



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Prof. dr hab. inż. Jacek Leszczyński
Akademia Górniczo-Hutnicza im. St. Staszica w Krakowie
Wydział Energetyki i Paliw
Katedra Maszyn Ciepłych i Przepływowych
Al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków

Kraków, dn. 9 września 2023 roku

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Mikołaja Stryczyńskiego
pt. Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem
równań z dwoma czasami opóźnień**

Podstawą do opracowania opinii stanowi pismo RDIME.512.16.2023 (RDIME/132/51/2023) z dnia 28.06.2023 r. Pani Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynierii Mechanicznej Politechniki Śląskiej. Promotorem rozprawy doktorskiej jest prof. dr hab. inż. Ewa Majchrzak.

W ramach opracowanej opinii oceniono trafność i poprawność doboru tytułu rozprawy, analizę wyników własnych, poprawność zastosowanego piśmiennictwa, celu, tezy i zakresu pracy, praktycznego wykorzystania wyników badań, wniosków końcowych, jak również oceniono czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz czy Kandydat do stopnia naukowego doktora reprezentuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Ocenę w zakresie ww. kryteriów przedstawiono w rozdziałach: 1. Ogólna charakterystyka pracy doktorskiej, 2. Uwagi i komentarze do pracy, 3. Wnioski końcowe.

1. Ogólna charakterystyka pracy doktorskiej

Rozprawa doktorska została poświęcona modelowaniu matematycznemu, rozwiązaniom dyskretnym i analizom komputerowym niezwykle złożonego zagadnienia biomechanicznego jakim jest proces oddziaływania strumienia ciepła – nisko- i wysokotemperaturowego, na uszkodzone tkanki i organy biologiczne, w wyniku namnażania się nieprawidłowych komórek, zwanych komórkami nowotworowymi. Jednym z zabiegów niszczenia komórek nowotworowych, stosowanych w praktyce klinicznej jest technika hipertermii onkologicznej, której istotą polega na miejscowym – lub wręcz punktowym nagrzewaniu uszkodzonych tkanek w celu ich denaturacji, co prowadzi do niwelacji komórek nowotworowych



Wydział Energetyki i Paliw, Katedra Maszyn Ciepłych i Przepływowych

al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków
tel. +126173389, e-mail: jsie@agh.edu.pl

zazwyczaj również powodując niewielkie uszkodzenie zdrowych tkanek. Stosowanie hipertermii w praktyce i zabiegach lekarskich może prowadzić do zmniejszania się guzów poprzez niwelację komórek nowotworowych oraz niszczenie białek i struktur w komórkach. Technika hipertermii poddawana jest badaniom klinicznym i nie jest szeroko dostępna. Jedną z trudności jest dobór przez operatora (lekarz onkologiczny) odpowiedniej dawki strumienia ciepła, jak również czasu przekazywania tego strumienia do tkanki nowotworowej. Dla każdego przypadku klinicznego - uwzględniając złożoność tkanki biologicznej, umiejscowienie nowotworu, funkcje tkanki i komórek, operator podejmuje indywidualną decyzję dotyczącą dawki strumienia ciepła oraz czasu oddziaływania, przy czym decyzja ta zazwyczaj jest oparta na doświadczeniu klinicznym, eksperymentach medycznych i wiąże się z dużym ryzykiem popełnienia błędu medycznego, tj. uszkodzenia zdrowych tkanek. Na tej kanwie dostrzegam wysoką trafność i potrzebę podjęcia, przez Kandydata do stopnia doktora, tematyki modelowania matematycznego tak złożonego problemu przekazywania ciepła do tkanek nowotworowych, co wymaga opracowania ilustracji matematycznej zjawisk przepływu ciepła, jak również dotyczy zjawisk zaistniałych w samych tkankach. Są to procesy sprzężone i wieloskalowe, a efektem ich współistnienia jest dynamika zmian temperatury w obszarach nagrzewanych oraz ocena stopnia zniszczenia nowotworu. Analiza literatury doprowadziła Kandydata do wniosku, iż stosowanie równania Pennesa lub Cattaneo-Vernotte'a do ilustracji matematycznej dynamiki zmian pola temperatury w tkance nowotworowej nie dałoby poprawnych rezultatów, z uwagi na niejednorodną strukturę tkanki biologicznej, co implikuje opóźnienia w przekazywaniu strumienia ciepła w odniesieniu do przyrostu temperatury (czas relaksacji), jak również w sprzężonym i odwrotnym zagadnieniu występuje opóźnienie przyrostu temperatury w odniesieniu do strumienia przekazywanego ciepła (czas termalizacji). Autor zauważył, iż w literaturze zaczyna się stosować równania z dwoma czasami opóźnień, ale przy założeniu, że wielkości opisujące własności termofizyczne tkanki są stałe, co z kolei przeczy wynikom badań eksperymentalnych, ponieważ wraz ze wzrostem temperatury w tkance zmienia się jej właściwa pojemność cieplna odniesiona do jednostki objętości (ciepło sterowe), jak również zmienia się współczynnik przewodzenia ciepła. Uwzględniając wagę techniki hipertermii onkologicznej oraz - co podkreśla Autor na podstawie zaawansowanego przeglądu literatury niską skuteczność modeli matematycznych w odniesieniu do badań eksperymentalnych, zaplanowane i przeprowadzone w ramach pracy modelowanie matematyczne procesu hipertermii - zwłaszcza wysokotemperaturowej z uwzględnieniem zmiennych parametrów termofizycznych stanowią cenny wkład w zakresie wspomagania technik klinicznych, w szczególności w zakresie doboru czasu i poziomu temperatury przyjętych do przeprowadzenia zabiegu.

