

Wrocław, 21.04.2022r.

Prof. dr hab. inż. Tadeusz Gudra

Katedra Akustyki, Multimediów i Przetwarzania Sygnałów

Wydział Elektroniki, Fotoniki i Mikrosystemów

Politechnika Wrocławska

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr inż. Ilony Marii Korczak-Cegielskiej

Tytuł rozprawy: **Urządzenie do chłodzenia narządów podczas zabiegów transplantacji**

Promotor: dr hab. Barbara Gambin, prof. IPPT PAN

Promotor pomocniczy: dr Klaudia Brodaczewska, Konmex Sp. Z o.o.

1. Informacje wstępne

Praca została zrealizowana dzięki wsparciu stypendialnemu ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w programie „Doktorat wdrożeniowy”. Miejscem realizacji pracy w zakresie konstrukcji nowatorskiego urządzenia zawierającego nakładkę chłodzącą nerkę (NCHN) oraz w zakresie ultradźwiękowej weryfikacji doświadczalnej modelu numerycznego przepływu wewnątrz ścian NCHN był IPPT PAN, natomiast niezbędne badania komórkowe wpływu drugiego cieplnego niedokrwienia w narządzie nerki na przeżywalność ludzkich komórek w hodowli *in vitro* przeprowadzane były w firmie „Konmex” Sp. z o.o. Praca zawiera 8 rozdziałów, wykaz cytowanej literatury, spisy rysunków, tabel i wykresów oraz 1 załącznik – łącznie 157 stron. Autorka rozprawy powołuje się w swojej pracy na 55 pozycji, z których korzystała przy realizacji rozprawy. W tej grupie znajduje się 1 praca (rozdział w monografii) ze współautorstwem Doktorantki, z której korzystała przy realizacji rozprawy. W załączniku rozprawy (strony 146 -157) Doktorantka przedstawia współautorskie zgłoszenie patentowe w UP USA nr US 63/146,656 pt.: ***Kidney cooling system***, które powstało w wyniku realizacji rozprawy. Ponadto recenzent dodatkowo otrzymał wykaz zawierający 5 współautorskich publikacji ze znaczącym udziałem Doktorantki (w tym 1 artykuł w czasopiśmie z listy JCR, 2 prace prezentowane na międzynarodowych konferencjach naukowych oraz 2 rozdziały w monografii).

2. Cel rozprawy

W medycynie transplantacyjnej bardzo ważną rolę odgrywa odpowiednie przechowywanie narządu pobranego od dawcy, przewidzianego do wprowadzenia do organizmu biorcy. Kluczowe znaczenie ma utrzymanie ważnych funkcji i procesów życiowych związanych z reakcjami chemicznymi zależnymi od temperatury. Zapewnienie odpowiednio niskiej temperatury organu zarówno przed przeszczepem jak i podczas zabiegu transplantacji zapobiega wielu komplikacjom po przeszczepie. Ponadto w procedurze przeszczepu w narządzie dawcy następuje zatrzymanie przepływu krwi i niedokrwienie podczas pobierania

od dawcy, następnie odbywa się proces konserwacji (w tym chłodzenie), po czym następuje podłączenie narządu do krążenia krwi biorcy.

Celem pracy było opracowanie nowatorskiego urządzenia chroniącego narządy w czasie zabiegu transplantacji przed skutkami tzw. drugiego ciepłego niedokrwienia.

Autorka podaje zarówno motywy podjęcia się opracowania nowego urządzenia do chłodzenia narządu nerki w czasie zabiegu transplantacji jak i przebieg procesu opracowania takiego urządzenia z wykorzystaniem modelowania numerycznego w projektowaniu NCHN oraz weryfikację doświadczalną modelu numerycznego przepływu wewnątrz ścian nakładki.

3. Zawartość rozprawy i jej ocena

W rozprawie doktorskiej można wyróżnić dwie zasadnicze części, na które składa się 8 rozdziałów pracy.

