y_i; \beta, \beta_0) - \lambda \left(\alpha \|\beta\|_1 + \frac{1}{2} (1 - \alpha) \|\beta\|_2^2 \right). \quad (6.12)$$

Mașina de amplificare a gradientului (GBM), oferită de aceeași platformă H2O [62], a fost algoritmul cu cele mai bune performanțe în etapa finală de învățare automată (ML). R este limbajul de programare utilizat în această parte a studiului actual, iar mai multe pachete din același mediu sunt utilizate pentru o varietate de sarcini pe parcursul studiului. Reprezentarea grafică și interacțiunea cu platforma H2O ML se realizează în același limbaj și mediu.

Tabelul 6.2. Coeficienți de regresie liniară pentru parametrii de interes (pentru recuperarea datelor)

Parametru pentru recuperare	Intersecție	Coeficient (Parametru)		
FC	89.4392	3.2658 (PAD)	3.2980 (Resp)	-2.3973 (Vârstă)
O ₂ Sat	97.4894	-0.2305 (FC)	0.1840 (PAS)	-0.4954 (Resp)
Temp	37.2479	0.1233 (FC)	0.0720 (PAS)	-0.1001 (Vârstă)
PAS	123.6418	1.6593 (Temp)	11.7255 (PAD)	0.6840 (Resp)
PAD	61.4999	2.5176 (FC)	6.8117 (PAS)	-3.7355 (Vârstă)
Resp	20.3789	0.9001 (FC)	-1.0138 (O ₂ Sat)	0.3220 (Temp)

Notă: Aceștia sunt coeficienții pentru recuperarea valorii lipsă (FC - frecvența cardiacă; O₂Sat - saturația de O₂ în sânge; Temp - temperatura corpului; PAS și PAD - presiunea arterială sistolică și diastolică; Resp - frecvența respiratorie). Pe baza mai multor teste, acești parametri s-au dovedit a avea cea mai mare valoare predictivă pentru modelul final creat în studiu.

Ciclul de procesare a datelor despre sepsis din acest studiu include mai multe procese, cum ar fi recuperarea valorilor lipsă, și încearcă să ofere seturi de date adecvate pentru învățarea automată.

Algoritmii de învățare automată sunt utilizați în această cercetare la diferite etape, în două scopuri distincte: (a) pentru recuperarea valorilor lipsă (adică GLM-uri) și (b) pentru construirea modelului final de predicție a sepsisului (în această etapă, au fost experimentați mai mulți algoritmi, iar acest lucru este descris în secțiunile următoare). Următoarea este o descriere a principalilor pași de procesare, prezentați într-o diagramă asemănătoare Standardelor Consolidate de Raportare a Studiilor Clinice (CONSORT) (Figura 6.1). Aceasta arată dimensiunile rezultate ale seturilor de date după ce valorile lipsă sunt recuperate folosind trei metode și transmise algoritmilor de învățare automată.

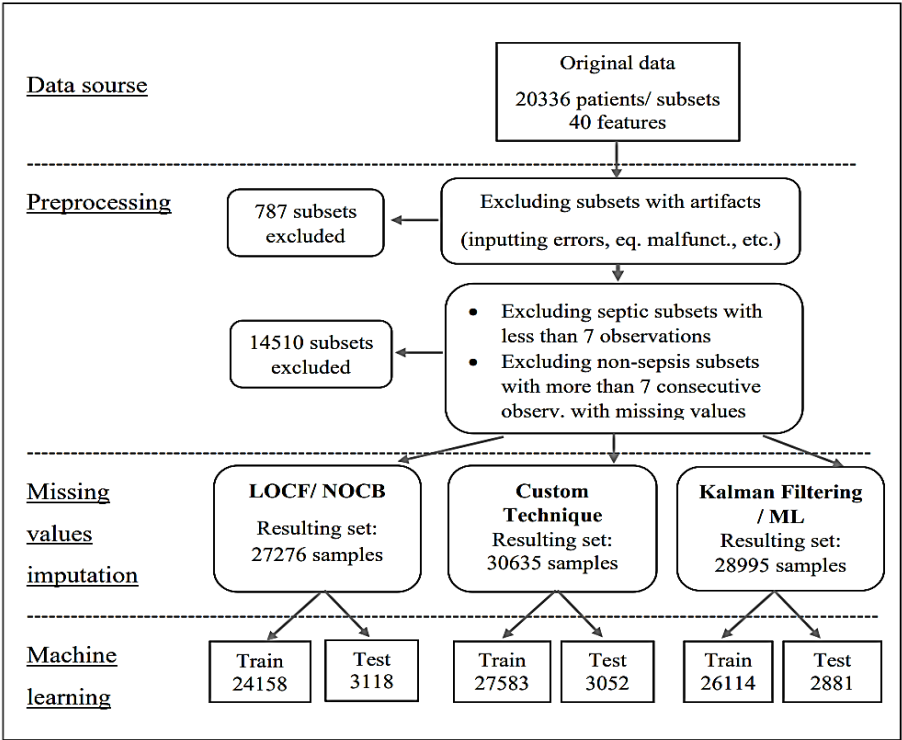


Figura 6.1. Fluxul de procesare a datelor în cercetarea actuală (diagramă asemănătoare CONSORT).

Concepte și instrumente de complexitate algoritmică în etapa de preprocesare

Un rol central în fluxul de procesare a datelor este atribuit estimării Complexității Algoritmice (Kolmogorov-Chaitin) (CKC) prin Metoda de Descompunere în Blocuri din domeniul Dinamicii Informației Algoritmice [55]. De o importanță primordială aici este definiția complexității algoritmice (Kolmogorov-Chaitin sau a dimensiunii programului) [55]:

$$K_T(s) = \min\{|p|, T(p) = s\}, \quad (6.13)$$

adică lungimea celui mai scurt program p care produce șirul s , rulând pe o mașină Turing universală T .

Dinamica Informației Algoritmice (AID) este un domeniu emergent al științei complexității bazat pe teoria informației algoritmice, care cuprinde literatura bazată pe conceptul de complexitate Kolmogorov-Chaitin (CKC) și concepte conexe, cum ar fi probabilitatea algoritmică, compresia, inferența optimă, distribuția universală, semimăsura lui Levin și altele [55].

AID caută soluții la întrebări fundamentale despre cauzalitate: de ce un anumit set de circumstanțe duce la un rezultat specific. În acest aspect, diferă de statistica tradițională. Ca știință aplicată, AID este un nou tip de calcul discret bazat pe programarea pe calculator și care vizează studierea cauzalității prin generarea de modele mecanistice pentru a ajuta la descoperirea primelor principii ale fenomenelor fizice, construind următoarea generație de învățare automată [55].

În setul de instrumente AID, există un instrument special pentru furnizarea de estimări fiabile pentru funcțiile necalculabile, și anume calculatorul online de complexitate algoritmică (OACC) [63], care oferă estimări ale complexității algoritmice și probabilității algoritmice pentru șiruri scurte și lungi și pentru tablouri bidimensionale mai bine decât orice alt instrument tradițional, niciunul dintre acestea neputând capta niciun conținut algoritmic dincolo de simple modele statistice. OACC utilizează metoda BDM (Metoda de Descompunere în Blocuri), care se bazează pe probabilitatea algoritmică definită de metoda teoremei de codare (CTM) [55, 63]:

$$BDM = \sum_{i=1}^n CTM(block_i) + \log_2(|block_i|). \quad (6.14)$$

OACC este disponibil ca versiune online [63], precum și ca pachete independente în R și alte câteva limbaje, inclusiv limbajul Wolfram, și este utilizat pentru calculele din cadrul lucrării actuale. În această etapă, fiecare fișier (subset) din date este un fișier „*.csv” care descrie fie variațiile tensiunii semnalului EEG pentru „n canale” pentru o durată de 10 minute (date EEG), fie valorile orare a 40 de parametri în cazul datelor de sepsis. Subsetul EEG este desfășurat și se generează o matrice cu coloane reprezentând „n canale/ electrozi” și rânduri care denotă observațiile variației semnalului EEG în timp pentru fiecare canal. Tabelele 6.3 și 6.4 prezintă principalii pași ai estimării CKC din EEG, rezultatele fiind reprezentate grafic ca serii temporale CKC (Figura 6.2) [64, 65]. Aceeași abordare a datelor de sepsis este ilustrată în tabelele 6.6 și 6.7.

Tabelul 6.3. Date EEG brute (ca matrice 16 x 16)

Ch1	Ch2	Ch2	Ch4	Ch5	Ch6	Ch7	Ch8-Ch15	Ch16
-38	-13	9	-15	7	6	24	...	25
-45	-5	-2	-12	2	-1	17	...	21
-46	-11	-3	-14	2	2	16	...	17
-36	-21	-5	-16	7	9	16	...	20
-22	-23	-3	-20	13	16	8	...	17
-14	-16	3	-30	19	18	0	...	2
...	...	...	...	...	...	...	...	...
7	16	35	-26	-5	1	5	...	-20

Tabelul 6.3 prezintă tensiunea semnalelor EEG de la 16 electrozi (Ch, ca coloane), iar rândurile sunt observații, iar Tabelul 6.4 este versiunea binarizată a acelorași date (după valoarea medie pe rând) în baza cărora este estimată complexitatea Kolmogorov-Chaitin estimată a datelor respective, iar Figura 6.2 prezintă graficul CKC pentru două clipuri EEG, calculat așa cum este descris mai sus.

Tabelul 6.4. Date binarizate (după valoarea medie prag pe rând)

Ch1	Ch2	Ch2	Ch4	Ch5	Ch6	Ch7	Ch8-Ch15	Ch16
0	0	1	0	0	0	1	...	1
0	0	0	0	0	0	1	...	1
0	0	0	0	0	0	1	...	1
0	0	0	0	0	1	1	...	1
0	0	0	0	1	1	0	...	1
0	0	0	0	1	1	0	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...
0	1	1	0	0	0	0	...	0

Complexitatea algoritmică Kolmogorov-Chaitin a matricei din Tabelul 6.4 este 373.5134 biti.

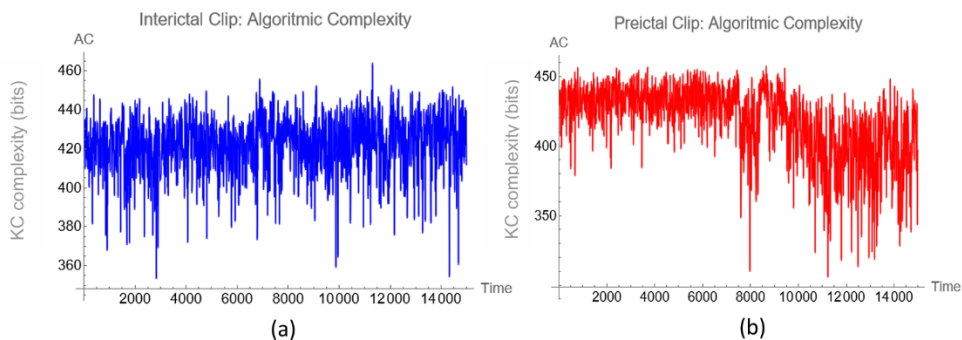


Figura 6.2. CKC agregat în timp: (a) pentru un clip EEG „interictal”/normal și (b) pentru un clip „preictal”/pre-epileptic.

Tabelul 6.5. Date originale despre sepsis (FC, PAS, PAD) ca matrice 3 x 3

FC	88	83	74.5
PAS	95.5	100.25	90.25
PAD	51	52	50.5

Tabelul 6.6. Date binarizate (folosind valoarea prag pe rând)

FC	1	1	0
PAS	1	1	0
PAD	0	1	0

Complexitatea algoritmică Kolmogorov-Chaitin a matricei din Tabelul 6.6 este egală cu 17.4911 biți.

Tabelele 6.5-6.6 exemplifică pașii pentru estimarea CKC pentru trei parametri (frecvența cardiacă - FC, presiunile sistolică și diastolică - PAS și PAD) din datele despre sepsis.

Tabelul 6.9. Formatul datelor despre sepsis utilizate pentru ML

AC1	AC2	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Etich
17.213	17.166	5	3.5	-0.1	12	4	0	6	-2	-0.05	-31.5	-7.5	3.5	0
18.980	17.232	0.5	0.5	-0.05	9	9.5	-3.5	-5	-1	-0.25	0	-13.5	4.5	0
15.942	17.019	8	0	-0.1	8	3	-1.17	-9	0	0	-8	-8	-1.16	0
15.601	16.162	3	0	-0.06	6.5	3	1.5	-1.67	-2	0.03	-4.7	-1.7	0	1
16.476	16.956	-4	-1	-0.7	-2	-2	0	-5.5	1	-0.2	-11	-21.5	-5.5	1

Notă: AC1 și AC2 prezintă CKC. V1 până la V12 reprezintă diferențele dintre cele șase valori ale parametrilor (FC, O2Sat, Temp, PAS, PAD și Resp) între trei ore consecutive. Etichetă: "0" - non-sepsis; "1" - sepsis.

Aplicarea metodelor de învățare a reprezentării topologice la datele de cercetare

Metodele tradiționale de învățare a reprezentării (și anume, încorporarea liniară locală (LLE), scalarea multidimensională (MDS), maparea izometrică (Isomap), încorporarea stocastică a vecinilor t-distribuită (t-SNE), încorporarea spectrală (SE) etc.) au fost aplicate datelor transformate din toate cele trei seturi de date din studiu. Figura 6.3 reprezintă un exemplu de aplicare a Aproximării și Proiecției Uniforme a Varietății (UMAP) la datele EEG epileptice.

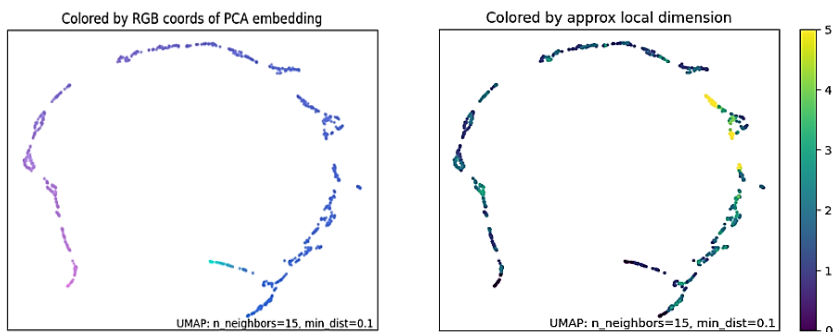


Figura 6.3. Grafice de diagnostic UMAP ale încorporării datelor EEG: colorare RGB (în stânga) și dimensiuni locale (în dreapta).

Deși rezultatele au contribuit la îmbunătățirea înțelegerii datelor, acestea au produs performanțe de clasificare relativ scăzute.

Încorporarea de cuvinte, ca formă de învățare a reprezentării pentru text, a oferit o cale suplimentară pentru experimentare. Datele EEG au fost convertite în text și introduse în mai mulți algoritmi/modele (de exemplu, TF-IDF, Word2vec, fastText, BERT, BiLSTM [66]), rezultând o performanță bună de clasificare. Acest lucru este descris în secțiunile următoare.

7. ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ PE DATE PREPROCESATE. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Etapele dezvoltării sistemelor de învățare automată. Tehnici și algoritmi implementați

Procesul de creare a unui model de învățare automată este, în general, standard. Figura 7.1 descrie componentele și etapele procesului.

Antrenare, testare, validare și analiză comparativă a sistemelor dezvoltate

Date despre epilepsie

Tabelele 7.1 și 7.2 prezintă două formate pentru datele EEG, transformate în text și transmise către o serie de algoritmi ML pentru sarcina de clasificare (adică, clip EEG preictal sau interictal). Cel mai performant model antrenat pe date textuale obținute prin transformarea cifrelor valorilor CKC, rotunjite la unități, în litere/cuvinte (de exemplu, 1-"a", 2-"b", 3-"c", etc.; 123-"abc", Tabelul 7.2) a fost Word2vec, iar parametrii acestui model sunt descriși în Tabelul 7.3. Principalele rezultate sunt prezentate în Figurile 7.2 și 7.3, cu un rezumat care include cele mai bune modele din fiecare clasă prezentat în Tabelul 7.4.

