



Gdańsk, 25.01.2025

dr hab. inż. Donata Konopacka-Łyskawa
Katedra Inżynierii Procesowej i Technologii Chemicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska
ul. Narutowicza 11/12
80-233 Gdańsk

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka pt. „Diagnostics of Hemolysis Risk in Atherosclerosis – Numerical Analysis and Experimental Studies”

wykonanej na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej,
której promotorem jest prof. dr hab. inż. Łukasz Makowski,
a promotorem pomocniczym dr inż. Wojciech Orciuch

1. Podstawa formalna wykonania recenzji

Podstawą przygotowania niniejszej recenzji jest pismo przewodnie Pana prof. dr hab. inż. Tomasza Sosnowskiego, Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna w Politechnice Warszawskiej z dnia 16 grudnia 2024 roku informujące o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia doktora Panu mgr. inż. Krystianowi Jędrzejczakowi. Recenzja została wykonana z uwzględnieniem kryteriów zawartych w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.; tekst jednolity Dz.U. z 11.10.2024 poz. 1571).

2. Ogólna charakterystyka rozprawy doktorskiej

Rozprawę doktorską Pana mgr. inż. Krystiana Jędrzejczaka stanowi zbiór sześciu opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych zatytułowany „Diagnostics of Hemolysis Risk in Atherosclerosis – Numerical Analysis and Experimental Studies” („Diagnostyka hemolizy w miażdżycy – analiza numeryczna i badania doświadczalne”). Artykuły naukowe zostały opublikowane w następujących czasopismach naukowych Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, Chemical Engineering Research and Design, Biomedicines i Journal of Clinical Medicine. Wymienione czasopisma znajdują się na liście czasopism punktowanych według wykazu MEiN z dnia 5 stycznia 2024 r. Wszystkie artykuły naukowe są pracami wieloautorskimi (od trzech do dziewięciu współautorów), a Doktorant jest w wszystkich tych artykułach pierwszym autorem.

Recenzowana rozprawa składa się z dwóch głównych części. W pierwszej, zawartej na 91 numerowanych stronach, przedstawiono omówienie problemu badawczego, które jest

poprzedzone streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem artykułów wchodzących w skład dysertacji, wykazem zawierającym syntetyczny opis wkładu Doktoranta w przygotowanie tych artykułów, zestawieniem projektów, w ramach których była wykonywana praca doktorska, listą nagród uzyskanych przez Doktoranta, listą konferencji, na których były prezentowane wyniki badań powiązane z rozprawą doktorską. Omówienie problemu badawczego zawiera cel pracy, hipotezy badawcze, zakres wykonanych badań, a całość uzupełnia wykaz cytowanej (116 pozycji), spis rysunków i tabel. Na drugą część rozprawy doktorskiej, przedstawioną na 106 nienumerowanych stronach, składają się artykuły naukowe wchodzące w skład cyklu, a każdy z artykułów jest poprzedzony szczegółowym omówieniem zakresu prac, które wykonał Doktorant. Z opisu wkładu pracy Doktoranta wynika, że we wszystkich opublikowanych artykułach miał znaczącą rolę w prowadzonych badaniach, zwłaszcza dotyczących modelowania CFD oraz przygotowania modelowych elastycznych modeli naczyń krwionośnych z użyciem drukarki 3D.

Układ recenzowanej pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich, których podstawą jest zbiór artykułów. Omówienie problemu naukowego, którego dotyczy rozprawa doktorska jest logiczne i napisane poprawnie. Praca zredagowana jest starannie i charakteryzuje się wysoką estetyką rysunków, fotografii i tabel. Mam tylko uwagi do sposobu cytowania literatury, gdyż w przedstawionym wykazie, nie wszystkie pozycje literaturowe mają pełne dane (np. [5], [37]), większość jest cytowana z uwzględnieniem cyfrowego identyfikatora dokumentu (doi), ale w części cytowań go nie zamieszczono, pomimo, że jest dostępny (np. [13], [15], [27]).