Badania przeprowadzone w pracy obejmowały głównie zagadnienia:

- zaawansowanego modelowania matematycznego procesów hipertermii wysokotemperaturowej poprzez wykorzystanie równań opisujących dwa czasy opóźnień (czas relaksacji, czas termalizacji),
- zaawansowanego modelowania matematycznego procesów hipertermii średniotemperaturowej poprzez sprzężenie zwrotne z równaniami przepływu i uwzględnienie wymiany ciepła z siecią naczyń krwionośnych,
- zaawansowanego modelowania matematycznego procesów zniszczenia tkanki nowotworowej za pomocą wiązki laserowej,
- opracowania nowatorskich schematów różnicowych, uwzględniających wzajemne powiązania pomiędzy wielkościami obserwowanymi z wykorzystaniem schematu niejawnego,
- przeprowadzenia porównań z wynikami badań eksperymentalnych dostępnych w literaturze w celu weryfikacji poprawności i zakresów stosowalności ww. modeli matematycznych,
- przeprowadzenia oryginalnych analiz wrażliwości i własnych analiz oraz interpretacji wyników po to, aby ocenić przydatność własnego podejścia do pozyskania nowej wiedzy o szybkości zmian temperatury w tkance nowotworowej, czasu oddziaływania strumieniem ciepła na tkankę, jak również do oceny stopnia zniszczenia nowotworu.

Podjęcie tematu przez Kandydata do stopnia doktora uważam za w pełni uzasadnione, a uzyskane wyniki są bez wątpliwości oryginalne i bardzo cenne dla dalszego rozwoju techniki hipertermii onkologicznej oraz w całości mieszczą się w dyscyplinie inżynieria mechaniczna.

Praca doktorska liczy 128 stron i została podzielona na 6 rozdziałów, dodatkowo wzbogacona o spis oznaczeń, literaturę oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W Rozdziale 1 Doktorant wprowadza i wyjaśnia stosowanie pojęć z zakresu medycyny, jak również formułuje tezę oraz cel i zakres rozprawy. Rozdział 2 został poświęcony analizie literatury zorientowanej pod kątem modelowania matematycznego procesu hipertermii onkologicznej. Rozdział ten liczy 18 stron – tj. ok. 12% zawartości pracy, a spis literatury ujmuje 146 pozycji. Analiza literatury mogłaby być nieco bogatsza, gdyż modelowanie dynamiki wymiany ciepła w tkance biologicznej jest wysoce złożonym zagadnieniem. Autor wspomina, że istnieją modele oparte o teorię ciał porowatych, ale nie analizuje ich w swojej pracy doktorskiej. Zatem powstaje pytanie: dlaczego pominął tę analizę literatury? Rozdziały 3-5 stanowią już oryginalne wyniki badań, które Autor samodzielnie opracował. Rozdział 6 jest podsumowaniem całej pracy oraz zawiera wskazówki dotyczące dalszych kierunków

badani. Ostatnie rozdziały zawierają spis literatury oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Struktura pracy jest poprawna i układa się w logiczną całość.