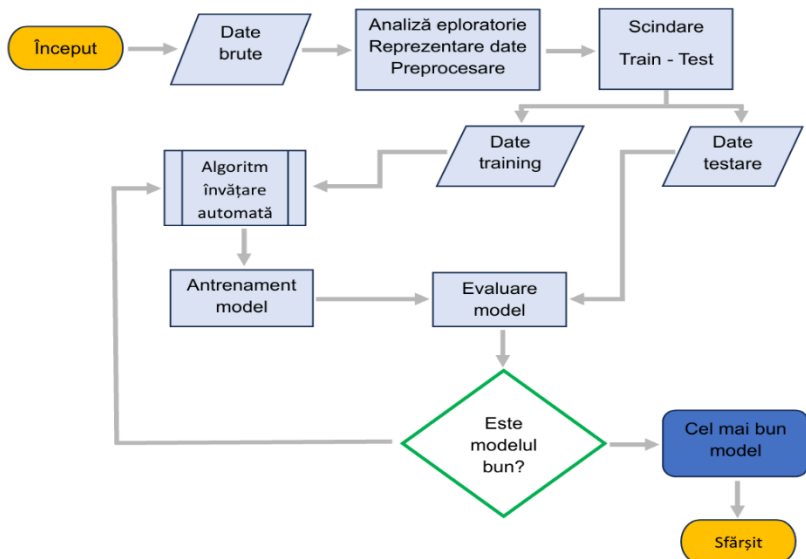


Figura 7.1. Principalele elemente și etape în crearea unui sistem de învățare automată.

Tabelul 7.1. Date pentru ML bazate pe abordarea TF-IDF

Cat	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	...	V1100
0	0.0	4.0	1.4	0.0	0.2	0.3	1.5	0.0	0.0	3.3	-2.7	...	0.0
0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	0.0
0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	0.0
1	0.0	5.3	0.6	-1.2	0.2	0.0	0.0	0.0	1.9	0.0	4.0	...	0.0
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	0.0

Tabelul 7.2. Date pentru ML bazate pe modele NLP

Cat	Text
1	chî dzi czd dcd dbz cbh cid caz dba dcd dgd dbc dce dzi dbd dae dbc dca dei ...
0	afc ahg aiz bii bbi ahi adz bai gh ee cea cez dde cii che cee bff bfb cfb ahi dzd ...
1	dai def ceb dde ciz cec dec dzc dfe ddh def dad dbh dbh dbd dee daf dea dda ...
0	dce chh cid dbc dbe dea dbf cha dfd deg dch dab dag chh dfa ddb dei dae dda ...
0	ddi dei ddb ceg ded ddh dag dbz dfe dbg dga dbg ddf ddg ddg dga dez def dde ...

Notă: În ambele tabele, 7.1 și 7.2: „0” - clip interictal, „1” - clip preictal

Tabelul 7.3. Parametri utilizați în antrenarea modelului Word2Vec

Parametru	Descriere	Valoare
Dimensiune	Număr de dimensiuni vectoriale	100
Fereastră	Număr cuvinte context	5
Lucrători	Număr de fire paralele	4
Număr minim	Număr minim de cuvinte	1
Model	Tip model	CBOW/Skip-Gram

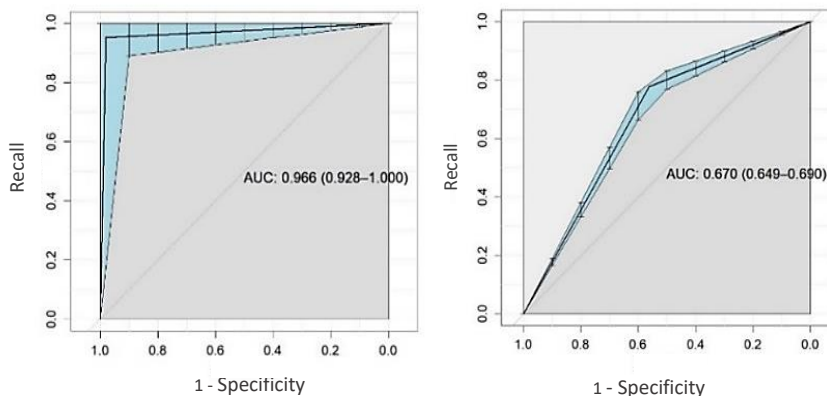


Figura 7.2. Performanța (după AUC) a două modele pe setul de testare C-2: în stânga – modelul Word2Vec/GBM; în dreapta – modelul BERT.

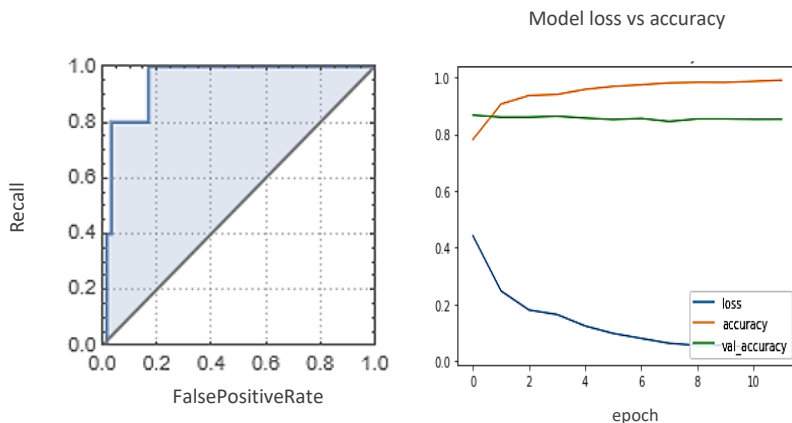


Figura 7.3. Performanța a două modele pe setul de testare C-2: în stânga – modelul TF-IDF/GBM; în dreapta – modelul BiLSTM.

Tabelul 7.4. Cele mai performante modele NLP antrenate pe date EEG din setul C-2.

Model	Performanța modelului pe setul-test
Word2Vec (CBOW)	AUC 0.968
Word2Vec (Skip-Gram)	AUC 0.966
BERT	AUC 0.670
BiLSTM	Accuracy 0.891
TF-IDF	Accuracy 0.922

Notă: CBOW – set continuu de cuvinte, AUC – aria de sub curba ROC

Modelul Word 2Vec antrenat pe un set de date combinat (adică, de la câinele 1 și câinele 2) și clasificatorul construit pe datele câinelui 1 au arătat o performanță și mai mare (după AUC): 1,00 pe setul de teste câinele 1 și 0,98 pe setul de teste câinele 2. Clasificatorul construit pe câinele 2 cu această abordare „combinată” pe setul de teste câinele 2 a avut o performanță similară cu cea din Tabelul 7.4, dar când a fost testat pe setul de teste câinele 1, a furnizat o AUC de numai 0,51.

Date despre sepsis

Rezultatele ML pe datele despre sepsis sunt prezentate în Figura 7.4 și Tabelul 7.5.

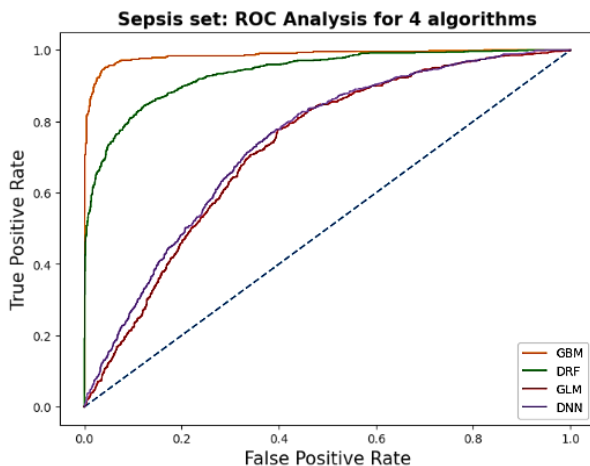


Figura 7.4. Curbe ROC ale patru algoritmi (DNN, GBM, GLM, DRF).

Din Figura 7.4, este evident că modelul cu cea mai bună performanță este GBM (Gradient Boosting Machine), urmat de DRF (Distributed Random Forest). În același timp, GLM (Generalized Linear Model) și DNN (Deep Neural Network) sunt aproape echivalente în acest sens. O imagine mai detaliată a performanței este prezentată în Tabelul 7.5 de mai jos.

Tabelul 7.5. Performanța celor 4 algoritmi/modele ML

Model\ Metrici	GBM		DRF		GLM		DNN	
	Cross- validare (sd)	Test (95% CI)	Cross- validare (sd)	Test (95% CI)	Cross- validare (sd)	Test (95% CI)	Cross- validare (sd)	Test (95% CI)
Aria de sub curba ROC (AUC)	0.974 (0.003)	0.953 (0.944 – 0.961)	0.920 (0.009)	0.827 (0.812 – 0.843)	0.707 (0.010)	0.684 (0.667– 0.700)	0.745 (0.048)	0.539 (0.530– 0.547)
Sensibilitate	0.892 (0.010)	0.942 (0.924 – 0.956)	0.753 (0.021)	0.685 (0.653 – 0.715)	0.820 (0.035)	0.831 (0.805– 0.855)	0.768 (0.064)	0.977 (0.964– 0.985)
Specificitate	0.971 (0.007)	0.964 (0.955 – 0.972)	0.917 (0.016)	0.970 (0.961 – 0.977)	0.528 (0.041)	0.537 (0.515– 0.559)	0.619 (0.114)	0.101 0.088 – 0.115)
Acuratețe	0.946 (0.004)	0.957 (0.949 – 0.964)	0.869 (0.009)	0.882 (0.869 – 0.893)	0.620 (0.019)	0.628 (0.610– 0.646)	0.666 (0.059)	0.372 (0.354– 0.390)
Precizie (PPV)	0.934 (0.015)	0.921 (0.902 – 0.938)	0.809 (0.029)	0.911 (0.886 – 0.931)	0.443 (0.013)	0.446 (0.422– 0.470)	0.489 (0.062)	0.328 (0.310– 0.346)

Notă: Performanța este prezentată atât pentru validarea încrucișată, cât și pentru setul de testare (validare internă). sd – deviere standard, CI – interval de încredere.

O comparație între cele mai performante modele dezvoltate în studiul actual și sistemele cu performanțe ridicate descrise în literatura de specialitate este prezentată în tabelele 7.6 (date EEG) și 7.7 (date sepsis).

Tabelul 7.6. Performanța comparativă a modelelor dezvoltate pe același set de date EEG

Referințe/ Metrici	2014 Kaggle Competition (primele 10 rezultate)	Usman S. et al. (2021)	Ibrahim A.K. et al. (2023)	Modele din studiu (bazate pe CBOW Word2vec) (95% CI)
ROC AUC	0.78 – 0.82	-	-	0.94 – C-1 0.97 – dog 2
Sensibilitate	-	0.94	0.81 ± 0.02 (C-1) 1.00 (C-2)	1.00 (0.86 - 1.00) - C-1 0.98 (0.87-1.00) – C-2
Specificitate	-	0.96	-	0.91 (0.79 - 0.98) – C-1 0.96 (0.86-1.00) – C-2
Acuratețe	-	-	-	0.94 (0.86 - 0.98) – C-1 0.97 (0.91-0.99) – C-2
Rata fals pozitivă	-	-	0.08 ± 0.02 (C-1) 0.04 ± 0.03 (C-2)	0.082 – C-1 0.038 – C-2
Raport de probabilitate pozitiv	-	-	-	11.25 (4.41-28.67) – C-1 24.4 (6.27-94.97) – C-2

Tabelul 7.6. Continuare

Referințe/ Metrici	2014 Kaggle Competition (primele 10 rezultate)	Usman S. et al. (2021)	Ibrahim A.K. et al. (2023)	Modele din studiu (bazate pe CBOW Word2vec) (95% Î)
Raport de probabilitate negativ	-	-	-	0.00 – C-1 0.02 (0.00-0.17) – C-2
Valoare predictivă pozitivă	-	-	-	0.86 (0.67-0.96) – C-1 0.95 (0.84-0.99) – C-2
Valoare predictivă negativă	-	-	-	1.0 (0.91-1.00) – C-1 0.98 (0.89-1.00) – C-2

Nota: C-1 si C-2 - seturile de date parvenite de la câinii 1 și 2. CI - interval de încredere.

Tabelul 7.7. Metrici comparative ale mai multor sisteme de predicție a sepsisului

Metrics	2019 Challenge (primele 5 rezultate)	Ghidul sepsis 2021 (95% CI)	Sistemul creat (95% CI)
AUC	0.83-0.87	0.89 (0.86 - 0.92)	0.95 (0.94 - 0.96)
Acuratețe	0.79-0.90	-	0.96 (0.95 - 0.96)
Sensibilitate	0.65*	0.81 (0.80 - 0.81)	0.94 (0.92 - 0.96)
Specificitate	0,88*	0.72 (0.72 - 0.72)	0.96 (0.96 - 0.97)

* Performanța modelului câștigător. CI - interval de încredere.

Așa cum se arată în tabelele de mai sus, sistemele create, în cazul datelor EEG/epilepsie, au performanțe comparabile sau mai bune decât cele raportate în literatura de specialitate [67, 68]. În cazul sepsisului, sistemul creat prezintă performanțe mai mari față de o sursă „credibilă” de comparație, și anume „Ghidul internațional pentru gestionarea sepsisului și șocului septic” din noiembrie 2021 [69], unde rolul potențial al învățării automate, care „poate îmbunătăți performanța instrumentelor de screening”, este menționat oficial pentru prima dată.

Cu toate acestea, este logic să se evite predicțiile excesiv de optimiste până când sistemele nu vor fi utilizate pe scară largă în contexte clinice, ținând cont de orice provocări tehnice care ar putea fi acum neprevăzute.

Aplicații software bazate pe modelele dezvoltate în studiul actual

Cele mai performante modele au fost integrate în cinci aplicații software. Interfețele grafice cu utilizatorul (GUI) pentru două dintre acestea sunt prezentate în continuare:

Algorithmic Complexity (by BDM & NLP/Word2Vec model) EEG Analyser

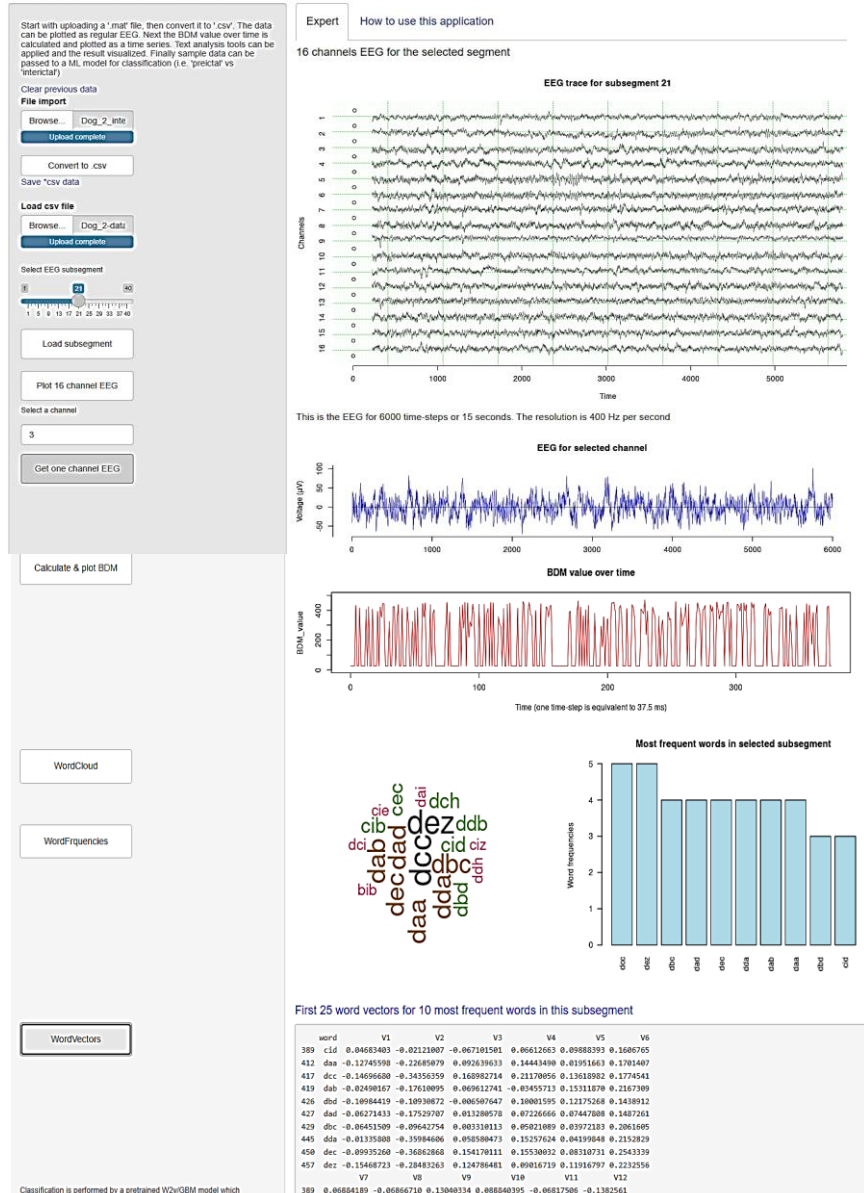


Figura 7.5. GUI a aplicației pentru analiza EEG bazată pe complexitatea Kolmogorov-Chaitin și modelul NLP/Word2vec.

