

Prof. dr hab. inż. Krzysztof Cieřlicki
e-mail: k.cieslicki@mchtr.pw.edu.pl
Em. prof. Politechniki Warszawskiej

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr. inż. Ilony Cegielskiej-Korczak pt. **“Urządzenie do chłodzenia narządów podczas zabiegów transplantacji”** w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora nauk technicznych.

Niniejsza recenzja jest sporządzona na zlecenie Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN w Warszawie na podstawie dostarczonej wersji rozprawy doktorskiej mgr. inż. Ilony Korczak-Cegielskiej, doktorantki Studiów Doktoranckich IPPT PAN.

Podstawa prawna wykonania recenzji

Pismo od Rady Naukowej IPPT z dnia 03.02.2022 otrzymane w dniu 14.04.2022

Praca doktorska mgr inż. Ilony Cegielskiej-Korczak została wykonana w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki w ramach I edycji programu Ministerstwa Edukacji i Nauki pt. Doktorat wdrożeniowy pod kierunkiem promotora dr hab. Barbary Gambin, prof. IPPT oraz promotora pomocniczego dr Klaudii Brodaczewskiej, prokurenta firmy CONMEX Sp. z o.o.

Praca napisana jest w języku polskim, liczy 145 stron podzielonych na 7 rozdziałów i krótkiego podsumowania. Dodatkowo praca zawiera 87 rycin, 14 tabel, 11 wykresów i 55 pozycji literatury prawidłowo zacytowanych w rozprawie. Na końcu pracy dołączono kopię dokumentu w języku angielskim potwierdzającym zaakceptowany wniosek patentowy na terenie Stanów Zjednoczonych urządzenia „Kindey cooling system”, którego wykonanie było celem doktoratu wdrożeniowego.

Dorobek Autorki składa się z dwóch współautorskich prac w języku angielskim z listy JCR, jedną z tych prac opublikowano w Journal of Biocybernetics and Bioengineering (100 pkt. MEiN), drugą w materiałach konferencyjnych w wydawnictwie IEEE (20 pkt. MEiN). W języku polskim Autorka opublikowała dwa rozdziały w monografii naukowej wydanej przez Polskie Towarzystwo Akustyczne, oddział w Krakowie.

Ocena rozprawy

Choć tytuł rozprawy sugeruje, że opracowywane urządzenie będzie dedykowana do termicznej ochrony różnych narządów w czasie zabiegu transplantacji to w rzeczywistości Autorka ograniczyła się do skonstruowania urządzenia chroniącego przed skutkami tzw. *drugiego cieplnego niedokrwienia* tylko narząd nerki. Jak wiadomo z obszernej literatury przedmiotu, ciepłe niedokrwienie nerki przed jej wszczepieniem jest czynnikiem niekorzystnie wpływającym na metabolizm i zasoby związków wysokoenergetycznych w komórkach narządu w konsekwencji skutkujące, wraz wydłużeniem czasu cieplnego niedokrwienia, pogorszeniem funkcji przeszczepionej nerki.

Praca doktorantki jest ważna nie tylko z klinicznego punktu widzenia ale i poznawczego, bo oprócz zaprojektowania i przebadania skonstruowanego urządzenia doktorantka, wykonała szereg dodatkowych badań komórkowych *in vitro* oraz komputerowych symulacji pola prędkości i

temperatury w różnych wariantach konstrukcyjnych, które ostatecznie zweryfikowała fizycznymi pomiarami tych wielkości i w finalnej jego wersji w eksperymentach *ex vivo*.

Już na początku należy podkreślić ogromne trudności jakie musiała pokonać Autorka podczas wstępnych prac nad projektem nakładki chłodzącej nerkę (NCHN), który powinien spełniać szereg warunków i wymagań aby być zakwalifikowanym jako wyrób medyczny. Dotyczyły one nie tylko biogodności materiałów użytych do produkcji nakładki ale także jej elastyczności i kształtu najlepiej przylegającego do przeszczepianej nerki, prostoty, niezawodności, bezpieczeństwa, łatwości obsługi, minimalizacji objętości płynu chłodzącego i kosztów jej produkcji (nakładkę można użyć tylko jednokrotnie), wreszcie kompatybilności z niezbędnymi zewnętrznymi urządzeniami, takimi jak wymienniki ciepła (np. rękawy chłodzące), czy pompy perystaltyczne dostępnymi w szpitalach. Píše o nich obszernie Doktorantka w drugim rozdziale swojej pracy.