Autor postawił tezę pracy, iż w przypadku ilustracji matematycznej zjawiska hipertermii wysokotemperaturowej należy uwzględnić zmienność parametrów termofizycznych, a w przypadku nagrzewania laserem należy wziąć pod uwagę parametry optyczne analizowanej tkanki biologicznej. W celu pracy przyjął założenie, iż czasowo-przestrzenny rozkład temperatury w badanej tkance będzie modelowany za pomocą równania z dwoma czasami opóźnień (czas relaksacji, czas termalizacji), a dla przypadku nowotworów położonych w pobliżu wysoko unaczynionych tkanek należy opis matematyczny uzupełnić o równanie Fouriera-Kirchhoffa dla podobszaru przepływu krwi w naczyniach, a następnie dodać warunek brzegowy, który pozwoli na powiązanie obu równań. Kolejny analizowany przypadek - nagrzewanie tkanki wiązką światła spolaryzowanego (laser), został opisany równaniem z dwoma czasami opóźnień sprzężonym z równaniem dyfuzji optycznej, gdzie Doktorant uwzględnił zmienne parametry optyczne tkanki biologicznej. Zarówno teza pracy jak i cel oraz zakres to ambitne przedsięwzięcia Doktoranta, które wymagają wielu umiejętności i płynności w posługiwaniu się przekształcaniem fenomenologii zjawisk i procesów na ilustrację matematyczną, przekształceniami algebraicznymi, dyskretyzacją równań stanu, tj. przejściem na równania różnicowe, opracowaniem algorytmów, implementacją w postaci programów komputerowych, krytyczną analizą wprowadzanych danych, prowadzeniem analiz wrażliwości. Z treści pracy wnoszę, iż Autor opanował wszystkie ww. umiejętności i stworzył własny warsztat badawczy.

Za oryginalne i twórcze osiągnięcia Kandydata uważam:

- Przekształcenia algebraiczne w Rozdziale 2, które prowadzą do wektorowego równania przepływu ciepła w wielofazowym ośrodku niejednorodnym - przypadek tkanki biologicznej, gdzie Autor uwzględnił zmienną właściwą pojemność, zmienną gęstość, zmienny współczynnik przewodzenia ciepła dla tkanki, które to wielkości są zależne od zmiennej stanu (czasowo-przestrzenny rozkład temperatury w analizowanej tkance);
- Opracowanie funkcji aproksymacyjnych (równania (2.22)-(2.26)) dla właściwej pojemności cieplnej i współczynnika przewodzenia, które pozwalają na ciągłą zmianę tych wielkości fizycznych w funkcji temperatury.
- Zależności (2.30), (2.31) ilustrujące zmienność składnika metabolicznego i prędkości perfuzji krwi od temperatury;
- Przekształcenia algebraiczne w Rozdziałach 3-5 prowadzące do sformułowania matematycznych modeli opisujących proces zmian temperatury w tkance;
- Wszystkie schematy różnicowe w Rozdziałach 3-5 oraz algorytm (Rys. 5.1) prowadzące do opracowania programów komputerowych, jak również wykorzystanie dorobku grupy badawczej prof. Ewy Majchrzak, prof. Bohdan

Mochnicki [79] do stosowania schematu niejawnego jako bezwarunkowo stabilnego;

- Uwzględnienie w modelu dynamiki hipertermii wysokotemperaturowej procesu parowania wody i opisanie tego procesu równaniami stanu;
- Przeprowadzenie analizy dokładności prowadzonych obliczeń – Rozdział 4;
- Przeprowadzenie analiz wrażliwości i wykonanie interpretacji własnej dla otrzymanych wyników.

Ww. osiągnięcia świadczą o oryginalnym rozwiązaniu problemu badawczego dotyczącego dynamiki zmian pola temperatury w tkance biologicznej oraz oceny stopnia destrukcji nowotworu, co przekłada się na zastosowanie wyników w praktyce klinicznej leczenia pacjentów metodą hipertermii zmiennie-temperaturowej, gdzie opracowane modele mogą wspomagać operatora (lekarz onkologiczny) w podejmowaniu decyzji odnośnie natężenia strumienia ciepła oraz czasu wykonywania zabiegu. Recenzowana rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu wymiany ciepła w ośrodkach złożonych, z uwzględnieniem sprzężeń pomiędzy równaniami stanu oraz wielkoskalowego i silnie nieliniowego charakteru analizowanych przez Autora przypadków hipertermii. Mgr inż. Mikołaj Stryczyński wyказаł również umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, ponieważ opracował własne funkcje aproksymujące, schematy różnicowe, algorytmy rozwiązywania, programy komputerowe oraz przeprowadził cały szereg analiz wrażliwości i na tej podstawie opracował oryginalne wyniki symulacji komputerowych, które zamieścił w Rozdziałach 2-5.