Utilizarea acestei aplicații începe cu încărcarea unui fișier „.mat” cu semnale EEG, care poate fi convertit în „.csv”, pe care se pot aplica mai multe instrumente: reprezentarea

grafică a EEG pe 16 canale pentru un subsegment, extragerea unui canal de interes, estimarea CKC, afişarea graficelor WordCloud şi cu bare pentru cele mai frecvente cuvinte, afişarea primilor 25 de vectori pentru aceste cuvinte etc. (Figura 7.5).

ISAAC Sepsis Expert - 2.1.2

New data input

Case/Patient ID

patient 001

Patient diagnosis

Gangrene

Parameters value for last 3 hours

1 hour ago

Heart Rate

69

SaO2

100

Tempature

36.6

Systolic BP

98

Diastolic BP

81

Respir. Rate

17

2 hours ago

Heart Rate

62

SaO2

100

Tempature

36.6

Systolic BP

92

Diastolic BP

47

Respir. Rate

15

3 hours ago

Heart Rate

71

SaO2

97

Tempature

37.7

Systolic BP

105

Diastolic BP

54

Respir. Rate

13

Display data

Powered by ISAAC-MED:



Expert

How to use this application

patient 001 : Gangrene

Entered data:

	Timing	HR	O2Sat	Temp	SBP	DBP	Resp
1	-1 hour	69	100	36.6	98	81	17
2	-2 hours	62	100	36.6	92	47	15
3	-3 hours	71	97	37.7	105	54	13

Verify and submit data

Sepsis Risk Evaluation

Get evaluation results

Low Sepsis Risk

Figura 7.6. Interfața grafică a aplicației pentru predicția timpurie a sepsisului (ISAAC-Sepsis-Expert-2.1.2): introducerea datelor pacientului și obținerea rezultatului predicției.

46

Aplicația solicită introducerea valorilor a 6 parametri (FC, saturație O₂, temperatură, PAS, PAD și frecvență respiratorie) timp de trei ore consecutive, iar pe baza acestor informații, poate prezice riscul de sepsis cu un orizont de 4 ore, care este afișat (risc scăzut sau ridicat).

Cinci aplicații, inclusiv cele descrise mai sus, sunt disponibile online:

https://viapascorta.shinyapps.io/ISAAC_EEG_NLP_2_1/

https://viapascorta.shinyapps.io/ISAAC_EEG_1_2_2/

https://viapascorta.shinyapps.io/ISAAC_sepsis_demo/

https://viapascorta.shinyapps.io/Sepsis_ISAAC_new_2_1/

https://github.com/viapascorta-tech/Palmyra_med_sepsis_app

8. MODELE DE LIMBAJ MARI ȘI SISTEME MULTI-AGENT ÎN TERAPIA INTENSIVĂ: ÎMBUNĂTĂȚIREA MANAGEMENTULUI SEPSISULUI

Fundamentele Modelelor de Limbaj Mari, Generarea Augmentată prin Recuperare și Sistemele Multi-Agent în Terapia Intensivă

Integrarea inteligenței artificiale (IA) în unitățile de terapie intensivă (UTI) a revoluționat procesul decizional clinic, în special în sepsis, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizată printr-un răspuns disreglat al gazdei la infecție, care duce la disfuncții organice. Modelele de limbaj mari (LLM), cum ar fi GPT-4, Gemini și Palmyra Med, utilizează arhitecturi bazate pe transformatoare pentru a procesa date secvențiale, permițând înțelegerea, generarea și raționamentul limbajului natural. Aceste modele excelează în sintetizarea informațiilor medicale complexe din dosarele electronice medicale (DME), semnele vitale și notele narative, ceea ce este esențial pentru decizii rapide, bazate pe dovezi, în UTI.

Modelul transformatorului utilizează mecanisme de autoatenție [70], calculând scorurile astfel:

$$Attention(Q, K, V) = softmax \left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}} \right) V, \quad (8.1)$$

unde Q, K , și V sunt matricele de interogare, cheie și valoare, iar d_k este dimensiunea cheiei. Aceasta surprinde dependențele pe termen lung din text, esențiale pentru datele din unitățile de terapie intensivă, cum ar fi baza de date MIMIC-IV [71].

Modulele de monitorizare a datelor (în baza LLM) ajustate fin își actualizează stările ascunse $h_t = \tanh(W_h[h_{t-1}; x_t] + b_h)$, integrând atenția asupra secvențelor temporale ale modelului pentru sarcini precum diagnosticul diferențial, unde sepsisul se suprapune cu afecțiuni precum sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA).

Cu toate acestea, LLM-urile se confruntă cu provocări, inclusiv halucinații - generând informații plauzibile, dar incorecte - și acces limitat la cunoștințe actualizate sau proprietare, critice în unitățile de terapie intensivă, unde ghidurile precum Campania de supraviețuire a sepsisului evoluează rapid. Generarea augmentată de recuperare (GAR) abordează acest lucru prin recuperarea dinamică a datelor externe, încorporarea interogărilor și documentelor într-un spațiu vectorial partajat folosind modele precum BERT [72]. Similitudinea cosinusului, $\cos(\theta) = \frac{q \cdot d}{\|q\| \cdot \|d\|}$, preia fragmente relevante,

îmbunătățind acuratețea factuală pentru sarcinile de sepsis, cum ar fi recomandările de antibiotice bazate pe modele locale de rezistență [73]. GAR reduce povara parametrică asupra LLM-urilor prin descărcarea stocării cunoștințelor către baze de date externe, sporind fiabilitatea în medii cu mize mari.

Sistemele multi-agent (MA) extind capacitățile LLM prin descompunerea sarcinilor complexe în agenți colaboratori, fiecare gestionând subsarcini precum diagnostice sau recomandări de terapie. Modelate ca procese decizionale Markov (MDP), agenții urmează politici pentru a optimiza recompense comune. În unitățile de terapie intensivă, sistemele MA imită echipe multidisciplinare, cu agenți pentru diagnostic, terapie și conformitate cu ghidurile, aliniindu-se cu cadrele de învățare prin consolidare actor-critic. Cu toate acestea, eșecurile, așa cum sunt clasificate de Taxonomia Eșecurilor Sistemelor Multi-Agent (MAST) a lui Cemri și colab. [74], includ probleme de specificare (de exemplu, solicitări ambigue, FM-1.1), nealiniere inter-agenți (de exemplu, deraierea sarcinii, FM-2.3) și eșecuri de verificare (de exemplu, încetarea prematură, FM-3.1). În sepsis, acestea ar putea duce la întârzierea administrării antibioticelor, creșterea mortalității sau nerespectarea protocoalelor, cum ar fi pachetul de o oră [69].

Computațional, sistemele MA sunt formalizate ca MDP-uri descentralizate parțial observabile (Dec-POMDP), unde politicile comune maximizează recompensele așteptate:

$$V(\pi) = E \left[\sum_{t=0}^{\infty} \gamma^t r_t | \pi \right], \quad (8.2)$$

unde E este speranța matematică a recompensei, γ reprezintă un factor de actualizare și r_t este recompensa primită la pasul de timp t , și unde politica fiecărui agent $\pi(s)$ selectează acțiuni într-o anumită stare s , optimizând o funcție de recompensă partajată. În sepsis, recompensele ar putea penaliza întârzierile în resuscitarea fluidelor sau inițierea vasopresoarelor, informate de scorurile SOFA.

Modelele de limbaj mari specializate, cum ar fi Palmyra Med, procesează prompturi augmentate de GAR folosind baze de date vectoriale precum ChromaDB, reducând astfel halucinațiile. Unitățile de terapie intensivă generează date vaste de la monitoare și laboratoare, copleșind medicii. Pentru a ajuta în acest sens, GAR integrează ghiduri, în timp ce sistemele MA distribuie sarcinile.

Printre provocări se numără confidențialitatea datelor în cadrul HIPAA [75], abordată prin învățarea federată, și prejudecățile care exacerbează disparitățile în rezultate [76].

Sistemele MA pot simula fluxurile de lucru din unitățile de terapie intensivă, cu agenți pentru alertare, raționament și verificare. Integrările viitoare ar putea combina LLM-urile cu IA simbolică, impunând constrângeri logice pentru a permite o gestionare precisă a sepsisului și a aborda ratele ridicate de mortalitate (20-30% [77]).

Generare augmentată prin recuperare pentru sarcini specifice domeniului

Această secțiune validează GAR printr-un studiu de caz non-medical, oferind un model pentru aplicații ATI, cum ar fi gestionarea sepsisului.

Studiu de caz: Implementarea generării augmentate prin recuperare (GAR) pentru răspunsuri specifice domeniului [78]

LLM-urile excelează la sarcini generale, dar se luptă cu cunoștințele specifice domeniului, în special în domenii precum filosofia managementului, care necesită referințe textuale precise. Acest proiect pilot din 2024 a dezvoltat un sistem GAR pentru o carte cu 50 de întrebări de autoevaluare, traduse din rusă în engleză, folosind instrumente open-source: LangChain [9], ChromaDB [80], LlamaIndex [81], GPT-3.5 Turbo [82], UMAP și evaluarea Triad. Studiul a testat capacitatea GAR de a face legătura între LLM și cunoștințe specializate.

LLM-urile riscă halucinații în cazul interogărilor care necesită texte specifice (de exemplu, temperaologie). Ipoteze testate:

- Pot instrumentele open source să construiască un sistem GAR eficient?
- Cât de precise sunt răspunsurile?

Provocările au inclus

- gestionarea textului filosofic abstract,
- asigurarea încorporărilor semantice,
- evaluarea relevanței și
- echilibrarea eficienței.

Sistemul GAR a segmentat textul (256 de caractere), l-a încorporat (de exemplu, all-MiniLM-L6-v2) și l-a stocat în baze de date vectoriale (Figura 8.1). Variantele au inclus Sentence Window (LlamaIndex), ChromaDB (similaritate cosinus) și Auto-Merging (structură arborescentă). Interogările au recuperat top-k chunk-uri pentru solicitările GPT-3.5 (Figura 8.2). UMAP a vizualizat încorporările, confirmând apropierea semantică (Figura 8.3). Triad a evaluat relevanța contextului, fundamentarea și relevanța răspunsului. Performanța aplicației în diferite variante este prezentată în Tabelul 8.1.

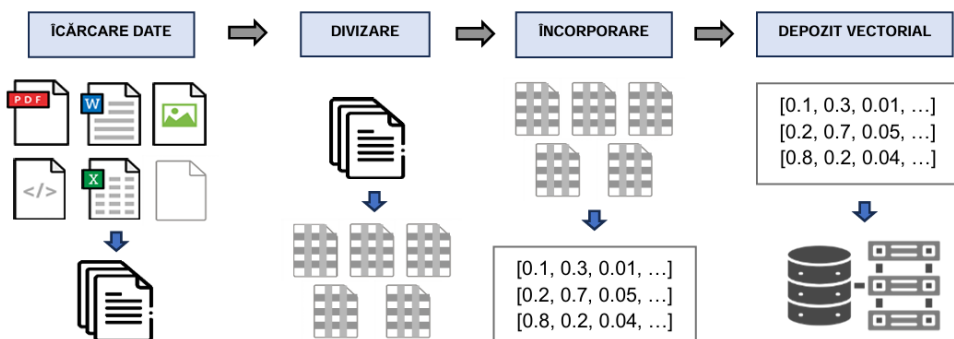


Figura 8.1. Stabilirea depozitului vectorial.

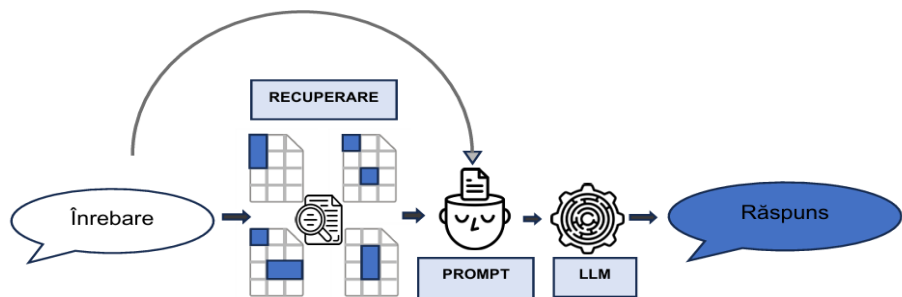
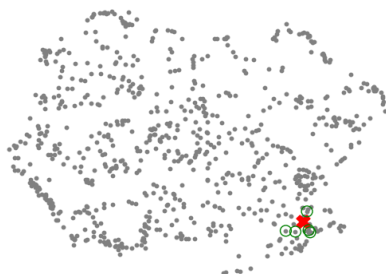


Figura 8.2. Fluxul de date în timpul generării răspunsului.

What is Temperology from the point of view of systems approach?



(b) Are there any contradictions between Temperology and Systems theory?

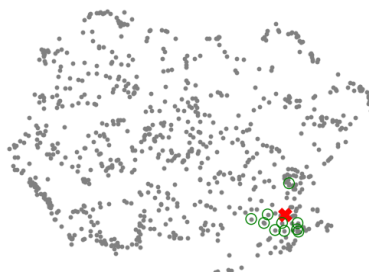


Figura 8.3. Două întrebări sau interogări: proximitatea (indicând similaritatea) interogării (cruce roșie) și datele obținute (cercuri verzi).

Tabelul 8.1. Performanța aplicației în diferite variante

Aplicație	Relevanță răspuns	Relevanță context	Fundamentare	Latență (secunde)	Cost (\$SUA)
GAR bazat pe Sentence Window Retrieval	0.804	0.760	0.107	6.10	0.003
GAR bazat pe ChromaDB	0.897	0.865	0.240	3.10	0.002
GAR bazat pe abordarea Auto-merging (îmbinări automate)	0.846	0.529	0.621	37.84	0.006

Variantele GAR au depășit LLM-urile neaugmentate, răspunzând corect la interogări precum „elemente ale structurii temperologice a personalității” (trei elemente). Experții au evaluat rezultatele ca fiind „acceptabile”.

Similitudinea cosinusului cu ChromaDB a avut performanțe bune în cazul textelor filosofice. Fundamentalitatea scăzută sugerează abordări hibride. Limitări: Set de date mic, nuanțe de traducere. Puncte forte: Fezabilitate open-source, vizualizare UMAP. Implicații: GAR se extinde la gestionarea sepsisului în ATI, ghiduri de fundamentare pentru reducerea erorilor.