Posługując się projektem anatomicznej nerki wykonanym z użyciem technologii szybkiego prototypowania 3D Autorka projektuje zewnętrzny kontur NCHN otulającej narząd i decyduje się na jej wykonanie w trzech rosnących wersjach wymiarowych: S, M i L.

Prace nad ostatecznym kształtem nakładki zapewniającym możliwie homogenny rozkład pola prędkości i temperatury wewnątrz nakładki wspomaga Autorka szeregiem symulacji numerycznych przedmiotowych wielkości wykonanych w oprogramowaniu COMSOL Multiphysics 5.2. W poszczególnych symulacjach zmienia makroskopowe wymiary nakładki, sposoby połączenia między dwoma ich częściami (jeden albo dwa kanały), liczbę wyjść (jedno lub dwa), odmienną liczbą i ułożenie przegród dzielących strumień cieczy. Przegrody miały kształt litery T i były oryginalnym pomysłem doktorantki. W finalnym projekcie: jedno wejście i wyjście, dwa kanały łączące przeciwległe części nakładki, symuluje numerycznie 4 wersje nakładki różniące się jedynie liczbą przegród dzielących strumień cieczy: S1-maksymalna liczba przegród równa 11 w każdej części, S2 i S3 zredukowana do 9 ich liczba oraz S4 brak przegród. W omawianych symulacjach analizuje pola prędkości pod kątem procentowego udziału tzw. martwych obszarów, czyli tych z prędkościami poniżej 0.01m/s i obszarów dużej prędkości (powyżej 0.1m/s).

Importując do programu COMSOL model nerki wraz z wybranym wariantem nakładki chłodzącej doktorantka wylicza zmiany temperatury nerki jakie mogą wystąpić czasie 60 min podczas zabiegów przeszczepiania nerki prowadzonych techniką zarówno chirurgii otwartej jak i robotycznej. Dla eksperymentalnej weryfikacji otrzymanej numerycznie prędkości cieczy w nakładce autorka zastosowała metodę pomiarów Dopplerowskich. Wytypowała w tym celu 19 punktów, w których porównywała uśrednione prędkości otrzymane obydwoma metodami uzyskując wyniki różniące się od siebie od 0 do 137%. Najmniejsze błędy (co oczywiste) obserwowano w okrągłych rurkach doprowadzających i odprowadzających wodę, największe (co też zrozumiałe) w miejscach dużych zmian kierunku prędkości. W pozostałych punktach błędy pozostawały jedynie w zakresie od kilku do kilkunastu procent, co jest zaskakujące w kontekście złożoności obszaru przepływowego NCHC, przyjętego bardzo uproszczonego dwuwymiarowego modelu przepływu i silnej zależności pomiaru Dopplerowskiego od trudnego do określenia kąta θ pomiędzy kierunkiem osi wiązki ultradźwiękowej a lokalnym kierunkiem strumienia cieczy.

Ostatnią część pracy doktorantka poświęciła walidacji opracowanego urządzenia w warunkach *ex vivo* wykorzystując do badań uzyskane z rzeźni i schłodzone do temperatury 4°C nerki wieprzowe. Tego typu badania nie wymagają zgody Komisji Etycznej. Badania były prowadzone w trzech warunkach: 1- nerki umieszczone wewnątrz NCHN, 2- nerki schładzane błotem pośniewowym, 3- nerki nie chłodzone. Doktorantka porównywała w nich mierzone termoparami temperatury w różnych punktach wewnątrz nerki. Eksperymenty były prowadzone przez godzinę bo

prawdopodobnie tyle czasu trwa przeszczep. W ich wyniku Autorka potwierdziła skuteczność zaprojektowanego urządzenia, które utrzymało w badanym okresie temperaturę poniżej 20°C.