2. Uwagi i komentarze do pracy

W trakcie analizy treści rozprawy doktorskiej sformułowano uwagi do Autora, które podzielono umownie na uwagi o charakterze dyskusyjnym oraz uwagi o charakterze redakcyjnym.

Uwagi o charakterze dyskusyjnym nie wpływające na merytoryczną stronę pracy

- 1) Uwzględnienie procesu parowania wody jest oczywiście poprawne, ale w zakresie temperatur powyżej 99,62 °C mamy już do czynienia z wrzeniem, czyli z gwałtownym parowaniem. Czy Autor wziął taki proces pod uwagę?
- 2) W jaki sposób zweryfikować wartości czasu relaksacji i czasu termalizacji? Czy istnieje zależność pomiędzy tymi czasami? Który z tych czasów jest większy, a który mniejszy i dlaczego?
- 3) Str. 16: Dlaczego Autor założył tylko warunek brzegowy Neumana dla nagrzewanej tkanki? Czy można też przyjąć warunki brzegowe innego rodzaju?
- 4) Czy właściwa pojemność cieplna $c(T)$ w równaniu (2.3) jest przyjęta w stałym ciśnieniu czy w stałej objętości?

- 5) Str. 24: „... urządzenie wskazywało asymptotyczny wzrost mierzonych wartości parametrów cieplnych ...” - jakie to było urządzenie i jakie parametry cieplne zostały zmierzone lub wyznaczone?
- 6) Czy Doktorant potrafi wytłumaczyć wzrost współczynnika przewodzenia ciepła w zakresie temperatur do 100 °C na gruncie dostępnej literatury? Czym taki wzrost jest spowodowany?
- 7) Rys. 2.8 i 2.9: Czy można zinterpretować wyniki w ten sposób, iż temperatura w okolicach 55 °C jest najlepszą temperaturą do prowadzenia procesu hipertermii wysokotemperaturowej?
- 8) Str. 35: Oryginalny wynik pracy [56] podkreśla wkład grupy badawczej prof. Ewy Majchrzak w rozwój modelowania matematycznego dotyczącego oceny stopnia denaturacji tkanki. Prosiłbym o komentarz jak to będzie z powrotem tkanki do stanu naturalnego w przypadku stosowania zabiegu hipertermii wysokotemperaturowej?
- 9) Równanie (3.3) - w jaki sposób uzyskano prawą stronę równania?
- 10) Równanie (3.11) - czy można przyjąć inny warunek brzegowy lub kombinację elementarnych warunków brzegowych?
- 11) Proszę o podanie interpretacji wyników przedstawionych na rysunku 3.3?
- 12) Str. 50: Doktorant stwierdza cyt. „Zapewne potrzebne są dalsze badania eksperymentalne związane z dokładniejszym wyznaczaniem czasów opóźnień”. Powstaje pytanie jak takie badania przeprowadzić?
- 13) Rys. 3.5: Dlaczego zawartość wody w zakresie temperatur 30-90 °C jest praktycznie stała? - parowanie wody rozpoczyna się już powyżej 0 °C.
- 14) Proszę o komentarz i interpretację wyników przedstawionych na rysunku 3.10.
- 15) Str. 63: prędkość krwi v jest niewielka, a pytanie brzmi jaka jest liczba Reynoldsa dla naczynia krwionośnego?
- 16) Str. 64: Dlaczego Doktorant zadał poziom temperatury poboczniczy 37 °C?
- 17) W jaki sposób powstały warunki początkowe określone zależnością (4.13)?
- 18) Rys. 4.4, Rys. 4.8: Proszę o autorską interpretację wyników, szczególnie w zakresie czasów związanych z przebiegiem temperatury w wyróżnionych obszarach tkanki.
- 19) Rys. 4.15-4.18: To są oryginalne wyniki, a pytanie brzmi: czy istnieją wartości graniczne czasu nagrzewania i gęstości mocy? - tzn. jak krótki może być czas nagrzewania i jak duża może być gęstość mocy?
- 20) Równanie (5.5) - dlaczego wyrażenie po prawej stronie jest dzielone przez dwa.
- 21) Str. 87, ostatni wiersz: czy Doktorant prawidłowo używa pojęcia „aproksymacji różnicowej”?
- 22) Rys. 5.1: Proszę o komentarz do algorytmu obliczeń i wyjaśnienie zasady działania. Dlaczego w klatce decyzyjnej przyjęto kryterium „ $\leq 10^{-7}$ ”, czy 0,01 wystarczy, aby zapewnić stabilność rozwiązania?