Generare augmentată prin recuperare în medicină și terapie intensivă

GAR integrează recuperarea cu generarea LLM, încorporarea textului în vectori și recuperarea prin similaritate cosinus. Variantele includ Naive, Advanced (cu optimizări precum ferestre glisante) și Modular GAR. În unitățile de terapie intensivă, GAR poate prelua date din dosare electronice de sănătate (DSE) și PubMed pentru sepsis, abordând eterogenitatea și confidențialitatea datelor prin abordări federative. Reduce erorile în contexte cu miză mare, ancorând dozarea antibioticelor în protocoale [3] și personalizând terapia pe baza istoricului pacienților. Printre provocări se numără latența, recuperarea incompletă și erorile de identificare a sursei. Aplicațiile includ interogarea MIMIC-IV [2] pentru ghiduri, încorporarea semnelor vitale pentru predicție și utilizarea recuperării hibride pentru a îmbunătăți precizia. Direcțiile viitoare includ GAR adaptiv, ajustarea pragurilor de recuperare și GAR multimodal pentru imagini (de exemplu, radiografiile toracice în pneumonie-sepsis).

Sisteme multi-agent bazate pe inteligență artificială pentru gestionarea sepsisului în terapia intensivă

Sepsisul, cu o mortalitate de 20-30%, necesită intervenții rapide, deoarece întârzierile cresc mortalitatea cu 7-9% pe oră [3]. Modelele de limbaj mari cu GAR atenuează halucinațiile; sistemele MA distribuie sarcinile prin intermediul unor cadre precum CrewAI, simulând echipele de terapie intensivă. Două studii de caz evaluează MA-GAR în sepsis.

Studiu de caz: Sistem multi-agent pentru gestionarea inițială a sepsisului în pneumonie – o dovadă de concept [83]

Sepsisul în pneumonia dobândită în comunitate poate necesita recomandări rapide fără rezultate ale culturii (caz MIMIC-IV ID 10420760: femeie în vârstă de 86 de ani, hipotensiune arterială, leucocite $41.100/\text{mm}^3$).

Un sistem cu trei agenți (Palmyra-Med 70B, CrewAI) a inclus agenți pentru gestionarea sepsisului, recomandarea antibioticelor și respectarea ghidurilor. GAR a utilizat ChromaDB pentru a revizui literatura/ghidurile privind sepsisul (Figurile 8.4 și 8.5). Vinietă de intrare (Tabelul 8.2): Diagnostic: Sepsis cauzat de pneumonie; Date demografice: Femeie, 86; Signale vitale: FC 76, TA 103/49, etc.; Istoric: BPOC, diabet.

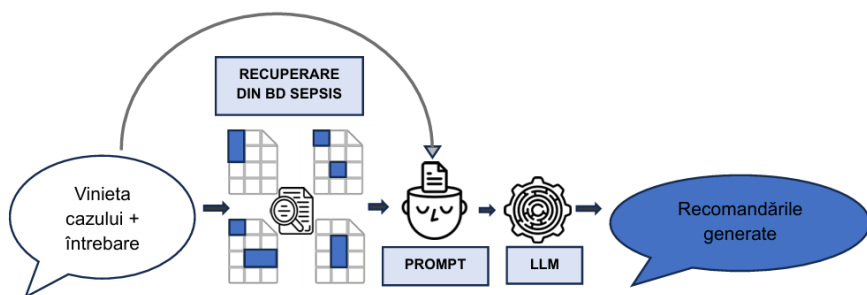


Figura 8.4. Modulul de generare augmentată prin recuperare în sistemul MA pentru sepsis.

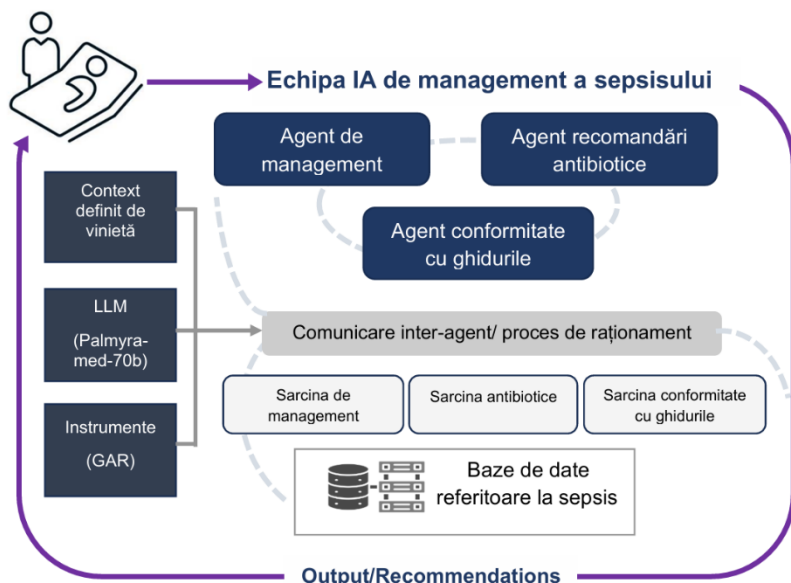


Figura 8.5. Arhitectura și fluxul de date ale sistemului multi-agent creat.

Tabelul 8.2. Vinieta clinică a unui caz de sepsis

Secțiunea vinietei	Descriere
Diagnostic	Sepsis cauzat de pneumonie
Demografie	Femeie, 86 de ani
VSemne vitale:	FC 76 respirații pe minut, TA 103/49 mmHg, FR 22 rpm, saturație O2 în sânge 90%, temperatură 37,2°C
Constatări de laborator:	Leucocite 41.100/mm ³ (41,1 x 10 ⁹ celule/L), glicemie 225 mg/dL (12,5 mmol/L), uree 13 mg/dL (0,72 mmol/L)

Tabelul 8.2 (continuare)

Secțiunea vinietei	Descriere
Antecedente medicale:	Boală pulmonară obstructivă cronică, fibrilație atrială, diabet zaharat de tip 2 fără complicații, hipotiroidism
Comentarii speciale:	Cinfecție pulmonară dobândită în comunitate

Recomandări: antibiotice cu spectru larg, resuscitare fluidă; beta-lactamică/macrolidă; alinierea ghidurilor cu ajustări (Figurile 8.6). Evaluarea TruLens: Relevanța răspunsului 0,87, fundamentarea variabilă (Figura 8.7). Experții au evaluat rezultatele ca fiind „acceptabile” ($\kappa = 0,622$).

Literature-based sepsis management recommendations
Early administration of antibiotics is crucial in sepsis management, especially in patients with suspected infections and systemic inflammatory response syndrome criteria. In the case of sepsis due to pneumonia in an 86-year-old female with multiple comorbidities, including COPD and diabetes, prompt antibiotic therapy is essential. Considering the patient's condition, a broad-spectrum antibiotic covering typical pathogens in pneumonia should be initiated promptly. Close monitoring for clinical response and adjusting therapy based on culture results is recommended. Additionally, supportive care to stabilize vital signs and manage comorbidities is vital in improving outcomes for this patient. Regular reassessment and collaboration with a multidisciplinary team are key in providing comprehensive care for this complex case.
Antibiotic recommendations
Tailoring empiric therapy for pulmonary infections, particularly Community-Acquired Pneumonia (CAP), should involve considering local microbial resistance patterns and individual patient factors. For CAP, initial empiric therapy may include a combination of a beta-lactam antibiotic like ceftriaxone or cefotaxime with a macrolide such as azithromycin. Alternatively, monotherapy with a respiratory fluoroquinolone like levofloxacin can be considered, especially for patients with beta-lactam allergies. In cases where there is a risk of MRSA or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , adding vancomycin or linezolid for MRSA and piperacillin-tazobactam, cefepime, or meropenem for <i>Pseudomonas</i> coverage may be necessary. It is crucial to adjust therapy based on local antimicrobial resistance data to ensure effective treatment.
Compliance with sepsis and septic shock management guidelines (2021)
Prompt initiation of broad-spectrum antibiotics in sepsis is crucial, but de-escalation based on clinical improvement and culture results is recommended to prevent unnecessary therapy. Tailoring empiric therapy for pneumonia should consider local resistance patterns and patient factors to ensure effective treatment. To achieve compliance, consider the following suggestions: To enhance compliance with recommendations, ensure prompt initiation of broad-spectrum antibiotics for suspected pneumonia in the elderly patient with comorbidities. Tailor therapy based on local resistance patterns, consider beta-lactam/macrolide combination or fluoroquinolone for Community-Acquired Pneumonia. Adjust treatment according to culture results and collaborate with a multidisciplinary team for comprehensive care.

Figura 8.6. Recomandări generate de sistemul MA.

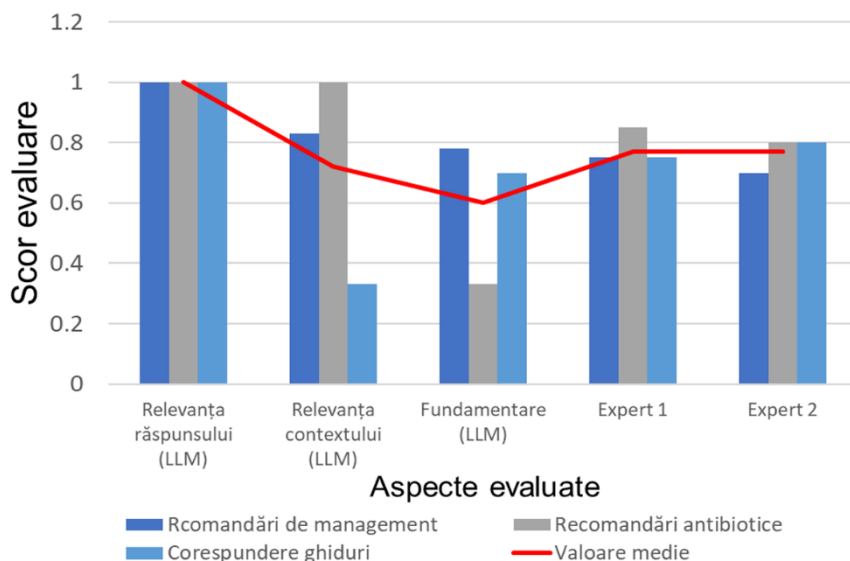


Figura 8.7. Rezultatele evaluării

Sistemul a demonstrat utilitate în sepsisul incipient, stabilind rezultatele pentru a minimiza halucinațiile. Este necesară o rafinare rapidă din cauza acordului scăzut dintre LLM și expert. Limitări: Caz unic, dependență de vinietă. Viitor: Validare mai amplă, integrare în timp real.

Studiu de caz: Extinderea sistemelor multi-agenți pentru gestionarea sepsisului în cazuri multiple – abordarea halucinațiilor și scalabilității [84, 85]

Acest studiu a extins MA-GAR la 10 cazuri diverse de sepsis (8 din MIMIC-IV și două din literatura de specialitate), inclusiv pneumonia, fasciită necrozantă și sepsis genitourinar, concentrându-se pe scalabilitate și atenuarea halucinațiilor.

A fost utilizată aceeași arhitectură cu trei agenți, cu GAR pe ChromaDB (Figurile 8.4, 8.5).

Recomandările au fost aliniate cu ghidurile (de exemplu, Cazul 1: Fasciită necrozantă - vancomicină/piperacilină-tazobactam, intervenție chirurgicală; Cazul 2: PC - beta-lactamă/macrolidă; Cazul 3: Genitourinar - ceftriaxonă). Exemple de intrări/ieșiri: Vinietele au detaliat semnele vitale/istoric; rezultatele au inclus gestionare personalizată, antibiotice și sugestii de conformitate. TruLens pentru 8 cazuri: Împământare 0-1,0, relevanța răspunsului în mare parte 1,0, relevanța contextului 0,17-1,0; latențe 1,6-8s, costuri 0,0018-0,0042 USD (Tabelul 8.3). Au fost observate discrepanțe LLM-umane (Figura 8.8). Au apărut halucinații (de exemplu, „stare mentală alterată” nejustificată, Figura 8.9).

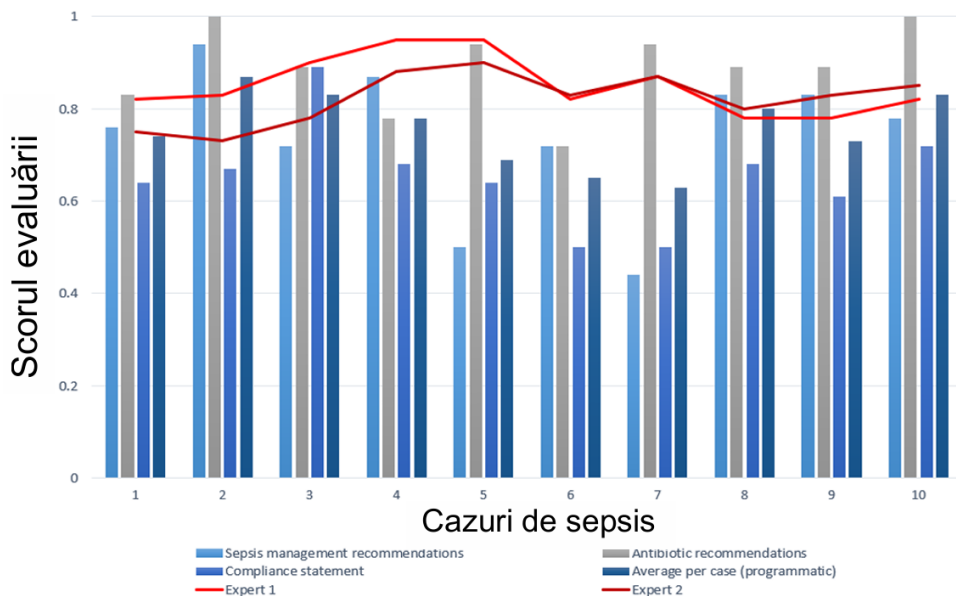


Figura 8.8. Rezultatele evaluării cu evaluatori umani și o metodă programatică.