Dodatkowo, aby zbadać na poziomie komórkowym wpływ drugiego cieplnego niedokrwienia narządu nerki, doktorantka wykonała szereg ciekawych, ale typowo biologicznych, eksperymentów *in vitro* z wyhodowanymi w laboratorium trzema liniami komórek: fibroblastopodobnych L929, raka nerkowo komórkowego Caki1 i ludzkich zarodkowych nerki HEK-293. Przedmiotowe eksperymenty polegały na zbadaniu ich przeżywalności w różnych reżimach temperaturowych, a mianowicie: w trzech stałych temperaturach 4°, 21° i 37° oraz podczas ich kontrolowanych i niekontrolowanych zmian od 4° do 21° oraz od 21° do 37°C. Wniosek, które wyciągnęła doktorantka z tych badań, a mianowicie, że ze wzrostem temperatury przeżywalność komórek maleje jest zgodny z powszechnie obowiązującym poglądem, więc od razu rodzi się pytanie o ich celowość. Mnie osobiście, jako nie biologa, zaciekawił jednak bardzo wyraźny trend spadkowy przeżywalności linii L929 i nieznaczny spadek linii komórek Caki 1 przy jednoczesnym braku trendu spadkowego linii HEK-293. Wydaje mi się, że odpowiedzi należy szukać w tym, że szybko dzielące się komórki fibroblastyczne i nowotworowe, a do takich należą dwie pierwsze linie, są mniej odporne na wzrosty temperatury niż linie komórek nerki. Zatem jest prawdopodobne, że utrzymanie bardzo restrykcyjnych norm temperaturowych komórek zdrowej nerki jest mniej krytyczne

W trakcie czytania pracy nasunęło mi się szereg uwag krytycznych, które teraz wymienię.

Układ pracy jest dość nietypowy jak na pracę doktorską. Rozpoczyna ją przegląd patentów po którym przedstawiono ostateczny zwymiarowany prototyp urządzenia chłodzącego. Dopiero w dalszych partiach pracy pojawiają się badania symulacyjne i stanowiskowe, które miały służyć jego powstaniu. Wydaje się, że odmienny układ pracy, w którym ostateczny prototyp nakładki wieńczy przeprowadzone badania byłby odpowiedniejszy.

W pracy **nie przedstawiono** przyjętych do numerycznego rozwiązania równań ruchu płynu i równania transportu ciepła. Nie przeprowadzono również szczegółowego wyjaśnienia dlaczego do rozważań użyto dwuwymiarowego modelu przepływu i założono, że jest on równoważny modelowi 3D (str.81). Obecne wewnątrz nakładki przeszkody (zgrzewy) implikują bardzo skomplikowany meandryczny przepływ cieczy generujący powstanie przepływów wtórnych w płaszczyznach prostopadłych do głównego nurtu i są, w obliczu niewielkiej odległości przeciwnieległych ścian ograniczających przepływ, na pewno trójwymiarowe.

Nie przeprowadzono dyskusji czy w zakresie zastosowanych wartości wlotowych prędkości przepływ będzie na pewno laminarny. Posługiwanie się dla jego przyjęcia pojęciem krytycznej liczby Reynoldsa, która powinna być mniejsza niż 2100 i była obliczana dla maksymalnej prędkości ($V_{\max} = 21 \text{ cm/s}$) i dla wymiaru charakterystycznego ($H=1 \text{ cm}$) równego odległości między ścianami może być w rozpatrywanej geometrii kanału przepływowego nakładki dyskusyjne. I tak, gdyby dla definicji charakterystycznego wymiaru D posłużyć się pojęciem średnicy hydraulicznej, co wydaje się być bardziej odpowiednie, to w najprostszym przypadku kanału bez przeszkód o wysokości $H=1\text{cm}$ i szerokości $S=6\text{cm}$ wyniósłby on około $1.7H$. W tym przypadku wartość liczby Re przekroczyłaby (dla wody) wartość 3550. Podobną wartość średnicy hydraulicznej ($1.5H$) uzyskamy traktując przekrój poprzeczny nakładki jako elipsę o osiach H i L . Wówczas liczba Re także przekracza 3100.