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Choroby układu krążenia to choroby związane z zaburzeniami w obrębie pracy serca i naczyń krwionośnych. Według dostępnych danych z Głównego Urzędu Statystycznego choroby układu krążenia były odpowiedzialne w 2021 roku za około 35% całkowitej liczby zgonów w Polsce, co czyni je główną przyczyną wśród wszystkich analizowanych czynników, wyprzedzając nowotwory, COVID i choroby układu oddechowego. W literaturze wskazuje się, że choroby układu krążenia są spowodowane przede wszystkim zmianami miażdżycowymi zachodzącymi w naczyniach krwionośnych związanymi z odkładaniem się blaszki miażdżycowej na ścianach naczyń krwionośnych, co skutkuje ich zwężeniem. Dlatego tematykę pracy uważam za bardzo aktualną i ważną, mającą potencjalny wpływ na postęp medycyny. Ta interakcja między narzędziami charakterystycznymi dla dyscypliny naukowej inżynieria chemiczna, a ich zastosowaniem do rozwiązania problemów dotyczących zagadnień medycznych stanowi o wartości recenzowanej pracy.

Doktorant postawił sobie ambitny cel, aby opracować wytyczne dla lekarzy w zakresie oceny ryzyka hemolizy w tętnicach dotkniętych miażdżycą oraz przygotować niedrogą platformę do szkolenia w zakresie skomplikowanych procedur angioplastyki z wprowadzeniem stentu. Aby go zrealizować sformułował pięć hipotez badawczych: (i) Obrazowanie medyczne, takie jak tomografia komputerowa lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, pozwala na uzyskanie wysokiej jakości modeli tętnic wieńcowych, szyjnych i mózgowych, które mogą być wykorzystane w zaawansowanych symulacjach CFD hemolizy krwi u pacjentów z miażdżycą; (ii) Istnieje związek między kształtem geometrycznym zwężenia cholesterolu a maksymalnym naprężeniem ścinającym odpowiedzialnym za ryzyko hemolizy, które można określić za pomocą obliczeń i eksperymentów CFD; (iii) Druk 3D umożliwia drukowanie w wysokiej rozdzielczości przezroczystych modeli naczyń krwionośnych w celu obserwacji procesów wewnątrz

fantomów; (iv) Możliwe są eksperymentalne pomiary przepływu podobnego do krwi w drukowanych modelach tętnic w celu weryfikacji symulacji CFD; (v) Możliwe jest opracowanie metodologii drukowania w 3D przezroczystych, elastycznych tętnic o właściwościach mechanicznych podobnych do tętnic naturalnych.

W pierwszej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej został przedstawiony model reologiczny krwi. Model opracowano wykorzystując bilans populacji uwzględniający aglomerację czerwonych krwinek, rozpad powstających aglomeratów oraz konwekcję i dyfuzję (PBBR). Zaproponowany model charakteryzuje się tym, że nie zakłada jednorodnego rozkładu wielkości aglomeratów, ale bierze pod uwagę zmieniające się w naczyniach krwionośnych naprężenie ścinające wynikające z pracy serca, które tłoczy krew w organizmie. Do obliczeń wykorzystano uproszczone siatki numeryczne, które oparto na geometrii tętnic obserwowanych podczas procedur medycznych. Sprawdzeniem poprawności obliczonych wyników było porównanie ich z wynikami doświadczalnymi uzyskanymi dla trzech próbek krwi różniących się hematokrytem (procentem czerwonych krwinek w krążącej krwi w zakresie 42,9-46,2%) oraz wynikami przewidywanymi innymi modelami reologicznymi Carreau, Carreau-Yasudy, Crossa i potęgowym. Otrzymane w tej pracy wyniki wykazały, że zaproponowany model prawidłowo przewidywał nierównomierne rozmieszczenie aglomeratów czerwonych krwinek w tętnicach, a także rozpad czerwonych krwinek przy dużych prędkościach przepływu. Zgodnie z tym modelem, przy niskich szybkościach ścinania obserwowano wzrost lepkości, co znajduje potwierdzenie w danych uzyskiwanych eksperymentalnie. Ponadto, przewidywana z użyciem modelu, lepkość krwi, wykazywała właściwości tiksotropowe, co jest zgodne z danymi prezentowanymi w literaturze.