Tabelul 8.3. Rezultatele evaluării (prin TruLens utilizând GPT 3.5 Turbo LLM) pentru opt cazuri de sepsis din setul de date MIMIC IV

Aspect	ID caz	Funden-tare	Rele- vanță ras- puns	Rele- vanță con- text	Scor me- diu	Laten- ță (sec.)	To- kene	Cost (\$ US)
Manage- mentul sepsisului	10015860	0.67	1.0	0.5	0.72	6.1710	2250	0.0035
	10020786	0.83	0.67	0.83	0.87	2.9235	1523	0.0023
	10003400	0.17	1.0	0.33	0.5	3.2468	2111	0.0032
	10007818	0.33	1.0	0.83	0.72	2.3929	2013	0.0031
	10019003	0.0	1.0	0.33	0.44	2.9718	1842	0.0028
	10037861	1.0	1.0	0.5	0.83	2.3054	2100	0.0032
	10039708	1.0	1.0	0.5	0.83	3.2108	2099	0.0032
	10035631	0.67	1.0	0.67	0.78	3.1925	2277	0.0035
Recoman- dare antibiotice	10015860	1.0	1.0	0.67	0.89	3.0643	1196	0.0018
	10020786	1.0	1.0	1.0	0.78	1.7908	1352	0.0020
	10003400	1.0	1.0	0.83	0.94	2.2315	1177	0.0018
	10007818	0.67	1.0	0.5	0.72	1.6274	1180	0.0018
	10019003	1.0	1.0	0.83	0.94	3.7456	1461	0.0023
	10037861	0.67	1.0	1.0	0.89	1.6986	1351	0.0021
	10039708	0.67	1.0	1.0	0.89	2.4183	1351	0.0021
	10035631	1.0	1.0	1.0	1.0	4.7168	1337	0.0020

Tabelul 8.3. Continuare

Aspect	ID caz	Fun- danen- tare	Rele- vanță ras- puns	Rele- vanță con- text	Scor me- diu	Laten- ță (sec.)	To- kene	Cost (\$ US)
Complian- ța cu ghidurile	10015860	0.67	1.0	1.0	0.89	3.2020	2085	0.0032
	10020786	0.30	1.0	0.67	0.68	4.842	2564	0.0040
	10003400	0.42	1.0	0.5	0.64	8.0827	2363	0.0037
	10007818	0.33	1.0	0.17	0.5	3.0649	2501	0.0038
	10019003	0.0	1.0	0.5	0.5	3.6458	2410	0.0037
	10037861	0.71	1.0	0.33	0.68	3.1804	2584	0.0040
	10039708	0.33	1.0	0.5	0.61	4.1364	2683	0.0042
	10035631	0.33	1.0	0.83	0.72	3.5101	1757	0.0028

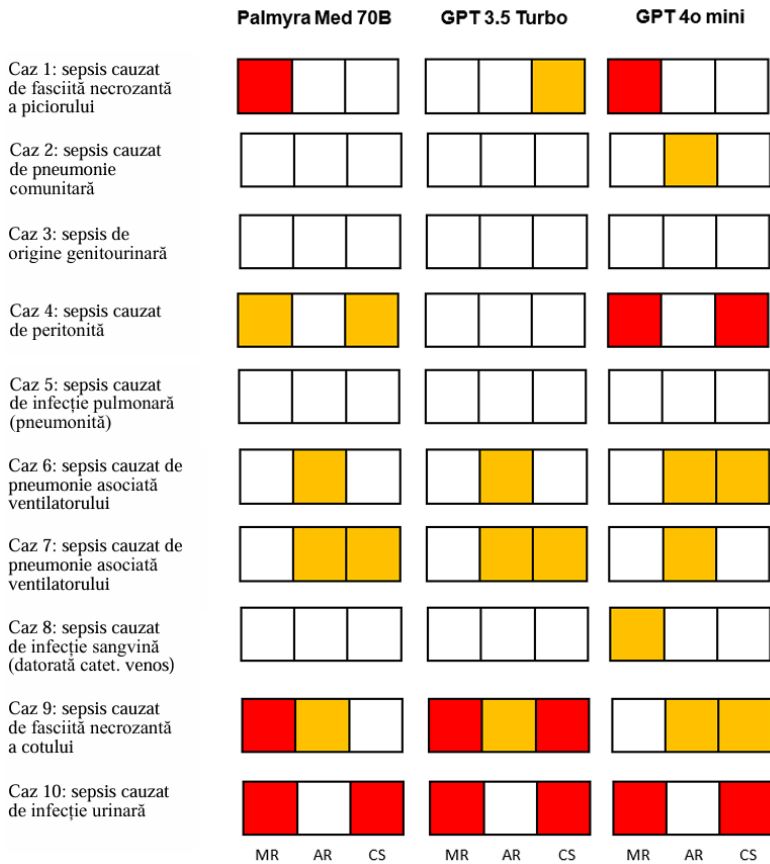


Figura 8.9. O prezentare generală a problemelor legate de rezultatele a trei LLM-uri, oferind în același timp recomandări pentru tratamentul sepsisului (două cazuri din literatura de specialitate și opt din MIMIC IV).

Rândurile reprezintă cazuri de sepsis, în timp ce rezultatele a trei LLM-uri (Palmyra Med 70B, GPT 3.5 Turbo și GPT 4o small) sunt afișate în coloane. MR reprezintă recomandări de gestionare, AR - recomandări privind antibioticele, iar CS respectarea Ghidurilor din 2021. Portocaliul indică prea multe informații (cum ar fi cele care nu sunt necesare pentru gestionarea cazurilor), în timp ce roșu sugerează halucinații.

Extensia a îmbunătățit scalabilitatea și a redus halucinațiile prin GAR, dar supravegherea umană este critică. Limitări: Eșantion mic, bazat pe viniete. Viitor: Studii mai mari, integrare multimodală. MA-GAR sporește precizia în gestionarea sepsisului în ATI, deschizând calea pentru inovație.

CONCLUZII GENERALE*

1. Scopul general - dezvoltarea de metode inteligente, algoritmi și software bazate pe știința complexității pentru îmbunătățirea diagnosticului precoce, a predicției și a gestionării afecțiunilor critice precum sepsisul și epilepsia în terapie intensivă - a fost atins cu succes. Aceasta rezolvă o problemă științifică complexă de importanță majoră: modelarea, predicția și gestionarea dinamicii neliniare, emergente, multiscale în unitățile de terapie intensivă, unde abordările reduționiste eșuează adesea, ducând la intervenții întârziate și la o mortalitate mai mare. Teza integrează modelarea bazată pe agenți, dinamica sistemului și modelarea hibridă; preprocesarea complexității Kolmogorov-Chaitin; învățarea reprezentării; învățarea automată; și sistemele multi-agent bazate pe LLM în instrumente practice, conectând știința teoretică a complexității cu nevoile clinice, în special în medii cu resurse limitate, cum ar fi Moldova. Printre limitări se numără dependența de modele simulate, necesitatea validării clinice prospective și provocările legate de scalabilitate [39, 40, 52, 69, 90, 92, 102, 278, 292, 380, 381, 398, 399, 400].

2. Primul obiectiv – stabilirea unui cadru științific al complexității pentru terapia intensivă, distinct, dar legat de teoria sistemelor, cu accent pe sepsis și epilepsie – a fost îndeplinit pe deplin în Capitolul 1, oferind fundamente conceptuale care stau la baza tuturor lucrărilor ulterioare. Limitări: profunzimea interdisciplinară poate fi o provocare pentru neexperți; numărul limitat de publicații anuale specifice ATI evidențiază necesitatea unor studii empirice suplimentare. [292, 380, 381].

3. Al doilea obiectiv - aplicarea modelării bazate pe agenți (ABM) pentru a simula comportamente emergente, exemplificate de edemul pulmonar cardiogen - a fost realizat pe larg în Capitolul 2 prin intermediul unei implementări NetLogo cu sensibilitate validată. Comparativ cu lucrările ABM anterioare (de exemplu, An și colab., 2017), aceasta avansează integrarea în timp real și detectarea tiparelor bazate pe complexitate. Limitări: simplificări ale modelului, cerințe computaționale și cerința validării datelor clinice. [63, 66, 69, 92, 387, 394].

4. Al treilea obiectiv - utilizarea modelării dinamicii sistemelor (SDM) pentru dinamica feedback-ului circulator și infarctul miocardic - a fost îndeplinit temeinic în Capitolul 3, încorporând date în timp real către gemenii digitali. Comparativ cu studiile SDM anterioare, aceasta contribuie la feedback multiscale specific ATI prin intermediul

științei complexității. Limitări: agregarea ignoră heterogenitatea individuală; probleme de confidențialitate în integrarea datelor.[90, 92, 93, 380, 385, 389, 399, 400].

5. Al patrulea obiectiv – crearea de abordări hibride ABM-SDM pentru simulări multiscală (de exemplu, livrarea de oxigen materno-placentar-fetal) – a fost realizat eficient în Capitolul 4, permițând testarea scenariilor și vizualizări educaționale. Spre deosebire de hibridii la scară unică, aceasta inovează capturarea dinamicii emergente în ATI. Limitări: complexitate computațională ridicată, constrângeri etice privind validarea, incertitudinea parametrilor [69, 92, 102, 380, 382, 383, 395].

6. Al cincilea obiectiv – identificarea și analiza seturilor de date pentru sepsis și epilepsie – a fost îndeplinit în mare parte în capitolele 5-6, cu perspective exploratorii care susțin dezvoltarea inteligenței artificiale. Limitări: generalizabilitate limitată (de exemplu, EEG la animale) și valori lipsă ridicate în datele de sepsis. care introduc o potențială eroare de interpretare.[39, 52, 278, 293, 318, 327, 384, 396, 397].

7. Al șaselea obiectiv — preprocesarea avansată cu estimarea complexității algoritmice prin descompunere în blocuri — a fost atins cu succes în Capitolul 6, rezultând o recuperare a datelor lipsă și o separabilitate superioare. Comparativ cu metodele convenționale (de exemplu, recuperarea prin medie), abordările bazate pe CKC reduc erorile cu 10-20%. Limitări: intensitatea computațională, dependența de calitatea datelor [52, 278, 293, 318, 396].

8. Al șaptelea obiectiv — integrarea învățării reprezentărilor (Word2Vec, BERT) pe date fiziologice transformate — a fost îndeplinit în mod complet în capitolele 6-7, obținându-se o performanță predictivă ridicată. Îmbunătățind reprezentările EEG anterioare, preprocesarea complexă adaugă câștiguri de 3-5%. Limitări: provocări de interpretabilitate, necesitatea adaptării specifice pacientului.[39, 40, 52, 291 - 293, 308, 381].

9. Al optulea obiectiv – dezvoltarea de modele ML îmbunătățite prin complexitate pentru diagnostic/prognostic – a fost atins în Capitolul 7, cu ASC de până la 0,97 și explicabilitate SHAP. Comparativ cu sistemele de ultimă generație din 2020–2025 (ASC 0,85–0,92), acest lucru duce la o precizie mai mare și cu 15–20% mai puține rezultate fals pozitive prin intermediul unor caracteristici noi. Limitări: scăderi de performanță pe date externe, riscuri de bias, necesitatea unor studii prospective.[39, 40, 52, 278, 317, 327, 381, 384].

10. Al nouălea obiectiv - utilizarea LLM-urilor cu RAG și sisteme multi-agent pentru gestionarea sepsisului - a fost abordat în mod inovator în Capitolul 8, îmbunătățind respectarea ghidurilor și atenuând în același timp halucinațiile. Extinzând dovezile de concept (de exemplu, Zhang și colab., 2024), se obține o conformitate de 85-95% în cazurile MIMIC-IV. Limitări: nealinierea ocazională a sarcinilor, preocupări etice și latență pentru utilizarea în timp real.Sistemele MA-GAR din Capitolul 8 îmbunătățesc gestionarea

sepsisului, aliniindu-se la protocoale, dar confruntându-se cu halucinații, necesitând abordarea „human-in-the-loop” [366, 375, 379, 381, 386, 388, 398, 401].

11. Al zecelea obiectiv - construirea de instrumente software - a fost îndeplinit prin intermediul prototipurilor ISAAC-EEG-BDM-NLP, ISAAC Sepsis Expert/Multi-Agent System și altele. Implementarea este formalizată prin brevete și certificate de inovare din Anexa 5, acoperind preprocesarea, modelarea hibridă și sistemele de inteligență artificială. Limitări: implementare limitată în lumea reală, dependență de calitatea datelor de intrare, în așteptarea aprobării de către autoritățile de reglementare.[39, 40, 52, 102, 317, 381, 391].

12. Per ansamblu, teza atinge toate scopurile și obiectivele prin inovație transdisciplinară, avansând metode de terapie intensivă bazate pe complexitate. Provocările rămase implică lacune translaționale, eterogenitate a datelor și probleme etice, dar lucrarea pune bazele pentru viitoarea inteligență artificială hibridă, aplicații mai ample și reducerea mortalității la ATI [52, 69, 90, 102, 308, 327, 366, 378 - 381, 383, 385, 386, 390 - 393].

* - referințele afișate între paranteze se bazează pe manuscrisul principal al tezei

RECOMANDĂRI PENTRU CERCETARE VIITOARE ȘI IMPLEMENTARE CLINICĂ

Direcții de cercetare viitoare

Avansarea complexității Kolmogorov-Chaitin (CKC) pentru datele biomedicale

Teza a utilizat CKC prin metoda descompunerii în blocuri (BDM) pentru analiza datelor EEG și sepsis (Capitolul 6). Cercetările viitoare ar trebui să aplice CKC altor semnale, cum ar fi ECG sau PPG, și să dezvolte algoritmi în timp real pentru a reduce intensitatea computațională a BDM. Aproximările prin ferestre adaptive sau rețele neuronale ar putea ajuta. Integrarea CKC cu analiza datelor topologice poate dezvălui structuri în condiții critice, cum ar fi aritmia, în timp ce explorarea inferenței cauzale ar putea îmbunătăți diagnosticul personalizat.

Extinderea modelării hibride cu ajutorul inteligenței artificiale

Modelul hibrid MBA-MDS din Capitolul 4 pentru livrarea de oxigen fetal prezintă un potențial multiscală. Acest lucru poate fi extins la scenarii de terapie intensivă, cum ar fi leziunile renale acute, și încorporări ML pentru reglarea automată a parametrilor. Învățarea prin consolidare ar putea optimiza regulile MBA, iar învățarea profundă ar putea rafina ecuațiile MDS. Pot fi dezvoltate „ecosisteme digitale gemene” pentru a simula dinamica resurselor de terapie intensivă, validate în funcție de diverse seturi de date pentru a aborda incertitudinea parametrilor.

Îmbunătățirea sistemelor multi-agent LLM

Sistemele multi-agent bazate pe LLM cu GAR din Capitolul 8 sunt promițătoare pentru gestionarea sepsisului. Lucrările viitoare ar trebui să integreze date multimodale (de exemplu, imagistică, serii temporale) și să combine LLM-urile cu inteligența artificială simbolică pentru a asigura respectarea ghidurilor. Învățarea federată ar putea permite o

instruire conformă cu confidențialitatea. Abordarea poate fi extinsă la condiții precum delirul, concentrându-se pe rezultate explicabile.

Cadre interdisciplinare pentru știința datelor de complexitate

Paradigma științei datelor complexității din Capitolul 1 are nevoie de metrice standardizate pentru seturile de date din domeniul sănătății. Poate fi aplicată la rețele de senzori purtabili pentru a prezice tranziții (de exemplu, șoc septic) folosind grafice evolutive. Este binevenită colaborarea cu știința rețelelor sau cu informatica cuantică pentru a explora metrice de complexitate îmbunătățite cuantic.

Pași pentru validare și implementare clinică

Validare clinică prospectivă

Validarea sistemelor ISAAC-EEG-BDM-NLP, ISAAC Sepsis Expert și MA-GAR în unitățile de terapie intensivă (de exemplu, spitalele din Moldova). Compararea predicțiilor cu rezultate precum mortalitatea sau frecvența convulsiilor, testând AUC a GBM de 0,953 și AUC a Word2Vec de 0,968 (Capitolele 7-8) cu instrumente standard, asigurând includerea unor cohorte diverse și conformitatea cu GDPR/HIPAA.

Testarea seturilor de date externe

Abordarea problemelor de generalizabilitate (de exemplu, scăderea AUC a sepsisului la 0,84, Capitolul 7), testarea pe corpusul EEG, MIMIC-IV sau TUH. Utilizarea armonizării automate a datelor (de exemplu, FHIR) și transferul învățării pentru a atenua supraadaptările.

Integrare cu fluxurile de lucru clinice

Integrarea instrumentelor cu DME-urile prin intermediul API-urilor pentru predicții cu latență redusă. Dezvoltarea de interfețe ușor de utilizat cu vizualizări (de exemplu, grafice SHAP) și module de instruire pentru medici - testare în unitățile de terapie intensivă din Moldova pentru a măsura impactul fluxului de lucru.

Respectarea reglementărilor și certificarea

Asigurarea conformității cu FDA SaMD sau EU MDR, efectuând evaluări ale riscurilor ISO 14971 pentru a aborda erorile și modurile de eșec. Monitorizarea evenimentelor adverse post-implementare pentru actualizări iterative.

Răfinare prin feedback

Răfinarea instrumentelor folosind feedback-ul medicilor, ajustarea pragurilor pentru a reduce oboseala de alertă și personalizarea modelelor EEG. Utilizarea edge computing pentru performanță în timp real și reantrenarea modelelor cu date noi din unitățile de terapie intensivă.

Scalabilitate și rentabilitate

Dezvoltarea versiunilor de instrumente bazate pe cloud sau ușoare pentru setări cu resurse reduse. Efectuarea analizelor de rentabilitate și utilizarea componentelor open-

source (de exemplu, modele NetLogo) pentru a reduce costurile, optimizând algoritmi pentru scalabilitate.