Nie są dla mnie jasne kryteria wyboru nakładki S1 jako najbardziej "optymalnej" z 4 rozważanych. Jak wynika z Tabeli V.5 (str.93) cechuje ją wprawdzie najmniejszy procentowy udział prędkości powyżej 100cm/s, ale wcale nie najmniejszy udział martwych obszarów. Należy także zauważyć, że różnice maksymalnej prędkości w 4 nakładkach są minimalne (mniejsze niż 5%) natomiast różnice

procentowego udziału martwych obszarów ponad dwukrotne (2.4 razy). Wyjaśnienie doktorantki, że przepływ w wybranej nakładce cechuje "najbardziej jednolity przepływ" nie jest przekonujące i nie wiadomo na czym oparte, bo "na oko" patrząc i porównując przedstawione w pracy rysunki od V.11 do V.21 ja wybrałbym nakładkę S3. Być może zaproponowane kryteria wyboru byłyby bardziej sugestywne, gdyby zestawień wybraną nakładkę S1 z innymi rozważanymi, ale odrzuconymi i nie przedstawionymi w pracy przypadkami ułożenia przegród.

W pracy nie podano dlaczego wybrano kształt zgrzewu T, który może generować w przepływie liczne lokalne oderwania i czy były rozważane inne o bardziej "opływowe" ich formy, np walcowe przemiennie usytuowane?

Inne zauważone drobniejsze błędy i nieścisłości wskazują na pośpiech przy ostatecznej redakcji pracy. Dla przykładu wymienię tylko kilka z nich: w spisie literatury dwukrotnie pojawiają się pozycje [Chao 2021] (str133) i [Tan 2016], odwołania do numeracji rysunków w tekście rozdziału II są przesunięte w przód o 2 pozycje, w rezultacie na str.41 i 42 powołuje się na nie istniejące rysunki II.28 i II.29. Drobniejsze błędy zaznaczyłem bezpośrednio w tekście pracy.

Rekapitulując uważam, że choć wymienione błędy **wymagają szczegółowego ustosunkowania się przez doktorantkę** w czasie obrony pracy, to biorąc pod uwagę szczególnie wartościowe wyniki doktoratu do których zaliczam:

- ♦ interdyscyplinarny i utylitarny charakter pracy, w którym mgr inż. Korczak-Cegielska musiała zmierzyć się z wieloma wymagającymi wiedzy i doświadczenia medycznymi i technicznymi uwarunkowaniami projektowanego urządzenia;
- ♦ opracowanie koncepcji urządzenia chłodzącego w oparciu o analizę wielu istniejących rozwiązań patentowych;
- ♦ wykonanie szeregu symulacji numerycznych pola prędkości i temperatury w różnych wariantach nakładki chłodzącej;
- ♦ zestawienie stanowiska pomiarowego i doświadczalna weryfikacja prędkości i temperatury w kilkunastu punktach ostatecznego modelu nakładki chłodzącej;
- ♦ przeprowadzenie niezwykle skomplikowanych i pracochłonnych eksperymentów *ex vivo* z martwą świńską nerką, które potwierdziły skuteczność nakładki chłodzącej;
- ♦ zatwierdzone zgłoszenie patentowe w USA, w którym jednym z czterech autorów jest doktorantka.

stwierdzam, że recenzowana praca Pani mgr. inż. Ilony Korczak-Cegielskiej pt. "Urządzenie do chłodzenia narządów podczas zabiegów transplantacji" spełnia wymagania stawiane przez „art.179 ust.2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r. nr.65, poz. 595 z póź. zm., w szczególności ze zmianą wprowadzoną dnia 21 kwietnia 2017 r. dot. Doktoratów wdrożeniowych) oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora” na stopień doktora i wnoszę o **dopuszczenie pracy do publicznej obrony**.

