

Częstochowa, 05.09.2023 r.

Prof. dr hab. Stanisław Kukla
emeryt – ostatnie zatrudnienie:
Katedra Matematyki
Wydział Inżynierii Mechanicznej i Informatyki
Politechnika Częstochowska

Opinia

**o rozprawie doktorskiej mgra inż. Mikołaja Stryczyńskiego
pt. „Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem
równań z dwoma czasami opóźnień”**

Promotor pracy: prof. dr hab. inż. Ewa Majchrzak

Podstawa formalna wykonania opinii:

- pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynieria Mechaniczna Wydziału Mechanicznego Technologicznego Politechniki Śląskiej, prof. dr hab. inż. Ewy Majchrzak, z dnia 28.06.2023 r.

1. Charakterystyka pracy

Przedstawiona do opinii rozprawa doktorska pt. „Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem równań z dwoma czasami opóźnień” zawiera 128 stron i składa się z sześciu rozdziałów poprzedzonych spisem treści i spisem oznaczeń. Po ostatnim, szóstym rozdziale w rozprawie zamieszczono bibliografię oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Bibliografia zawiera 146 pozycji, w tym 3 prace, których współautorem jest Doktorant.

W rozdziale pierwszym Doktorant przedstawił wprowadzenie do tematyki rozprawy, sformułował cel i tezę pracy oraz omówił zawartość kolejnych rozdziałów rozprawy doktorskiej. Rozprawa doktorska ma wykazać zawarte w tezie pracy stwierdzenie, że w modelowaniu matematycznym hipertermii wysokotemperaturowej konieczne jest uwzględnienie zmiennych wraz z temperaturą parametrów termofizycznych, a przy nagrzewaniu wiązką laserową także zmiennych parametrów optycznych tkanki biologicznej. W oddzielnych podrozdziałach rozdziału pierwszego Autor przedstawił również podstawowe definicje pojęć stosowanych w onkologii i występujących w dalszej części pracy, a także przedstawił krótki przegląd metod zwalczania nowotworów, wskazał na istniejące modele

Biuro Dziekana

wpłynęło dnia 11.09.2023
R.DJMe.11981.511.2023
nr zał.

matematyczne zjawiska hipertermii oraz na brak badań w zakresie modelowania matematycznego hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem równań różniczkowych z dwoma czasami opóźnień.

W rozdziale drugim pracy zawarto przegląd literatury dotyczącej przewodzeni ciepła w tkance biologicznej i modelowania matematycznego hipertermii. Wychodząc od związku strumienia ciepła i gradientu temperatury z dwoma czasami opóźnień przedstawiono wyprowadzenie równania różniczkowego przewodzenia ciepła z parametrami zależnymi od temperatury. Omówiono zależności współczynnika przewodzenia ciepła i pojemności cieplnej od temperatury, przyjmowane przez innych autorów badań dla tkanek biologicznych. Przedyskutowano znane w literaturze zależności od temperatury prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego, które występują w równaniu przewodzenia ciepła z dwoma czasami opóźnień. Przedmiotem kolejnego podrozdziału są problemy matematycznego modelowania termicznego zniszczenia tkanki biologicznej. Zaprezentowano stosowane metody szacowania stopnia zniszczenia tkanki przez wykorzystanie całki Arrheniusa oraz parametru dawki termicznej. Ważnym wnioskiem Autora z dokonanego przeglądu literatury jest stwierdzenie, że zależności parametrów termofizycznych tkanek biologicznych od temperatury są kluczowe dla prawidłowego planowania terapii termoablacyjnych na podstawie modeli matematycznych hipertermii.

Rozdział trzeci rozprawy jest poświęcony matematycznemu modelowaniu hipertermii wysokotemperaturowej. Rozważano osiowosymetryczny wycinek tkanki, dlatego równanie różniczkowe przewodzenia ciepła zapisano w walcowym układzie współrzędnych. Nieliniowe równanie z dwoma czasami opóźnień o współczynnikach zależnych od temperatury uzupełniono warunkami początkowymi i brzegowymi, a następnie występujące w równaniach operatory aproksymowano stosując metodę różnic skończonych. Zastosowano stały krok siatki różnicowej w kierunku promieniowym i osiowym oraz stały krok czasu. Układ równań otrzymany według niejawnego schematu metody różnic skończonych dla każdego kroku czasu rozwiązywano numerycznie metodą iteracyjną. Pokreślono, że zastosowany algorytm jest bezwarunkowo stabilny. Badania numeryczne przeprowadzono przyjmując stałe oraz zależne od temperatury parametry termofizyczne. Wyniki symulacji w wybranych punktach rozważnego obszaru zilustrowano graficznie. Badano również wpływ prędkości perfuzji krwi i składnika metabolicznego występujące w równaniu przewodzenia ciepła na rozkład temperatury, a także na wartości całki Arrheniusa w obszarze tkanki. Zwrócono uwagę na potrzebę badań eksperymentalnych w celu dokładniejszego wyznaczenia czasów opóźnień,

gdyż wartości czasu relaksacji, a także czasu termalizacji podawane w literaturze przez różnych autorów, znacznie różnią się między sobą. W kolejnym podrozdziale rozdziału trzeciego przedstawiono wyniki badań wpływu parowania wody zawartej w tkance na krzywe nagrzewania w przypadku hipertermii wysokotemperaturowej. Uwzględniając w równaniu przewodzenia ciepła z dwoma czasami opóźnień składnik związany z parowaniem wody, wykorzystano podawaną w literaturze funkcję określającą udział wody w tkance, która została wyznaczona na podstawie badań eksperymentalnych. Wyniki badań numerycznych krzywych nagrzewania w wybranych punktach tkanki, rozkłady temperatur i całki Arrheniusa w wybranych chwilach czasu przedstawiono na rysunkach.