BIBLIOGRAFIE

1. WALDROP, M. M. *Complexity: The Emerging Science at the Edge of Order and Chaos*. United States: Open Road Media, 2019, 380 p. ISBN 978-1504059145.
2. KRAKAUER, D.C. *The Complex World: An Introduction to the Foundations of Complexity Science*. The Santa Fe Institute Press, NM, USA, 2025, 185 p. ISBN 978-1947864610.
3. KRAKAUER, D.C., ed. *Foundational Papers in Complexity Science: Volume 1*. The Santa Fe Institute Press, NM, USA, 2024, 808 p. ISBN 978-1947864566.
4. GIABBANELLI, P. J. et al. Opportunities and Challenges in Developing COVID-19 Simulation Models: Lessons from Six Funded Projects. In: *2021 Annual Modeling and Simulation Conference, 2021*. ISBN 978-1-56555-375-0.
5. CASTELLANY, B., GERRITS, S. 2021 Map of the Complexity Science [online], Art&ScienceFactory [cited 06.08.2025]. Available from: https://www.art-sciencefactory.com/complexity-map_feb09.html
6. RICHARDSON, K. A. The problematization of existence: Towards a philosophy of complexity. In: *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Science*. 2004, vol. 8(1), pp. 17-40. ISSN 1573-6652.
7. BRAITHWAITE, J. et al. Complexity Science as a Frame for Understanding the Management and Delivery of High Quality and Safer Care. In: *Donaldson, L. et al., eds. Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management* [online]. Cham (CH): Springer, 2021. [cited 06.08.2025]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585611>
8. CASSIDY, R. et al. Mathematical modelling for health systems research: a systematic review of system dynamics and agent-based models. In: *BMC Health Serv Res*. 2019, vol. 19(1):845. ISSN 1472-6963.
9. IAPĂSCURTĂ, V. A Less Common Algorithmic Complexity Approach to EEG Signal Processing for Machine Learning. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds), 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2023*. IFMBE Proceedings, vol 92. Springer, Cham. 2024, pp. 181-190. ISBN 978-3-031-42782-4
10. IAPĂSCURTĂ, V. Combining Algorithmic Information Dynamics Concepts and Machine Learning for Electroencephalography Analysis: What Can We Get?. In: *Complex Systems*. 2022, vol. 31(4), pp. 389–413. ISSN 0891-2513.
11. World Health Organization. Sepsis, ©2025 [cited 06.08.2025]. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
12. FARJOD KOUHANJANI, M. et al. Clinical outcomes and healthcare costs in status epilepticus: A multivariable analysis from a tertiary center in a resource-limited setting. In: *Epilepsy Behav*. 2025, vol. 164:110259. ISSN 1525-5050.
13. REYNA, M. et al. Early Prediction of Sepsis from Clinical Data: the PhysioNet Computing in Cardiology Challenge 2019 (version 1.0.0), *PhysioNet*. [cited 06.08.2025]. Available from: <https://doi.org/10.13026/v64v-d857>
14. American Epilepsy Society Seizure Prediction Challenge. ©2014, [cited 06.08. 2025]. Available from: <https://www.kaggle.com/c/seizure-prediction>

15. **IAPASCURTA, V.** Estimation of Kolmogorov-Chaitin Complexity on Continuous Biomedical Data for Machine Learning Purposes. In: *Kahraman, C., Cevik Onar, S., Cebi, S., Oztaysi, B., Tolga, A.C., Ucal Sari, I. (eds) Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2024. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol. 1090. Springer, Cham. 2024, pp. 60-67, ISBN 978-3-031-67192-0
16. EMMERT-STREIB, F., et al. Complexity data science: A spin-off from digital twins. In: *PNAS Nexus*. 2024, vol. 3(11), p. 456. ISSN 2752-6542.
17. KAUFFMAN, S.A. Origins of Order in Evolution: Self-Organization and Selection. In: *Varela, F.J., Dupuy, J.P. (eds) Understanding Origins. Boston Studies in the Philosophy and History of Science*, vol. 130. 1992, Springer, Dordrecht. ISBN 978-94-015-8054
18. RICKLES, D., HAWE, P., SHIELL, A. A simple guide to chaos and complexity. In: *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2007, vol. 61(11), pp. 933–937. ISSN 0143-005X.
19. MARSHALL, J. C. Complexity, chaos, and critical illness: New paradigms for critical care. In: *Critical Care Medicine*. 2001, vol. 29(4), pp. 879–884. ISSN 1530-0293.
20. AN, G. In silico experiments of existing and hypothetical cytokine-directed clinical trials using agent-based modeling. In: *Critical Care Medicine*. 2004, vol. 32(10), pp. 2050–2060. ISSN 1530-0293.
21. BONABEAU, E. Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002, vol. 99(suppl 3), pp. 7280–7287. ISSN 0027-8424.
22. ZHANG, Y., et al. Multi-scale modeling of the cardiovascular system. In: *Annals of Biomedical Engineering*. 2016, vol. 44(9), pp. 2642–2660. ISSN 0090-6964.
23. AN, G. Diffusion With Membrane As Patch1, [cited 06.08.2025]. Available from: <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/community/DiffusionWithMembraneAsPatch1>
24. **IAPASCURTA, V., FALENCIUC, R.** Cardiogenic Pulmonary Edema Model for Experimentation (model ID 7564), [cited 06.08.2025]. Available from: https://modelingcommons.org/browse/one_model/7564
25. **IAPASCURTA, V.** Pulmonary Edema 01-2 (model ID 5103), [cited 06.08.2025]. Available from https://modelingcommons.org/browse/one_model/5103
26. WILENSKY, U.: NetLogo. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL, 2018. Available from: <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>
27. **IAPĂSCURTĂ, V., FALENCIUC, R., MUNTEANU, V., ARNAUT, O.** Advancing Biomedical Engineering: An Agent-Based Approach to Pulmonary Edema Simulation. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds.) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings*, vol. 135. Springer, Cham. pp. 66-75. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_7.
28. LADYMAN, J., LAMBERT, J., WIESNER, K. What is a complex system? In: *Euro Jnl Phil Sci*. 2013, vol. 3, pp. 33–67. ISSN 1879-4920.
29. JAYASINGHE, S. Complexity science to conceptualize health and disease: is it relevant to clinical medicine? In: *Mayo Clin Proc*. 2012, vol. 87(4):314-9. ISSN 1942-5546.
30. DALY, B.J. et al. Complexity Analysis of Decision-Making in the Critically Ill. In: *J Intensive Care Med*. 2018, vol. 33(10), 557-566. ISSN 1525-1489.
31. DING, Z., GONG, W., LI, S., WU, Z. System Dynamics versus Agent-Based Modeling:

- A Review of Complexity Simulation in Construction Waste Management. In: *Sustainability*. 2018, vol. 10(7):2484. ISSN 2071-1050.
32. BJØRDALSBÄKKE, N.L et al. Parameter estimation for closed-loop lumped parameter models of the systemic circulation using synthetic data. In: *Mathematical Biosciences*. 2022, vol. 343, 108731. ISSN 0025-5564.
 33. KATSOUŁAKIS, E. et al. Digital twins for health: a scoping review. In: *npj Digit. Med.* 2024, vol. 7, 77. ISSN 2398-6352.
 34. FORTMANN-ROE, S., BELLINGER, G. The Mathematics of Modeling: Differential Equations and System Dynamics [Systems thinking & modelling series]. 2017 [online] [cited 07.08.2025]. Available from: <https://realkm.com/2017/11/28/the-mathematics-of-modeling-differential-equations-and-system-dynamics-systems-thinking-modelling-series/>
 35. IAPÄSCURTÄ, V., Exploring the human circulatory system through system dynamics: a model-based approach. In: *Journal of Engineering Science* 2024, 31(4), pp. 95-104. ISSN:2587-3474. [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31\(3\).01](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31(3).01)
 36. US Department of Health and Human Services. HIPAA ©2025 [cited 07.08.2025]. Available from: <https://www.hhs.gov/hipaa/index.html>
 37. IAPÄSCURTÄ, V. Netlogo integrated development environment for modeling physiological processes. In: *Conferința tehnico-științifică a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, 27-29 martie 2024, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova. Tehnica-UTM, 2024, vol.2, pp. 992-995. ISBN 978 9975-64-460-0.*
 38. IAPASCURTA, V., Cardiac_output-Simple_Model_01_01 (model ID 5361), [cited 12.11.2025]. Available from: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5361
 39. DE ANDRADE L. et al. System dynamics modeling in the evaluation of delays of care in ST-segment elevation myocardial infarction patients within a tiered health system. In: *PLoS One*. 2014, vol. 31;9(7):e103577. ISSN 1932-6203.
 40. TRACY, M. et al. Agent-Based Modeling in Public Health: Current Applications and Future Directions. In: *Annual Review of Public Health*. 2018, vol. 39, pp. 77-94. ISSN 1545-2093.
 41. NIANOGO, R.A., ARAH, O.A. Agent-based modeling of noncommunicable diseases: a systematic review. In: *American Journal of Public Health*. 2015, vol. 105(3), e20-e31. ISSN 1541-0048.
 42. ARNOLD, J.J., GAWRYS, B.L. Intrapartum Fetal Monitoring. In: *Am Fam Physician*. 2020, vol. 102(3), pp. 158-167. ISSN 1532-0650.
 43. IAPÄSCURTÄ, V., MUNTEANU, V., BELÏI, A. Exploring Maternal-Placental-Fetal Interactions: A Hybrid Modeling Approach for Biomedical Engineering. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, vol. 135. Springer, Cham. pp. 94-303. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_30.*
 44. DJANATLIEV, A., et al. Hybrid Simulation with Loosely Coupled System Dynamics and Agent-Based Models for Prospective Health Technology Assessments. In: *Proceedings of the Winter Simulation Conference 2012, Berlin, Germany Piscataway, NJ/USA: IEEE Press, 2012. pp. 770-781. ISBN 9781467347792.*
 45. BRAILSFORD, S.C. et al. Hybrid simulation modelling in operational research: A state-of-the-art review. In: *European Journal of Operational Research*. 2019, vol. 278(3), pp. 721-737. ISSN 0377-2217
 46. DONG, Y. et al. Systems modeling and simulation applications for critical care medicine. In: *Ann Intensive Care*. 2012, vol. 2(1):18. ISSN 2110-5820.

47. ZENIL, H. A review of methods for estimating algorithmic complexity: options, challenges, and new directions. In: *Entropy*. 2020, vol. 22(6), 612. ISSN 1099-4300.
48. WEAVER, L. et al. Digital Twins of Acute Hypoxemic Respiratory Failure Patients Suggest a Mechanistic Basis for Success and Failure of Noninvasive Ventilation. In: *Crit Care Med*. 2024, vol. 52(9):e473-e484. ISSN 1530-0293.
49. KURUPPU APPUHAMILAGE, G.D.K., HUSSAIN, M., ZAMAN, M., ALI KHAN, W. A health digital twin framework for discrete event simulation based optimised critical care workflows. In: *NPJ Digit Med*. 2025, vol. 8(1):376. ISSN 2398-6352.
50. ROVATI, L. et al. Development and usability testing of a patient digital twin for critical care education: a mixed methods study. In: *Front Med (Lausanne)*. 2024, vol. 10:1336897. ISSN 2296-858X.
51. BRUYNSEELS, K., SANTONI DE SIO, F., VAN DEN HOVEN, J. Digital Twins in Health Care: Ethical Implications of an Emerging Engineering Paradigm. In: *Front Genet*. 2018, vol. 9:31. ISSN 1664-8021.
52. YOON, J.H., PINSKY, M.R., AND CLERMONT, G. Artificial Intelligence in Critical Care Medicine. In: *Critical Care*. 2022, vol. 26:75. ISSN 1364-8535.
53. BUCHARD, A. and RICHENS, J.R. Artificial Intelligence for Medical Decisions, In: *Springer Nature Switzerland AG 2021 N. Lidströmer, H. Ashrafian (eds.), Artificial Intelligence in Medicine*. ISBN 978-3-030-58080.
54. DELGADO-BONAL, A., MARSHAK, A. Approximate entropy and sample entropy: a comprehensive tutorial. In: *Entropy*. 2019, vol. 21(541), pp. 2–37. <https://doi.org/10.3390/e21060541>. ISSN 1099-4300.
55. ZENIL, H. A review of methods for estimating algorithmic complexity: options, challenges, and new directions. In: *Entropy*. 2020, vol. 22(6), 612. <https://doi.org/10.3390/e22060612>. ISSN 1099-4300.
56. MARIK, P., FARKAS, D. The changing paradigm of sepsis: early diagnosis, early antibiotics, early pressors, and early adjuvant treatment. In: *Critical care medicine*. 2018, 46:10, pp. 1690–1692. ISSN 1530-0293.
57. SHIMABUKURO, D., et al. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. In: *BMJ Open Respir Res*. 2017, nr 4(e000234). ISSN 2052-4439.
58. WANG, Z., MENGONI, P. Seizure classification with selected frequency bands and EEG montages: a natural language processing approach. In: *Brain Inform*. 2022, vol. 9, 11. <https://doi.org/10.1186/s40708-022-00159-3> ISSN 2198-4026.
59. ZYMA, I., et al. Electroencephalograms during Mental Arithmetic Task Performance. In: *Data*, 2019, 4(1), 14. <https://doi.org/10.3390/data4010014>.
60. IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV, I. New approaches to missing biomedical data recovery for machine learning. In: *Journal of Engineering Science*. 2023, 30(1), pp. 106-117. [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2023.30\(1\).09](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2023.30(1).09).
61. GOVAERS, F. *Introduction and Implementation of the Kalman Filter*. IntechOpen 2019, 128 p., doi: 10.5772/intechopen.75731. ISBN 978-1838805364.
62. H2O.ai. (3.32.1.1, 2021). h2o: R Interface for H2O. [cited 08.08.2025]. Available online: <http://h2o-release.s3.amazonaws.com/h2o/rel-zip/1/index.html>
63. ZENIL, H., SOLER-TOSCANO, F., GAUVRIT, N. et al. The Online Algorithmic Complexity Calculator (OACC) v3.0, Algorithmic Dynamics Lab, Science for Life Laboratory (SciLifeLab), Unit of Computational Medicine, Center for Molecular Medicine at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden [software]. [cited: 25.08.2023]. Available at: www.algorithmicdynamics.net/software.html.