W drugiej publikacji przedstawiono zastosowanie opracowanego modelu reologicznego krwi do bardziej skomplikowanej geometrii naczyń krwionośnych, którą oparto na rzeczywistych obrazach tych naczyń otrzymanych za pomocą tomografii komputerowej oraz na uproszczonych geometriach naczyń krwionośnych zawierających przewężenia. W udoskonalonym modelu zaproponowano inną definicję pozornego ułamka objętościowego czerwonych krwinek uwzględniającego udział czerwonych krwinek i plazmy, dzięki czemu możliwe było uzyskanie zgodnych wyników modelowania dla niższych wartości hematokrytu, a opracowany model dobrze opisywał przepływ krwi w naczyniach dla wartości hematokrytu w zakresie od 0 do 60%. W tej pracy wykazano, że hemoliza, czyli rozpad czerwonych krwinek, zależy od kształtu prześwitu naczyń krwionośnych oraz od przepływu płynu. Zaproponowany model reologii krwi pozwolił na wskazanie związku między stopniem zwężenia a naprężeniami ścinającymi dla różnych geometrii naczyń krwionośnych. W pracy przedstawiono wyniki rozkładów prędkości wewnątrz naczynia krwionośnego dla różnych prędkości na wlocie i wykazano, że symulacja stanu ustalonego może nieprawidłowo przewidywać ryzyko hemolizy podczas analizy przepływu dla średniej prędkości. Ponadto wykazano, że na podstawie analizy przepływu płynu w naczyniach krwionośnych możliwe jest wskazanie kształtów naczyń krwionośnych sprzyjających hemolizie. Autorzy w podsumowaniu wskazują, że opracowany model przepływu krwi może zostać wykorzystany w diagnostyce medycznej. Możliwe jest przygotowanie aplikacji, która na podstawie analizy obrazów naczyń krwionośnych uzyskanych za pomocą tomografii komputerowej wskazywałaby miejsca występowania hemolizy i dzięki niej możliwe byłoby zastosowanie leczenia przez wszczępienie do takiego naczynia krwionośnego stentu.

Trzecia publikacja zawiera porównanie wyników rozkładów prędkości uzyskanych z wykorzystaniem opracowanego modelu CFD oraz wyników eksperymentalnych

przeprowadzonych na fantomach naczyń krwionośnych przygotowanych na drukarce 3D, dla których do pomiarów prędkości przepływu zastosowano technikę mikro anemometrii obrazowej (μ PIV). Geometria badanego naczynia krwionośnego została przygotowana na podstawie kształtów rzeczywistych naczyń krwionośnych zawierających przewężenie. Symulacje przepływu krwi i wyniki doświadczalne były przeprowadzone dla stężenia czerwonych krwinek wynoszącego 45% i potwierdziły, że opracowany model bardzo dobrze opisuje przepływ w tych warunkach. Ponadto w pracy tej porównano rozkłady prędkości przepływu płynu oraz naprężenia ścinające otrzymane w symulacjach CFD z zastosowaniem modelu reologicznego opartego na opracowanym bilansie populacji aglomeracji czerwonych krwinek oraz modelu Carreau-Yasudy. W przypadku naprężeń ścinających wyniki otrzymane z użyciem obu modeli były zgodne, natomiast rozkłady prędkości uzyskane dla obu modeli różniły się, co zostało przypisane uwzględnieniem aglomeracji i rozpadu aglomeratów w modelu PBBR. Ponadto, porównanie wyników hemolizy uzyskanych z zastosowaniem obu modeli pokazało, że dla niskich wartości prędkości przepływu płynu ułamek hemolizowanych krwinek jest porównywalny, zaś dla wyższych prędkości udział hemolizowanych krwinek według modelu Carreau-Yasudy jest o rząd wielkości wyższy niż obliczony z zastosowaniem modelu PBBR. W pracy przedstawiono również wpływ stopnia przewężenia i na przepływ krwi, naprężenie ścinające oraz na hemolizę. Otrzymane wyniki potwierdziły, że istnieje ścisła zależność między tymi wielkościami.