23) Tabela 5.1: Z czego wynika przyjęcie wartości czasów relaksacji i termalizacji? Czy Doktorant nie powinien wykonać analizy wrażliwości?

24) Rozdział 6:

- a. Str. 108, Wniosek Nr 3: czy nie należy rozpatrywać procesu parowania w zakresie temperatur 0... 99,62 °C, a w zakresie wyższych temperatur analizować już proces wrzenia?
- b. Str. 109, Wniosek Nr 2: Czy konieczne jest rozwiązywanie zagadnienia innymi metodami, skoro zastosowana przez Doktoranta metoda różnic skończonych i wykorzystanie schematu niejawnego dała pozytywne rezultaty?

Uwagi o charakterze redakcyjnym

- 1) Spis oznaczeń: format spisu jest nieczytelny, nie stosujemy środkowania kolumn, ale wyrównanie do lewej strony:
 - a. Pojęcia pojemności cieplnej w termodynamice są określane jako właściwa pojemność cieplna substancji z zaznaczeniem w stałym ciśnieniu lub w stałej objętości.
 - b. Pojęcie pojemności cieplnej $MJ/(m^3K)$ – stosowane jest w termodynamice pojęcie właściwej pojemności cieplnej w stałej objętości lub synonim ciepło sterowe [Ochęduszek S., Termodynamika, WNT, W-wa, 1967].
 - c. Oznaczenie R_g i jednostka miary $J/(mol \cdot K)$ wskazują, że jest to uniwersalna stała gazowa, a dla konkretnej substancji używamy indywidualnej stałej gazowej z jednostką miary $J/(kg \cdot K)$.
 - d. Czy współczynnik dyfuzji optycznej D nie posiada jednostki miary?
- 2) Str. 14 „czasoprzestrzennych” – piszemy czasowo-przestrzennych, jak również nie stosujemy w języku polskim pojęcia obliczeń numerycznych, ale symulacji komputerowych.
- 3) Str. 19, „... basuje” raczej bazuje.
- 4) Separatorem miejsc dziesiętnych w nomenklaturze polskiej jest przecinek nie kropka, przykładowo w równaniu (2.14) liczbę 0.5075 należało przedstawić jako 0,5075.
- 5) Tabela 3.2: w opisach kolumn Maksymalna temperatura w punkcie A, Maksymalna temperatura w punkcie B brakuje jednostki miary.
- 6) Str. 74: „... ochładzalnika ...” – lepiej płynu chłodzącego.
- 7) Str. 74, 3 wiersz od dołu: jest „... tabeli 4.1 ...”, a powinno być „... tabeli 4.2 ...”
- 8) Rys. 5.10, 5.11, 5.12, 5.19, 5.20, 5.21: w legendzie brakuje jednostek miary.

3. Wnioski końcowe

W posumowaniu recenzji stwierdzam, że praca doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020r. poz. 85 z późn. zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Mechaniczna Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Mikołaja Strczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, z uwagi na oryginalne wyniki analiz komputerowych, ich poprawną interpretację, opracowanie oryginalnych schematów różnicowych, opracowanie programu komputerowego o wysoce złożonej strukturze danych, możliwość praktycznego zastosowania wyników w badaniach klinicznych, jak również empatyczną stronę zagadnienia badawczego i samej pracy, wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynieria Mechaniczna Politechniki Śląskiej o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Prof. Jacek Leszczyński

/podpis odręczny/

*wyłączenie jawności w zakresie danych osobowych oraz ochrony prywatności osoby fizycznej na podstawie art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj. Dz.U. z 2016 r., poz. 1764)