64. **IAPASCURTA, V.** Combining Algorithmic Information Dynamics Concepts and Machine Learning for Electroencephalography Analysis: What Can We Get?. In: *Complex Systems*, 2022, 31(4), pp. 389–413. ISSN 0891-2513. <https://doi.org/10.25088/ComplexSystems.31.4.389>
65. **IAPĂSCURTĂ, V.** A Less Common Algorithmic Complexity Approach to EEG Signal Processing for Machine Learning. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, September 20-23, 2023, Springer IFMBE Proceedings 92*, pp. 181–190, 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_20
66. **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV, I.** NLP Tools for Epileptic Seizure Prediction Using EEG Data: A Comparative Study of Three ML Models. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, September 20-23, 2023, Springer IFMBE Proceedings 92*, pp. 170–180, 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_19
67. **USMAN, S.M., KHALID, S., BASHIR, S.** A deep learning based ensemble learning method for epileptic seizure prediction. In: *Computers in Biology and Medicine*, vol. 136, September 2021, 104710. ISSN 0010-4825.
68. **IBRAHIM, A.K., et al.** Epileptic seizure prediction based on multiresolution convolutional neural networks. In: *Front. Sign. Processing*, vol 3, 2023. ISSN2673-8198. <https://doi.org/10.2389/frisp.2023.1175395>
69. **EVANS, L. et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. In: *Intensive Care Medicine*, ISSN 0342-4642.
70. **VASWANI, A., et al.** Attention is all you need. In: *I. Guyon et al. (eds), Advances in Neural Information Processing Systems, Curran Associates, Inc, 2017*. arXiv:1706.03762.
71. **JOHNSON, A. et al.** MIMIC-IV: A comprehensive clinical database. In: *J Am Med Inform Assoc*. 2023, vol. 30(1):1-10. ISSN 1067-5027.
72. **DEVLIN, J. et al.** BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers. In: *Proc NAACL*. 2019, pp. 4171-4186. ISSN 0736-587X.
73. **World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control,** Antimicrobial resistance surveillance. *Eurosurveillance*. 2022, 136 p. ISBN 978-92-8905668-7
74. **CEMRI, M., et al.** Why do multi-agent LLM systems fail? (Preprint arXiv:2503.13657, 2025), [cited 08.08.2025]. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2503.13657>
75. **US Department of Health and Human Services.** HIPAA ©2025 [cited 07.08.2025]. Available from: <https://www.hhs.gov/hipaa/index.html>
76. **OBERMEYER, Z. et al.** Dissecting racial bias in an algorithm. In: *Science*. 2019, vol. 366(6464):447-453. ISSN 0036-8075.
77. **RUDD, K.E. et al.** Global burden of sepsis. In: *Lancet*. 2020, vol. 395(10219):200211. ISSN 0140-6736.
78. **IAPĂSCURTĂ, V., KRONIN, S., FIODOROV, I.** Retrieval-augmented generation using domain-specific text: a pilot study. In: *Journal of Engineering Science*. 2024, vol. 31(2), pp. 48–59. ISSN 2587-3482.
79. **Applications that can reason.** Powered by LangChain. [online]. [cited 08.08.2025]. Available from: <https://www.langchain.com/>
80. **Chroma.** The AI-native open-source embedding database. [online]. [cited 08.08.2025]. Available from: <https://www.trychroma.com/>
81. **LlamaIndex.** [online]. [cited 08.08.2025]. Available from: <https://www.llamaindex.ai/>
82. **GPT-3.5 Turbo Models** [online]. [cited 08.08.2025]. Available from: <https://platform.openai.com/docs/models/gpt-3-5-turbo>

83. **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV, I., BELÎI, A., BOSTAN, V.** Multi-Agent Approach for Sepsis Management. In: *Healthcare Informatics Research*. 2025, vol. 31(2), pp. 209-214. ISSN 2093-3681.
84. **IAPASCUARTA, V.** Enhancing Sepsis Management in the Intensive Care Unit: A Multi-agent Methodology for Decision Support. In: *Kahraman, C., et al. Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2025. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol 1530. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-98565-2_38
85. **CIUBARA, R., ODAJIU, O., MUNTEANU, V., ARNAUT, O., BELÎI, A., IAPĂSCURTĂ, V.** Multi-agent Decision Support for Sepsis: Balancing Precision and Hallucination Risks in Biomedical Engineering. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings*, vol 135. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_63

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

● Monografii

- 1.1. **IAPĂSCURTĂ, V.** *Inteligență, bazată pe complexitate în terapia intensivă: modelare, algoritmi și aplicații. Partea 1. Complexitatea în acțiune: de la modele teoretice la soluții multi-agent și gemeni digitali.* UTM 2026, Chișinău, Tipografia nr.1, 148 p. ISBN 978-9975-57-413-6.
- 1.2. **IAPĂSCURTĂ, V.** *Inteligență, bazată pe complexitate în terapia intensivă: modelare, algoritmi și aplicații. Partea 2. De la date la decizii: complexitate algoritmică și învățare automată în aplicațiile de terapie intensivă.* UTM 2026, Chișinău, Tipografia nr.1, 165 p. ISBN 978-9975-57-413-3.

● Articole în reviste științifice

✓ în reviste din bazele de date WoS și SCOPUS

- 2.1.1. **IAPĂSCURTĂ, V., ȚURCANU, D., BELÎI, A., BOSTAN, V.** A Multi-Agent System for Early Sepsis Management Support: A Follow-up Evaluation Study. In: *Healthcare Informatics Research*. 2026, 32(2), pp. 190-195. <https://doi.org/10.4258/hir.2026.32.2.190>. ISSN 2093-3681.
- 2.1.2. **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV, I., BELÎI, A., BOSTAN, V.** Multi-Agent Approach for Sepsis Management. In: *Healthcare Informatics Research*. 2025, 31(2), pp. 209-214. ISSN 2093-3681. <https://doi.org/10.4258/hir.2025.31.2.209>.
- 2.1.3. **IAPĂSCURTĂ, V.** Combining Algorithmic Information Dynamics Concepts and machine Learning for Electroencephalography Analysis: What Can We Get?. In: *Complex Systems Journal*. 2022, 31(4), pp. 389-413. ISSN 0891-2513. <https://doi.org/10.25088/ComplexSystems.31.4.389>.

● Articole în reviste științifice naționale

✓ Reviste categoria B/B+, C

- 2.2.1. **IAPĂSCURTĂ, V.**, Exploring the human circulatory system through system dynamics: a model-based approach. In: *Journal of Engineering Science* 2024, 31(4), pp. 95-104. ISSN:2587-3474. [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31\(3\).01](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31(3).01)
- 2.2.2. **IAPĂSCURTĂ, V, BELÎI, A.** Rolul potențial al abordării bazate pe inteligența artificială pentru managementul sepsisului: un studiu de caz pilot, În: *Arta Medica* 2024, 4 (93), pp. 46-49, DOI: 10.5281/zenodo.14549531. <https://zenodo.org/records/14549531>

- 2.2.3 **IAPĂSCURTĂ, V., ȚURCANU, D., SIMINIUC, R.** Integration of a data-driven software application and a multimodal large language model for enhanced nutritional guidance: a case study. In: *Journal of Engineering Science* 2024, 31(3), pp. 75-84. ISSN:2587-3474. [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31\(3\).07](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31(3).07)
- 2.2.4 **IAPĂSCURTĂ, V., KRONIN, S., FIODOROV, I.** Retrieval-augmented generation using domain-specific text: a pilot study. In: *Journal of Engineering Science* 2024, 31(2), pp. 48-59. [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31\(2\).05](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2024.31(2).05)
- 2.2.5 **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV I.** New approaches to missing biomedical data recovery for machine learning. In: *Journal of Engineering Science* 2023, 30(1), pp. 106-117. ISSN:2587-3474 [https://doi.org/10.52326/jes.utm.2023.30\(1\).09](https://doi.org/10.52326/jes.utm.2023.30(1).09).
- 2.2.6 **IAPĂSCURTĂ, V., ȚURCANU, D., BELÎ, A., BOSTAN, V.** Tracking the temporal dynamics of a system dynamics model of the human circulatory system with Kolmogorov-Chaitin complexity: toward digital twins for the intensive care unit. In: *Journal of Engineering Science*. 2026. ISSN 2587-3474. forthcoming
- 2.2.7 **IAPĂSCURTĂ, V., ȚURCANU, D., BELÎ, A., BOSTAN, V.** Halucinațiile modelelor de limbaj mari în sepsis: sinteză narativă și analiza a zece cazuri. In: *Arta Medica*, 2026. forthcoming.

- **Articole în culegeri ale conferințelor științifice:**

- ✓ **Indexate în WoS/Scopus**

- 3.1.1. **IAPASCUARTA, V.** Tracking the Dynamics of a Simulated Myocardial Infarction in a System Dynamics Model of the Human Circulatory System Using Kolmogorov-Chaitin Complexity. In: *Kahraman, C., et al. Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2026. Lecture Notes in Networks and Systems*, Springer, Cham. forthcoming
- 3.1.2. **IAPASCUARTA, V.** Enhancing Sepsis Management in the Intensive Care Unit: A Multi-agent Methodology for Decision Support. In: *Kahraman, C., et al. Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2025. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol. 1530. Springer, Cham. pp.345-351. https://doi.org/10.1007/978-3-031-98565-2_38.
- 3.1.3. **IAPĂSCURTĂ, V., FALENCIUC, R., MUNTEANU, V., ARNAUT, O.** Advancing Biomedical Engineering: An Agent-Based Approach to Pulmonary Edema Simulation. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings*, vol. 135. Springer, Cham. pp. 66-75. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_7.
- 3.1.4. **IAPĂSCURTĂ, V., MUNTEANU, V., BELÎ, A.** Exploring Maternal-Placental-Fetal Interactions: A Hybrid Modeling Approach for Biomedical Engineering. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings*, vol. 135. Springer, Cham. pp. 94-303. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_30.
- 3.1.5. **CIUBARA, R., ODAJIU, O., MUNTEANU, V., ARNAUT, O., BELÎ, A., IAPASCURTA, V.** Multi-agent Decision Support for Sepsis: Balancing Precision and Hallucination Risks in Biomedical Engineering. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings*, vol. 135. Springer, Cham. pp. 645-654. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_63

- 3.1.6. MUNTEANU, V., LEAHU, A., CIORBĂ, D., CATLABUGA, E., DRABCINSKI, N., DUBCIUC, D., **IAPĂSCURTĂ, V.**, BOSTAN, V. The Pangenome Variability Index: A Quantitative Measure for Assessing Gene Content Diversity in Microbial Genomes. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, vol. 135.* Springer, Cham. pp. 253–261. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_26.
- 3.1.7. MOGHILDEA, V., GRABOVSCI, I., TROFIMOV, C., ODAJIU, O., **IAPĂSCURTĂ, V.**, ARNAUT, O. Predictive Value of Biochemical Markers on Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Intensive Care Units. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, vol. 135.* Springer, Cham. pp. 187–197. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_20.
- 3.1.8. **IAPĂSCURTĂ, V.** Estimation of Kolmogorov-Chaitin Complexity on Continuous Biomedical Data for Machine Learning Purposes. In: *Kahraman, C., Cevik Onar, S., Cebi, S., Oztaysi, B., Tolga, A.C., Ucal Sari, I. (eds) Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2024. Lecture Notes in Networks and Systems, vol. 1090.* Springer, Cham. pp. 60–67. https://doi.org/10.1007/978-3-031-67192-0_8.
- 3.1.9. **IAPĂSCURTĂ, V.** A Less Common Algorithmic Complexity Approach to EEG Signal Processing for Machine Learning, In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, September 20-23, 2023*, Springer IFMBE Proceedings 92, pp. 181–190, 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_20.
- 3.1.10. **IAPĂSCURTĂ, V.**, FIODOROV, I. NLP Tools for Epileptic Seizure Prediction Using EEG Data: A Comparative Study of Three ML Models. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, September 20-23, 2023*, Springer IFMBE Proceedings 92, 2024. pp. 170–180. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_19.
- 3.1.11. **IAPASCUARTA, V.** Tracking the Dynamics of a Simulated Myocardial Infarction in a System Dynamics Model of the Human Circulatory System Using Kolmogorov-Chaitin Complexity. In: *Kahraman, C., et al. Intelligent and Fuzzy Systems. INFUS 2026. Lecture Notes in Networks and Systems*, accepted, forthcoming

✓ Conferințe internaționale

- 3.2.1. **IAPĂSCURTĂ V.** Dealing with Missing Continuous Biomedical Data: A Data Recovery Method for Machine Learning Purposes. In: *Electronics, Communications and Computing, Ed. 12, 20-21 octombrie 2022, Chișinău.* Chișinău: Tehnica-UTM, 2023, Editia 12, pp. 29-33. DOI: 10.52326/ic-ecco.2022/BME.02. ISBN 978-9975-45-898-6.
- 3.2.2. **IAPASCUARTA V.**, FIODOROV, I. Kolmogorov-Chaitin Algorithmic Complexity for EEG Analysis. In: *Electronics, Communications and Computing, Ed. 12, 20-21 octombrie 2022, Chișinău.* Chișinău: Tehnica-UTM, 2023, Editia 12, pp. 214-218. DOI: 10.52326/ic-ecco.2022/CS. ISBN 978-9975-45-898-6. <https://doi.org/10.52326/ic-ecco.2022/CS.14>

✓ Conferințe naționale

- 3.3.1. **IAPĂSCURTĂ V.** Netlogo integrated development environment for modeling physiological processes. In: *Conferința tehnico-științifică a studenților, masteranzilor și doctoranzilor, 27-29 martie 2024, Chișinău.* Chișinău, Republica Moldova: „Tehnica-UTM”, 2024, Vol.2, pp. 992-995. ISBN 978 9975-64-460-0. ISBN (pdf) 978-9975-64-458-7 (Vol.2). https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/224612

- 3.3.2. **IAPĂSCURTĂ V.** Some aspects of deep representation learning on transformed EEG signal data. In: *Technical Scientific Conference of Undergraduate, Master and PhD Students, Technical University of Moldova*, Chișinău, April 5-7, 2023. Vol. 2 p. 207-211. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/188480/gscholar

● **Teze la conferințe internaționale/naționale**

- 4.1. **IAPĂSCURTĂ, V., ARNAUT, O., ODAJIU, O.** Multi-Agent Artificial Intelligence System for Sepsis Management in ICU. In: *80 Anniversary Congress USMF 2025, Mold J Health Sci.* 2025;12 (3). https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/32351/1/M_621.pdf.
- 4.2. **IAPĂSCURTĂ, V.** Advancing Critical Care with Digital Twins: Integrating System Dynamics Modeling of the Circulatory System. Congress SARRM 2025. [cited 7.10.2026]. Available at: <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/33705>.
- 4.3. **IAPĂSCURTĂ, V.** Unveiling Large Language Model Vulnerabilities in Intensive Care: Insights from Sepsis Management Applications. Congress SARRM 2025. [cited 7.10.2026]. Available at: <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/33706>.
- 4.4. **IAPĂSCURTĂ, V.** Agent-based modeling of fluid dynamics in lung tissue engineering. In: *The Materials of the National Scientific Conference with International Participation „Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives. The 3rd edition” dedicated to the 80th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.* Chisinau, March 21-22, 2025. ISBN: 978-9975-82-413-2 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/30460>
- 4.5. **IAPĂSCURTĂ, V.** Building a RAG system for tissue engineering: insights from domain specific text and sepsis management, In: *The Materials of the National Scientific Conference with International Participation „Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives. The 3rd edition” dedicated to the 80th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.* Chisinau, March 21-22, 2025. ISBN: 978-9975-82-413-2 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/30459>
- 4.6. **IAPĂSCURTĂ, V.** Modeling the Human Circulatory System Using System Dynamics: Possibilities, Benefits, and Practical Applications. In: *International Conference on Electronics, Communications and Computing: IC ECCO 2024, Ed. 13, 17-18 octombrie 2024, Chișinău.* Chișinău: „Tehnica-UTM”, 2024, Editia 13, pp. 43-44. ISBN (pdf) 978-9975-64-480-8 (PDF). https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/223087
- 4.7. **IAPĂSCURTĂ, V.** Semifinal Results of a Research Project Involving Algorithmic Complexity Estimation and Machine Learning. In: *International Conference on Electronics, Communications and Computing: IC ECCO 2024, Ed. 13, 17-18 octombrie 2024, Chișinău.* Chișinău: „Tehnica-UTM”, 2024, Editia 13, pp. 59-60. ISBN 978-9975-64-480-8 (PDF). https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/223180
- 4.8. **IAPĂSCURTĂ, V., TURCANU, D., SIMINIUC, R.** Integration of a Proprietary Software Application and a Multimodal LLM for Enhanced Nutritional Guidance. In: *International Conference on Electronics, Communications and Computing: IC ECCO 2024, Ed. 13, 17-18 octombrie 2024, Chișinău.* Chișinău: „Tehnica-UTM”, 2024, Editia 13, p. 156. ISBN 978-9975-64-480-8 (PDF). https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/223317
- 4.9. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎ A.** Combinarea modelelor de predicție a sepsisului cu modul RAG integrat: îmbunătățirea suportului decizional clinic în UTI, In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 4, 16-18 octombrie 2024, Chișinău.* Chișinău, Republica Moldova: 2024, p. 559. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/224580
- 4.10. **IAPĂSCURTĂ, V., BOLEAC, D., FIODOROV, I.** Introducerea unei metode de pionierat bazate pe EEG pentru monitorizarea stării creierului în îngrijirea neurointensivă, In:

Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 4, 16-18 octombrie 2024, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2024, p. 564. ISSN 2345-1467.

https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/224642

- 4.11. **IAPĂSCURTĂ, V., LISNIC, V., FIODOROV, I.** O nouă abordare a analizei EEG bazată pe complexitatea algoritmică cu potențial de adnotare a crizelor epileptice: dovada conceptului, In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed. 4, 16-18 octombrie 2024, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2024, p. 402. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/223876
- 4.12. **IAPĂSCURTĂ, V.** Agent-based modeling: revolutionizing tissue engineering. In: *The Materials of the National Scientific Conference with International Participation, the 2nd edition*, Chisinau, March 29-30th 2024. ISBN: 978-9975-82-366-1 <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/27016>
- 4.13. **IAPĂSCURTĂ, V.** The Combined Use of Agent-Based Modeling (ABM) and System Dynamics Modeling (SDM) for Tissue Engineering: A Raw Example of Interaction at Different Scales, In: *The Materials of the National Scientific Conference with International Participation, the 2nd edition*, Chisinau, March 29-30th 2024. ISBN: 978-9975-82-366-1 <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/27015>
- 4.14. **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV I.** Inteligența artificială pentru prezicerea stării clinice a pacientului pe exemplul sepsisului. In: *Conferința științifică anuală a USMF „N. Testemițanu”. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, 18-20 octombrie, 2023, Chișinău. Moldovan Journal of Health Sciences*, ISSN 2345-1467 <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25611>
- 4.15. **IAPĂSCURTĂ, V., CÎVÎRÎC, I., ȘANDRU, S.** Monitoring the fetus O2 delivery during regional obstetric anesthesia using computational medicine approach: a proof-of-concept project based on system dynamics modeling. In: ARAR Congress, Cluj-Napoca, Romania, March 21-23, 2024, <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29926>.
- 4.16. **IAPĂSCURTĂ V., CÎVÎRÎC, I., ȘANDRU, S.** Some anesthesiology considerations in diabetic foot management: present status and future outlook. In: ARAR Congress, Cluj-Napoca, Romania, March 21-23, 2024 <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29925>.
- 4.17. **IAPĂSCURTĂ, V., ROGOVSCHI, N., GROZAVU, N., FIODOROV, I.** Kolmogorov-Chaitin algorithmic complexity and text analysis through the prism of mutiview approach for EEG analysis. In: *Numerical Analysis and Scientific Computation with Applications, NASCA23*, 3-6 July, 2023, Athens, Greece https://www.math.uoa.gr/anakoinoseis_kai_ekdiloseis/proboli_anakoinosis/3_6_iolyioy_2_023_numerical_analysis_and_scientific_computation_with_applications_nasca23.