W czwartej publikacji skupiono się na opracowaniu zależności między kształtem zwężenia naczynia krwionośnego a ryzykiem hemolizy. Celem badań było wskazanie kluczowych parametrów kształtu zwężenia miażdżycowego na wzrost naprężenia ścinającego działającego na czerwone krwinki. Aby osiągnąć założony cel, wykonano model 3D tętnicy szyjnej na podstawie obrazów otrzymanych podczas badania naczyń krwionośnych metodą tomografii komputerowej. Symulacje CFD pozwoliły na obliczenie naprężenia ścinającego występującego podczas przepływu krwi w zależności do prędkości przepływu płynu na wlocie, średnicy naczynia krwionośnego, długości przewężenia, stopnia przewężenia oraz jego kształtu i symetrii. Wykazano, że większe ryzyko hemolizy jest w naczyniu krwionośnym, w którym występuje gwałtowna zmiana średnicy niż w przypadku, gdy średnica zwęża się łagodnie. Średnica przewężenia ma też istotny wpływ na krytyczną prędkość przepływu, przy której rośnie ryzyko hemolizy i wraz ze zmniejszeniem średnicy przewężenia krytyczna prędkość przepływu krwi maleje. Na podstawie otrzymanych wyników zaproponowano zależność, która pozwala na wstępną diagnozę ryzyka hemolizy w oparciu o analizę kształtu zwężenia miażdżycowego.

Kolejna publikacja dotyczy opracowania procedury przygotowania modeli treningowych tętnic szyjnych zawierających zwężenia miażdżycowe lub złożone blaszki miażdżycowe z wykorzystaniem techniki druku 3D, badanie ich właściwości oraz zastosowanie ich jako fantomów do szkolenia z angioplastyki. W pracy przedstawiono etapy otrzymania modeli 3D naczyń krwionośnych na podstawie obrazów tętnic uzyskanych w badaniach tomografią komputerową. Materiałem użytym do wykonania modeli tętnic była żywica BioMed Elastic 50A V1. Materiał ten ma właściwości mechaniczne zbliżone do ścian naturalnych tętnic. Dla modelowych naczyń krwionośnych wyznaczono moduł Yanga, gęstość i współczynnik załamania światła. Do badania układu przygotowano specjalne stanowisko wyposażone w kamerę, w którym umieszczano model tętnicy z polimeru umieszczany w zbiorniku z gliceryną. W związku z tym, że gliceryna ma zbliżony współczynnik załamania światła do żywicy, możliwe były pomiary przepływu metodą mikro anemometrii przepływowej. Stanowisko wykorzystano do badania deformacji

geometrycznej naczyń krwionośnych po angioplastyce lub po umieszczeniu stentu. Zaproponowana metoda pozwala na przygotowanie modeli 3D naczyń krwionośnych o złożonym kształcie, a na skonstruowanym stanowisku można testować i ćwiczyć różne procedury medyczne związane z leczeniem zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych.

W ostatniej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej przedstawiono wyniki symulacji dotyczące wpływu nadciśnienia i intensywnego wysiłku fizycznego na ryzyko wystąpienia powikłań w chorobie wieńcowej otrzymanych z wykorzystaniem CFD, w którym użyto modelu reologicznego PBBR. W tym celu przygotowano siedem wariantów kształtów tętnic: jedną bez zmian chorobowych i sześć charakteryzujących się różnym stopniem deformacji. Następnie sprawdzono zmiany geometrii ścian naczyń krwionośnych podczas przepływu płynu. Kolejno wykonano symulacje CFD w celu uzyskania informacji o rozkładzie spadku ciśnienia w badanych tętnicach, rozkładzie naprężeń ścinających oraz ryzyku hemolizy. Otrzymane wyniki potwierdzają, że w przypadku zdrowych naczyń krwionośnych, zarówno gdy organizm jest w stanie spoczynku i po wysiłku fizycznym, nie zaobserwowano w wynikach symulacji naprężenia ścinającego powyżej 150 Pa, które jest wskazywane jako graniczne naprężenie dla wystąpienia hemolizy. Natomiast ryzyko hemolizy wzrastało wraz ze wzrostem stopnia deformacji tętnicy oraz wraz ze wzrostem przepływu krwi podczas zwiększonego wysiłku fizycznego.