W rozdziale czwartym Doktorant przedstawił wyniki badań własnych w zakresie modelowania hipertermii średniotemperaturowej z uwzględnieniem pojedynczego naczynia krwionośnego w rozważanym obszarze tkanki nowotworowej. Model matematyczny stanowi równanie przewodzenia ciepła z dwoma czasami opóźnień w tkance nowotworowej poza naczyniem krwionośnym i równanie Fouriera-Kirchhoffa z wprowadzonymi czasami opóźnień, które obowiązują w naczyniu krwionośnym. W sformułowaniu zagadnienia przyjęto stałe parametry termofizyczne tkanki i krwi. Równania różniczkowe opisujące pole temperatur w obszarze tkanki nowotworowej i w naczyniu krwionośnym uzupełniono warunkami początkowymi i brzegowymi oraz warunkami kontaktu na powierzchni styku tkanki i naczynia krwionośnego. Rozwiązanie numeryczne zagadnienia otrzymano stosując niejawną schemat metody różnic skończonych. Zmiany temperatury w wybranych punktach obszaru oraz rozkłady temperatury w kierunku promieniowym i w ściankach naczynia krwionośnego przy stałej temperaturze nowotworu zilustrowano na rysunkach. W kolejnym podrozdziale rozdziału czwartego zaprezentowano wyniki obliczeń najwyższej temperatury w środkowym punkcie nowotworu, rozkłady temperatury w rozważanym obszarze tkanki oraz rozkłady całki Arrheniusa przy założeniu, że w obszarze nowotworu działa źródło ciepła o stałej gęstości mocy. Badania numeryczne wykonano dla różnych wartości gęstości mocy i czasu ekspozycji przyjmując, że iloczyn gęstości mocy i czasu ekspozycji w każdym przypadku jest jednakowy. Autor omawia prezentowane wyniki badań i przedstawia wnioski dotyczące uzyskanych wyników. W oddzielnym podrozdziale Doktorant przedstawia badania dokładności przeprowadzonych obliczeń numerycznych i uzasadnia przyjętą w pracy dokładność obliczeń. Kolejny podrozdział stanowi podsumowanie wyników prezentowanych w rozdziale czwartym.

Rozdział piąty dotyczy modelowania niszczenia tkanki nowotworowej za pomocą wiązki lasera. W pierwszym podrozdziale przedstawiono krótki przegląd literatury dotyczącej propagacji światła i oddziaływania lasera na tkanki biologiczne. W modelu matematycznym przewodzenie ciepła w tkance opisuje równanie różniczkowe z dwoma czasami opóźnień, w którym występuje składnik opisujący oddziaływanie lasera na tkankę. Składnik ten jest zależny od fluencji światła, która z kolei jest zależna od parametrów optycznych tkanki. Część rozproszona fluencji światła jest wyznaczona z równania dyfuzji optycznej. W pracy przedstawiono algorytm rozwiązywania tego równania metodą różnic skończonych. Prezentowane wyniki obliczeń numerycznych dotyczą stałych, a także zmiennych parametrów optycznych tkanki biologicznej. Na rysunkach przedstawiono rozkłady temperatury w wybranych chwilach czasu dla różnych mocy lasera i czasu ekspozycji, a także porównanie zmian temperatury w czasie dla stałych i zmiennych parametrów optycznych tkanki w wybranym punkcie rozważanego obszaru. Zaprezentowano również wyniki badań numerycznych całki Arrheniusa obrazujące stopień zniszczenia tkanki nowotworowej dla różnych mocy lasera i czasu ekspozycji. W kolejnym podrozdziale przedstawiono wyniki badań rozkładu temperatury i całki Arrheniusa przy nagrzewaniu tkanki laserem z uwzględnieniem procentowego udziału wody w tkance. Stwierdzono, że zjawisko parowania wody zawartej w tkance występuje tylko, gdy tkanka jest nagrzewana laserem o dużej mocy przy czym odparowywanie wody wpływa znacząco na temperaturę nagrzewanej tkanki czyli także na wielkość obszaru jej zniszczenia.

W ostatnim, szóstym rozdziale rozprawy doktorskiej zawarto uwagi i wnioski końcowe oraz wskazano kierunki dalszych badań.