Pierwszą część (strony 13 – 66) stanowią rozdziały I, II oraz III. W tej części Autorka w Rozdziale I przedstawia zwięzłe wprowadzenie do tematu rozprawy akcentując motywację do podjętej tematyki badawczej oraz w Rozdziale II uzasadnienie wyboru konstrukcji nowatorskiego urządzenia do chłodzenia narządów w czasie transplantacji, na tle dotychczasowych opatentowanych i komercyjnych rozwiązań. Na uwagę zasługuje szeroki i stosunkowo precyzyjny przegląd opatentowanych i komercyjnych rozwiązań urządzeń chłodzących, świadczący o dobrej orientacji i rzetelnej wiedzy w podejmowanym zagadnieniu stanowiącym temat rozprawy. W pierwszej części rozprawy, w Rozdziale III, Doktorantka opisuje także złożony proces projektowania urządzenia medycznego akcentując zgodność z przyjętymi standardami inżynierskimi i jakościowymi. W szczególności dotyczy to konieczności spełnienia wymogów dotyczących bezpieczeństwa działania projektowanego urządzenia medycznego i opracowania odpowiedniej dokumentacji technicznej zgodnej z wymaganiami Unii Europejskiej. Na szczególną uwagę zasługuje także konieczność zawarcia w dokumentacji technicznej informacji dotyczącej nadzoru wyrobu po wprowadzeniu go do obrotu oraz informacji o ewentualnych zdarzeniach niepożądanych czy incydentach medycznych oraz informacji o opiniach i ewentualnych skargach mogących zaistnieć podczas stosowania wyrobu w praktyce medycznej.

Dokonany przez Doktorantkę przegląd istniejących rozwiązań i konieczność spełnienia wszystkich w/w wymogów, dotyczących projektowanego wyrobu medycznego, wymagał znacznego nakładu pracy podczas przygotowania nowatorskiego projektu urządzenia chłodzącego narząd nerki podczas zabiegu transplantacji. Przed wykonaniem serii prototypowej urządzenia wykonano dwa modele anatomiczne nerki oraz nakładki chłodzące, których rozmiary zostały uzgodnione z klinicystami. Należy podkreślić staranne przedstawienie w pracy szeregu rysunków obrazujących szczegóły rozwiązań poszczególnych elementów nakładki chłodzącej oraz wizualizację przestrzenną rozwiązania. Przyjęto słuszne założenie, że najlepsze chłodzenie narządu jest realizowane podczas ciągłego laminarnego przepływu cieczy między warstwami nakładki, przez którą płynie ciecz chłodząca, jednak spełnienie takiego założenia w proponowanym rozwiązaniu budzi pewne wątpliwości... Nakładka została wykonana z polichlorku winylu - materiału powszechnie wykorzystywanego do produkcji wyrobów medycznych niezawierającego substancji szkodliwych. Grubość nakładki chłodzącej została tak dobrana, by nakładka odpowiednio przylegała do przeszczepianej nerki, zapewniając jednocześnie wymianę ciepła przez przewodzenie.

W wyniku prac projektowych, ze względów praktycznych, zostały wdrożone do produkcji nakładki chłodzące w trzech rozmiarach: L, M i S. Przedstawiona została szczegółowa procedura implementacji nakładki chłodzącej nerkę w polu operacyjnym. Wykonane prototypowe modele nakładek zostały wykorzystane w doświadczeniach niezbędnych do walidacji skuteczności działania nakładek chłodzących w badaniach *ex vivo* oraz w pomiarach dopplerowskich. Znaczącym osiągnięciem było złożenie współautorskiego wniosku patentowego w USA, dotyczącego opracowanego systemu chłodzenia nerki. Zaakceptowanie takiego wniosku 07.02.2021r. przez Urząd Patentowy USA stanowi pierwszy krok w uznaniu innowacyjności proponowanego rozwiązania technicznego.

W drugiej części rozprawy (strony 67 – 132, rozdziały IV – VIII) Doktorantka przedstawia opis i wyniki przeprowadzonych prac badawczych. W Rozdziale IV przedstawia cel i zasięg prac dotyczących badań komórkowych *in vitro*. Celem tych badań było określenie jak różne warianty zmiany temperatury wpływają na przeżywalność hodowanych linii komórkowych. Zasadność tych badań nie budzi wątpliwości ale ocena prawidłowości, zakresu i sposobu ich wykonania jest poza zakresem kompetencji i wiedzy recenzenta. Badania te stanowią niewątpliwie cenną informację o potencjalnym molekularnym mechanizmie działania różnych związków i reakcji chemicznych zachodzących w komórkach wraz ze zmianą temperatury.

W rozdziale V przedstawiono wykorzystanie modelowania numerycznego w projektowaniu formy nakładki chłodzącej nerkę. Celem tych badań było m.in. wyeliminowanie (lub przynajmniej ograniczenie) martwych obszarów w nakładce przy założeniu laminarnego przepływu cieczy. Metodyka wykonania symulacji numerycznej z zastosowaniem programu COMSOL Multiphysics 5.2 pozwoliła na obliczenie przepływu wewnątrz nakładki oraz oszacowanie rozkładu temperatury. Przedstawione wyniki obliczeń numerycznych w postaci graficznej ścieżki przepływu oraz przybliżonego rozkładu temperatury są niewątpliwie bardzo wartościowe ale wynikające z nich wnioski wskazują na niedoskonałość założenia laminarności przepływu cieczy. Mimo tej niedoskonałości możliwe było przeprowadzenie korekt i ustalenie ostatecznej wersji ułożenia zgrzewów w postaci litery „T”. Okazało się również, że brak przegród lub gęste ich ułożenie w nakładce nie zapewniło jednorodnego rozprzodzenia strumienia cieczy wewnątrz nakładki chłodzącej.