● Obiecte de proprietate intelectuală

- 5.1. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model cu trei compartimente al sistemului cardiovascular în mediul Netlogo pentru simularea debitului cardiac și a factorilor care îl influențează, Certificat nr. 6484, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 5, IMSP Institutul de medicină urgentă, 09.06.2026
- 5.2. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model în mediul Netlogo pentru simularea mecanicii ventilatorii a plămânului în condiții fiziologice și patologice sub ventilație cu presiune pozitivă, Certificat nr. 6485, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 6, IMSP Institutul de medicină urgentă, 09.06.2026
- 5.3. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model bazat pe agenți în mediul Netlogo pentru simularea și vizualizarea formării edemului pulmonar cardiogen sub influența presiunilor

hidrostatică și oncotică , Certificat nr. 6486, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 7, IMSP Institutul de medicină urgentă, 09.06.2026

- 5.4. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model conceptual în mediul Netlogo pentru simularea și vizualizarea reglării somn-veghe prin mecanismele circadian și homeostatic, Certificat nr. 6487, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 8, IMSP Institutul de medicină urgentă, 09.06.2026
- 5.5. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model cu șase compartimente al sistemului cardiovascular în mediul Netlogo pentru simularea hemodinamicii în condiții fiziologice și în infarctul miocardic, Certificat nr. 6488, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 9, IMSP Institutul de medicină urgentă, 10.06.2026
- 5.6. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Elaborarea unui model multicompartimental în mediul Netlogo pentru simularea farmacocineticii propofolului administrat intravenos în cadrul anesteziei totale intravenoase, Certificat nr. 6489, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 10, IMSP Institutul de medicină urgentă, 10.06.2026
- 5.7. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model în mediul Netlogo pentru simularea reglării livrării și consumului de oxigen (DO_2/VO_2) la nivel sistemic în condiții fiziologice și de șoc, Certificat nr. 6490, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 11, IMSP Institutul de medicină urgentă, 10.06.2026
- 5.8. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea aplicației unui model în mediul Netlogo pentru simularea transportului și schimbului de O_2 și CO_2 la nivelul întregului organism în condiții fiziologice și patologice, Certificat nr. 6491, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 12, IMSP Institutul de medicină urgentă, 10.06.2026
- 5.9. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** Implementarea unui model hibrid (bazat pe agenți și dinamica sistemelor) în mediul Netlogo pentru simularea interacțiunilor materno-placento-fetale și a livrării oxigenului la făt, Certificat nr. 6470, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 4, IMSP Institutul de medicină urgentă, 18.05.2026
- 5.10. **IAPĂSCURTĂ, V., FIODOROV, I, LISNIC V.** *Implementarea aplicației software ISAAC-EEG în baza complexității algorimice pentru analiza electroencefalogramelor*, Certificat nr. 5969, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 20, IMSP Institutul de medicină urgentă, 14.12.2022
- 5.11. **IAPĂSCURTĂ, V., BELÎI, A.** *Implementarea aplicației software ISAAC-Sepsis în baza învățării automate/inteligenței artificiale pentru prezicerea timpurie a sepsisului*, Certificat nr. 5965, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 18, IMSP Institutul de medicină urgentă, 12.12.2022
- 5.12. **IAPĂSCURTĂ, V.** *Implementarea aplicației software Sistem-expert acido-bazic ABB 1.1.1 pentru managementul pacienților în stare critică*, Certificat nr. 5968, Ministerul Sănătății, USMF “Nicolae Testemițanu”; Certificat nr. 19, IMSP Institutul de medicină urgentă, 13.12.2022

● Modele Software

- 6.1. **IAPASCURTA, V.** Lorenz Attractor 3D [software] (model ID 5260), [cit 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5260
- 6.2. **IAPASCURTA, V.** Iterated Logistic function with two initial conditions [software] (model ID 5242), [cit 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5242
- 6.3. **IAPASCURTA, V.** Lotka-Volterra Equation: Phase Plane [software] (model ID 5258), [cit 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5258
- 6.4. **IAPASCURTA, V.** Van der Pol oscillator_01 [software] (model ID 5263), [cit 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5263
- 6.5. **IAPASCURTA, V.** Rossler Attractor 2D_02 [software] (model ID 5262), [cit 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5262

- 6.6. **IAPASCURTA, V.** Mother-Placenta-Fetus and Oxygen Delivery [software] (model ID 6688), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/6688
- 6.7. **IAPASCURTA, V.** Sleep-Wake_Regulation-Model 01_01 [software] (model ID 5147), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5147
- 6.8. **IAPASCURTA, V.** Propofol Pharmacokinetics/Anesthesia [software] (model ID 7064), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/7064
- 6.9. **IAPASCURTA, V.** O2-CO2 Transport and Exchange [software] (model ID 5260), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5329
- 6.10. **IAPASCURTA, V., FALENCIUC, R.** Cardiogenic Pulmonary Edema Model for Experimentation (model ID 7564), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/7564
- 6.11. **IAPASCURTA, V.** Oxygen Delivery and Consumption Regulation (model ID 5328), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/5328
- 6.12. **IAPASCURTA, V.** Reinforcement Learning for the Space Turtle (model ID 6681), [citat 12.11.2025]. Disponibil: https://modelingcommons.org/browse/one_model/6681

Structura tezei: Teza cuprinde 275 de pagini și include introducere, 8 capitole, concluzii, o bibliografie din 401 de surse, 5 anexe, 89 de figuri și 37 de tabele. Cercetarea a rezultat în 54 de lucrări științifice, cu 20 ca unic autor, 34 ca prim/ultim autor, inclusiv 25 articole, dintre care 14 - în ediții cu factor de impact. **Cuvinte cheie:** știința complexității, terapie intensivă, sepsis, epilepsie, modele bazate pe agenți, modele dinamice a sistemelor, învățare automată, învățare a reprezentării, complexitate Kolmogorov-Chaitin, modele de limbaj mari, sisteme multi-agent, generare augmentată prin recuperare, gemeni digitali. **Scopul studiului:** Dezvoltarea de metode inteligente inovatoare, algoritmi și aplicații software pentru terapia intensivă, bazate pe știința complexității, pentru a îmbunătăți diagnosticul precoce, predicția și gestionarea afecțiunilor critice precum sepsisul și crizele epileptice. **Obiectivele studiului:** Stabilirea unui cadru de știință a complexității pentru sistemele de terapie intensivă; Evaluarea modelării bazate pe agenți, dinamica sistemelor și hibridă pentru simulări fiziologice; Identificarea și analiza seturilor mari de date pentru sepsis și epilepsie; Dezvoltarea de preprocesare avansată a datelor cu estimarea complexității algoritmice; Integrarea învățării reprezentării și a învățării automate pentru predicții îmbunătățite; Incorporarea sistemelor multi-agent bazate pe modele de limbaj mari pentru gestionarea sepsisului; și Crearea de instrumente software pentru aplicații clinice și de cercetare. **Noutate științifică și originalitate.** Teza introduce o integrare nouă a științei complexității cu terapia intensivă, valorificând neliniaritatea și emergența pentru a aborda lacunele de diagnostic. Este pionieră în utilizarea complexității Kolmogorov-Chaitin (KCC) prin descompunerea în blocuri pentru preprocesarea semnalelor biomedicale, îmbunătățind detectarea tiparelor în datele nestăționare. Cadru de modelare hibridă, care combină abordări bazate pe agenți și dinamica sistemului pentru simulări, cum ar fi livrarea oxigenului fetal, este inovator. În plus, aplicarea modelelor de limbaj mari cu generare augmentată prin recuperare și sisteme multi-agent pentru gestionarea sepsisului reprezintă o abordare de ultimă generație a deciziilor clinice în timp real, distingând această lucrare de metodele reducționiste tradiționale.

Principalele rezultate. Cercetarea stabilește un cadru științific al complexității, modelând cu succes procese fiziologice precum edemul pulmonar cardiogen și livrarea oxigenului fetal, utilizând metode bazate pe agenți, dinamica sistemului și hibride. Preprocesarea avansată, inclusiv estimarea CKC, transformă datele EEG și sepsis pentru învățare automată, atingând performanțe predictive ridicate. Instrumente software create precum ISAAC-EEG-BDM-NLP și ISAAC Sepsis Expert permit detectarea și gestionarea precoce, sistemele bazate pe modele de limbaj mari îmbunătățind respectarea ghidurilor privind sepsisul. **Semnificația teoretică a cercetării.** Teza promovează știința complexității prin formalizarea aplicării sale în terapia intensivă, integrând-o cu modele, învățare automată și inteligență artificială. Aceasta contribuie cu o nouă paradigmă a științei datelor despre complexitate, conectând teoria sistemelor și abordările bazate pe date. Utilizarea KCC pentru analiza semnalelor biomedicale oferă un salt teoretic în captarea dinamicii emergente, în timp ce modelarea hibridă și sistemele multi-agent oferă noi cadre pentru înțelegerea fenomenelor comune pentru terapia intensivă, îmbogățind cercetarea transdisciplinară. **Valoarea aplicativă a lucrării.** Instrumentele dezvoltate oferă soluții practice pentru predicția și gestionarea timpurie a sepsisului și prognoza convulsiilor bazată pe EEG, îmbunătățind luarea deciziilor clinice și îngrijirea personalizată. Aceste aplicații sunt scalabile pentru medii cu resurse limitate, cum ar fi Moldova, sprijinind triajul critic, planificarea intervențiilor și educația medicală prin simulări interactive. **Implementarea rezultatelor științifice.** Prototipurile software, ISAAC-EEG-BDM-NLP pentru cercetarea epilepsiei și ISAAC Sepsis Expert și MA System pentru gestionarea sepsisului clinic, sunt concepute pentru integrarea în sistemul de sănătate din Republica Moldova. Sunt planificate implementări pilot în unitățile de terapie intensivă, în așteptarea aprobării autorităților de reglementare și a validării prospective, cu potențialul unei adopții pe scară largă prin intermediul platformelor bazate pe cloud pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților.

SUMMARY

Iapăscuță Victor, "Intelligent methods and software algorithms for intensive care. A complexity science approach," postdoctoral thesis in computer sciences and medicine, Chisinau, 2025

Thesis structure: The thesis comprises 275 pages and includes an introduction, 8 chapters, conclusions, a bibliography of 401 sources, 5 appendices, 87 figures, and 37 tables. The research resulted in 54 scientific works, with 20 as the sole author, 34 as the first/last author, including 25 articles of which 14 publications in journals/editions with an impact factor. **Keywords:** complexity science, intensive care medicine, sepsis, epilepsy, agent-based modeling, system dynamics modeling, machine learning, representation learning, Kolmogorov-Chaitin complexity, large language models, multi-agent systems, retrieval-augmented generation, data preprocessing, digital twins. **The aim of the study.** Developing innovative intelligent methods, algorithms, and software applications for intensive care medicine, grounded in complexity science, to enhance early diagnosis, prediction, and management of critical conditions like sepsis and epileptic seizures. **Objectives of the study:** establishing a complexity science framework for intensive care systems; evaluating agent-based, system dynamics, and hybrid modeling for physiological simulations; identifying and analyzing datasets for sepsis and epilepsy; developing advanced data preprocessing with algorithmic complexity estimation; integrating representation learning and machine learning for improved predictions; incorporating large language model-based multi-agent systems for sepsis management; and creating software tools for clinical and research applications in Moldova. **Scientific novelty and originality.** The thesis introduces a novel integration of complexity science with intensive care, leveraging nonlinearity and emergence to address diagnostic gaps. It pioneers the use of Kolmogorov-Chaitin complexity (KCC) via block decomposition for preprocessing biomedical signals, enhancing pattern detection in non-stationary data. The innovative hybrid modeling framework combines agent-based and system dynamics approaches for multiscale simulations, such as fetal oxygen delivery. Additionally, the application of large language models with retrieval-augmented generation and multi-agent systems for sepsis management represents a cutting-edge approach to real-time clinical decision-making, distinguishing this work from traditional reductionist methods. **Main results.** The research establishes a complexity science framework that successfully models physiological processes, such as cardiogenic pulmonary edema and fetal oxygen delivery, using agent based, system dynamics, and hybrid methods. Advanced preprocessing, including KCC estimation and imputation, transforms EEG and sepsis data for machine learning, achieving high predictive performance. Software tools like ISAAC-EEG-BDM-NLP and ISAAC Sepsis Expert enable early detection and management, with large language model-based systems improving sepsis guideline adherence. **The theoretical significance of the research.** The thesis advances complexity science by formalizing its application in intensive care and integrating it with modeling, machine learning, and AI. It contributes a novel complexity data science paradigm that bridges systems theory and data-driven approaches. The use of KCC for biomedical signal analysis offers a theoretical leap in capturing emergent dynamics, while hybrid modeling and multi-agent systems provide new frameworks for understanding multiscale ICU phenomena, enriching transdisciplinary research. **Applicative value of the work.** The developed tools offer practical solutions for early sepsis prediction and management and EEG-based seizure forecasting, enhancing clinical decision-making and personalized care. These applications are scalable for resource-limited settings like Moldova, supporting ICU triage, intervention planning, and medical education through interactive simulations. **Implementation of scientific results.** The software prototypes, ISAAC-EEG-BDM-NLP for epilepsy research and ISAAC Sepsis Expert and MA System for clinical sepsis management, are designed for integration into Moldova's healthcare system. Pilot implementations in ICUs are planned, pending regulatory approval and prospective validation, with potential for broader adoption via cloud-based platforms to improve patient outcomes.

IAPĂSCURTĂ Victor

**METODE ȘI ALGORITMI SOFTWARE INTELIGENȚI PENTRU
TERAPIA INTENSIVĂ. ABORDARE PRIN PRISMA ȘTIINȚEI
COMPLEXITĂȚII**

**122.03 – MODELARE, METODE MATEMATICE, PRODUSE PROGRAM
321.19 – ANESTEZIOLOGIE ȘI TERAPIA INTENSIVĂ**

Rezumatul tezei de doctorat habilitat în informatică și medicină

Aprobat pentru tipar
Hârtie offset, tipărire digitală
Unități de tipar: 4.0

Format A5
Tiraj 50 de exemplare
Nr. comandă xxx

Tipărit la "Poligrafia" Chișinău, str. Sarmisegetusa 45/1,
telefon: 069250533