2. Uwagi i pytania

Praca jest napisana starannie, jednak podczas czytania nasuwają się pewne spostrzeżenia i uwagi. Do ważniejszych z nich należą:

- w podrozdziale 1.5 „Matematyczne modelowanie zjawiska hipertermii” krótko omówiono modele matematyczne przepływu ciepła w tkance biologicznej. W treści tego podrozdziału powinna być uwaga, że pełne omówienie tematyki modelowania hipertermii jest w rozdziale drugim rozprawy,
- na stronie 16 jest sformułowanie: „poszukiwano najmniejszej dokładności rozwiązania równań”. Prawdopodobnie w tym sformułowaniu powinno być: „poszukiwano największej dokładności rozwiązania”,

- na stronie 40 jest sformułowanie: „Ostatecznie równanie (3.6) jest następujące”, a powinno być raczej: „Ostatecznie równanie (3.6) przyjmuje postać” (równanie (3.9)),
- na kilku rysunkach prezentowanych w pracy brak jest opisu osi układu współrzędnych (np. rys. 3.4, rys. 5.3-5.8, rys. 5.13-5.15),
- podsumowanie rozdziału trzeciego stanowi streszczenie tego rozdziału. Brak jest wniosków dotyczących modeli prezentowanych w tym rozdziale,
- w równaniach (5.8) podano zależności parametrów optycznych tkanki od stopnia jej uszkodzenia określonego przez całkę Arrheniusa. Brak jest objaśnienia tych zależności lub cytowania literatury.

Wyszczególnione wyżej spostrzeżenia i uwagi mają charakter polemiczny i nie wpływają na ogólną ocenę rozprawy.

Sądzę, że bardziej dokładny opis matematyczny hipertermii tkanki z siecią naczyń krwionośnych można by uzyskać przez modelowanie przepływu ciepła z uwzględnieniem komórkowej budowy tkanki biologicznej. Powstają zatem pytania:

- czy prezentowane w rozprawie podejście można rozbudować tak, aby uwzględnić różne własności komórek tkanki nowotworowej?
- jakich innych metod można by użyć dla rozwiązania problemu w przypadku modelu, w którym uwzględniono zmieniające się z temperaturą własności komórek?

3. Ocena pracy

Problemy naukowe, które są przedmiotem opiniowanej rozprawy doktorskiej są związane z modelowaniem matematycznym hipertermii stosowanej w onkologii. Tematyka rozprawy jest interesująca i ważna z praktycznego punktu widzenia, gdyż wyniki uzyskane na podstawie zaproponowanych modeli mogą być użyteczne przy planowaniu leczenia pacjentów z chorobą nowotworową przez zastosowanie hipertermii. Należy zauważyć, że tematyka rozprawy wpisuje się w zakres badań dotyczących hipertermii, przepływu biociepła i zniszczenia tkanki nowotworowej, które są prowadzone w Katedrze Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej Wydziału Mechanicznego Technologicznego Politechniki Śląskiej.

Prezentowane w rozprawie modele matematyczne umożliwiają określenie temperatury tkanki poddanej hipertermii, a także określenie stopnia zniszczenia tkanki nowotworowej wskutek działania źródła ciepła w obszarze tej tkanki. Matematyczne sformułowanie problemu przewodzenia ciepła w tkance biologicznej jest poprawne. Również poprawnie pod względem matematycznym uwzględniono występowanie naczyń krwionośnych w obszarze tkanki.

Doktorant prawidłowo określił zakres badań i przedstawił wprowadzenie do tematyki modelowania matematycznego hipertermii stosowanej w onkologii. Dobór pozycji literatury w bibliografii prezentowanej w pracy jest właściwy. Układ pracy jest odpowiedni, a zamieszczone na końcu głównych rozdziałów podsumowania ułatwiają śledzenie prezentowanych treści. Według mojej opinii praca napisana jest poprawnie pod względem merytorycznym. Uwzględnienie w opisie matematycznym równań różniczkowych z dwoma czasami opóźnień świadczy o oryginalności rozprawy doktorskiej. Wysoka dokładność stosowanej metody iteracyjnej została potwierdzona przez porównanie wyników otrzymanych w kolejnych krokach iteracji. Rozważania przedstawione w rozprawie wymagały od Autora zarówno bardzo dobrego przygotowania w zakresie biomechaniki jak i metod numerycznych, a także dobrego przygotowania matematycznego. Sformułowany przez Doktoranta w pierwszym rozdziale rozprawy cel pracy został w pełni osiągnięty, a sformułowaną tezę pracy potwierdziły prezentowane wyniki symulacji komputerowych.

4. Wniosek końcowy

Rozprawę oceniam jednoznacznie pozytywnie, uważam że jest pracą wartościową wnoszącą wkład w rozwój dyscypliny naukowej Inżynieria Mechaniczna. Praca zawiera oryginalne rozwiązanie sformułowanego problemu naukowego. Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgra inż. Mikołaja Stryczyńskiego pt. „Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem równań z dwoma czasami opóźnień” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 20.04.2023 r., poz. 742).

Podsumowując, wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Mechaniczna Politechniki Śląskiej o dopuszczenie Pana mgra inż. Mikołaja Stryczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. Stanisław Kukla

/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)