Na szczególną uwagę i uznanie zasługuje przedstawienie graficzne wyników symulacji numerycznych rozkładu prędkości i temperatury w końcowej wersji konstrukcji nakładki chłodzącej. Dotyczy to także przedstawienia interakcji między nakładką i nerką; dzięki symulacji takiej interakcji można było ograniczyć stratę chłodzenia powierzchni nerki poprzez zastosowanie dodatkowej izolacji termicznej w miejscach kontaktu tkanek nerki z nakładką chłodzącą w miejscach braku chłodzenia. Warto zauważyć duże znaczenie (często niedoceniane!) badań symulacyjnych, dzięki którym możliwa jest optymalizacja wielu rozwiązań technicznych.

W Rozdziale VI przedstawiono ultradźwiękową weryfikację doświadczalną modelu numerycznego przepływu wewnątrz ścian nakładki chłodzącej. Zgodnie z wymaganiami normy ISO 13485 weryfikacja doświadczalna powinna zostać zamieszczona w dokumentacji projektowej wyrobu, dlatego proces weryfikacji powinien być przeprowadzony bardzo starannie. W ocenie recenzenta proces ten został dobrze zaplanowany i odpowiednio udokumentowany. Doktorantka dokonała analizy istniejących metod pomiaru przepływu cieczy opartych na wykorzystaniu nieinwazyjnej metody Dopplera. Do pomiaru parametrów

przepływu zastosowano zawieszinę cząsteczek krochmalu w wodzie. Natężenie przepływu wewnątrz nakładki chłodzącej mierzono za pomocą dopplerowskiego przepływomierza impulsowego, wykonanego w Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN, pracującego na częstotliwości 20 MHz. Przepływomierz ten umożliwia wyznaczenie profilu prędkości chwilowej dzięki rejestracji fal rozproszonych na ruchomych cząsteczkach cieczy. Parametry techniczne zastosowanego przepływomierza pozwalają na precyzyjną rejestrację sygnału dopplerowskiego; dane o prędkości przepływu cieczy rejestrowane są w 128 warstwach oddzielonych od siebie o 0,075 mm, co dzięki odpowiedniemu oprogramowaniu pozwala zarówno na rejestrację profilu prędkości przepływu z dużą dokładnością oraz na wyznaczenie prędkości chwilowej na wybranej głębokości a także na wyznaczenie prędkości średniej (uśrednionej za równo w czasie jak i na głębokości). Przedstawiony w pracy na Rysunku VI.1, zarejestrowany obraz profilu przepływu, uzyskany ze 128 widm FFT sygnału dopplerowskiego na ekranie monitora podczas rejestracji sygnału przepływu jest dowodem na prawidłowy przebieg pomiaru. Przeprowadzona weryfikacja pomiaru prędkości przepływu z wykorzystaniem ultrasonografu UltrasonixSonixTouch, której wynik przedstawiono na Rysunku VI.5, pozwoliła zarówno na zobrazowanie profilu szczytowej prędkości przepływu jak i wyznaczenie średniego profilu prędkości przepływu.

Doktorantka jednak słusznie zauważa, że geometria modelu numerycznego przestrzeni przepływu jest dwuwymiarowa, ograniczona przez powierzchnie ścian zewnętrznych i ścian wewnętrznych stąd założenie, że płyn krąży jedynie w przestrzeni 2D jest dużym uproszczeniem i nie można oczekiwać pełnej zgodności wyników uzyskanych z analizy numerycznej z rzeczywistym obrazem przepływu cieczy pomiędzy ściankami nakładki chłodzącej w nieregularnej trójwymiarowej przestrzeni, powstałej w rzeczywistym rozwiązaniu konstrukcyjnym nakładki. Założony model przepływu w istocie stanowi pewne przybliżenie rzeczywistych warunków przepływu cieczy ale jest pomocny w dążeniu do uzyskania optymalnego rozwiązania konstrukcji nakładki. Wyniki obliczeń numerycznych i ich zgodności z wynikami pomiarów zależą w dużym stopniu od założonej siatki elementów skończonych; dotyczy to (ale w różnym stopniu) zarówno prędkości, rozkładu temperatury czy rozkładu ciśnienia. Potwierdza to m. in. porównanie wyników pomiarów z wynikami modelowania numerycznego wartości średnich pola prędkości w 19 punktach pomiarowych, przedstawione w Tabeli VI.1. Warto zauważyć, że największe różnice między wynikami pomiarów i wynikami obliczeń numerycznych dotyczą miejsc, w których występują krawędzie i ostre zagięcia ścian w nakładce powodujące zaburzenia strumienia przepływu znacznie odbiegające od założonego przepływu laminarnego. W 8 (z 19) punktach pomiarowych występują różnice powyżej 10 % ale największy błąd wynosi aż 136.8 %..! Pokazuje to jak ważną rolę odgrywa w MES założony model przepływu i założona siatka elementów w analizowanym obszarze.