Podsumowując, wynikiem prac prowadzonych w ramach doktoratu jest model przepływu krwi w naczyniach krwionośnych o zróżnicowanej geometrii. Uwzględnia on właściwości reologiczne krwi, w tym wpływ stężenia czerwonych krwinek, ich aglomerację oraz rozpad podczas przepływu. Na podstawie analizy treści rozprawy doktorskiej stwierdzam, że jest ona zgodna z tytułem. Cel pracy został w pełni osiągnięty, gdyż: (i) na podstawie opracowanego w dysertacji modelu możliwe jest określenie miejsc w naczyniach krwionośnych, w których występuje ryzyko hemolizy oraz (ii) zaproponowano metodę, która umożliwia wytwarzanie elastycznych przezroczystych fantomów modeli naczyń krwionośnych na podstawie obrazów rzeczywistych tętnic pacjentów. Recenzowana rozprawa ma charakter poznawczy i aplikacyjny, a wyniki w niej otrzymane mogą zostać wykorzystane do przygotowania aplikacji wspomagającej lekarzy przy kwalifikowaniu pacjentów i wyboru metody leczenia przewężeń naczyń powstałych w wyniku zmian miażdżycowych, zaś metoda wytwarzania fantomów tętnic i ich badania, może być wykorzystywana do testowania przed operacjami zachowania modelowych naczyń krwionośnych podczas stosowania proponowanych metod leczenia.

Wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej zostały poddane ocenie eksperckiej w procesie ich publikacji w czasopiśmie naukowym, niemniej jednak podczas recenzji pracy nasunęły mi się następujące pytania:

- 1) Dlaczego modelem reologicznym, do którego odnoszono otrzymane wyniki z opracowanego modelu PBBR był model Carreau-Yasudy?
- 2) Czym kierował się Doktorant proponując zależność na efektywny ułamek objętościowy czerwonych krwinek w publikacji [P2]?
- 3) Czy rozszerzanie stosowalności modelu dla zakresu stężenia czerwonych krwinek 0-60% ma znaczenie praktyczne?
- 4) W artykule [P6] przedstawiono wyniki symulacji CFD ciśnienia krwi, przepływu krwi oraz ryzyka hemolizy dla siedmiu modeli tętnic. Czy wyniki te znalazły potwierdzenie w

rzeczywistych pomiarach, zwłaszcza w kontekście wniosków, które zostały przedstawione w pracy, a które odnosiły się do powiązania hemolizy z aktywnością fizyczną pacjentów, którzy mieli nadciśnienie i zwężone naczynia krwionośne?

4. Wnioski końcowe

Podsumowując, stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Pana mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka jest wartościową pracą, przedstawiającą wykorzystanie obliczeń CFD do opisu przepływu krwi w naczyniach krwionośnych o zróżnicowanej geometrii, na podstawie których możliwa jest ocena ryzyka hemolizy oraz prezentującą metodę wytwarzania elastycznych przezroczystych fantomów techniką druku 3D odwzorowujących rzeczywistą geometrię na podstawie obrazów z tomografii komputerowej. Wysoko oceniam zarówno część obliczeniową, w której opracowano nowy model reologiczny PBBR uwzględniający zmiany lepkości krwi spowodowane hemolizą, jak i skonstruowanie stanowiska do treningu angioplastyki z implantacją stentu. Doktorant wykazał, że posiada wiedzę teoretyczną oraz umiejętności do samodzielnego prowadzenia eksperymentów naukowych i interpretowania wyników badań.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka spełnia wymogi formalne stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478 z późn. zm.), w związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie Pana mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na uwadze wysoki poziom naukowy wyników badań zawartych w rozprawie doktorskiej, wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka.

Donata Kowopiech - Dyktando