W Rozdziale VII Autorka przedstawia proces doświadczalnej walidacji efektywności urządzenia dotyczącej wydajności cieczy chłodzącej urządzenia medycznego, zamieszczonej w dokumentacji wyrobu, zgodnie z wymaganą normą ISO 13485. Celem walidacji *ex vivo* było sprawdzenie doświadczalne wielkości zmiany temperatury wstępnie schłodzonego do temperatury 4 stopni Celsjusza narządu umieszczonego w nakładce chłodzącej w czasie 60 minut, podczas których panowały różne zewnętrzne warunki termiczne. Materiałem badawczym były nerka świńska, którą schłodzono do temperatury 4 stopni Celsjusza płynem chłodzącym. Procedura badania była zbliżona do warunków termicznych panujących w jamie ciała podczas operacji w chirurgii otwartej oraz w operacji laparoskopowej. W obu

przypadkach wszystkie testy wykonano z całościowym nakryciem nakładki chłodzącej elektryczną poduszką grzewczą. Pomiar temperatury dokonywany był z użyciem 8 termopar oraz termometru elektronicznego. Doświadczenia przeprowadzono w 6 wariantach różniących się warunkami symulacji różnego rodzaju metod operacyjnych, rodzajami cieczy chłodzącej oraz w warunkach bez użycia nakładki chłodzącej. Pozwoliło to na porównanie wyników różnych pomiarów przeprowadzanych w różnych warunkach. Na szczególną uwagę zasługują wyniki walidacji urządzenia wykonane przez klinicystów – lekarzy chirurgów w kraju oraz przewidywane badania w ośrodkach zagranicznych.

Rozdział VIII zawiera podsumowanie i wnioski dotyczące dalszych badań. Treść rozprawy i przedstawione wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że założony cel pracy został osiągnięty. Należy z uznaniem podkreślić interdyscyplinarność przeprowadzonych badań, wykonanie kilku prototypów urządzenia medycznego oraz przeprowadzenie jego walidacji zgodnie z wymogami normy ISO.

4. Uwagi krytyczne

Z obowiązku recenzenta pragnę przedstawić kilka uwag ogólnych. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska napisana jest w sposób przemyślany. Układ pracy jest prawidłowy. Drobne usterki edycyjne zdarzają się bardzo rzadko (np. brak numeracji wzorów w Rozdz. V). W rozprawie zamieszczono 86 rysunków, niektóre z nich są jednak trudne do odczytu (dot. to zwłaszcza niektórych rysunków zamieszczonych w Rozdziale VI). Recenzowana rozprawa ma charakter teoretyczno - doświadczalny. Cel pracy został jasno określony natomiast zasadniczego wyjaśnienia wymaga brak postawionej tezy, którą zwyczajowo umieszcza się na początku rozprawy. Być może w przypadku pracy o charakterze wdrożeniowym nie jest to tak bardzo istotne, chociaż przedstawienie tezy nie powinno Autorce sprawiać większych trudności zwłaszcza, że zasadniczy cel pracy został osiągnięty.

Konkluzja końcowa

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr inż. Ilony Marii Korczak – Cegielskiej

pt.: „**Urządzenie do chłodzenia narządów podczas zabiegów transplantacji**”

realizowana w dyscyplinie **Inżynieria biomedyczna** w ramach nowego programu „Doktorat wdrożeniowy” zawiera ważne i oryginalne wyniki badań naukowych, spełnia wymagania przedstawione w **Ustawie z dnia 21 kwietnia 2017r. o zmianie ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz niektórych innych ustaw**, (w szczególności dot. Art. 1, pkt. 1 a) i b) - dot.oryginalnego rozwiązania problemu w oparciu o opracowanie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne.....) oraz w **Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce**.

Biorąc pod uwagę w/w stwierdzenie wnioskuję o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

