

Warszawa 19.01.2025

dr hab. med. Michał Marchel
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. **Krystiana Jędrzejczaka** pt. „**Diagnostics of hemolysis risk in atherosclerosis - numerical analysis and experimental studies**”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu **6 publikacji**, opublikowanych w języku angielskim w czasopismach recenzowanych o **sumarycznym wskaźniku oddziaływania (Impact Factor): 20,91 i łącznej punktacji MNiSW: 720**. Trzy prace opublikowano w prestiżowych wydawnictwach: Elsevier (P1,P3) i Wiley (P2), 3 kolejne w MDPI (P4-P6)

P1 – Krystian Jędrzejczak, Łukasz Makowski, Wojciech Orciuch. Model of blood rheology including hemolysis based on population balance. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2023; 116(11):106802. DOI: 10.1016/j.cnsns.2022.106802. (*IF: 3.9; CS: 7.5; ministerial points: 100)

P2 – Krystian Jędrzejczak, Łukasz Makowski, Wojciech Orciuch, Krzysztof Wojtas, Michał Kozłowski. Hemolysis of red blood cells in blood vessels modeled via computational fluid dynamics. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. 2023; 39(11). DOI: 10.1002/cnm.3699. (*IF: 2.41; CS: 4.8; ministerial points: 100)

P3 – Krystian Jędrzejczak, Arkadiusz Antonowicz, Łukasz Makowski, Wojciech Orciuch, Krzysztof Wojtas, Michał Kozłowski. Computational fluid dynamics validated by micro particle image velocimetry to estimate the risk of hemolysis in arteries with atherosclerotic lesions. *Chemical Engineering Research and Design*. 2023; 196:342-353. DOI: 10.1016/j.cherd.2023.06.041. (*IF: 3.9; CS: 6.5; ministerial points: 140)

P4 – Krystian Jędrzejczak, Wojciech Orciuch, Krzysztof Wojtas, Michał Kozłowski, Piotr Piasecki, Jerzy Narloch, Marek Wierzbicki, Łukasz Makowski. Prediction of Hemodynamic-Related Hemolysis in Carotid Stenosis and Aiding in Treatment Planning and Risk Stratification Using Computational Fluid Dynamics. *Biomedicines*. 2024; 12(1):37. DOI: 10.3390/biomedicines12010037. (*IF: 4.7; CS: 3.7; ministerial points: 100)

P5 – Krystian Jędrzejczak, Arkadiusz Antonowicz, Beata Butruk-Raszeja, Wojciech Orciuch, Krzysztof Wojtas, Piotr Piasecki, Jerzy Narloch, Marek Wierzbicki Łukasz Makowski. Three- Dimensionally Printed Elastic Cardiovascular Phantoms for Carotid Angioplasty Training and Personalized Healthcare. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(17):5115. DOI: 10.3390/jcm13175115. (*IF: 3.0; CS: 5.7; ministerial points: 140)

P6 – Krystian Jędrzejczak, Wojciech Orciuch, Krzysztof Wojtas, Piotr Piasecki, Jerzy Narloch, Marek Wierzbicki, Michał Kozłowski, Malenka Bissell, Łukasz Makowski. Impact of Hypertension and Physical Exercise on Hemolysis Risk in the Left Coronary Artery: A CFD Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(20):6163. DOI: 10.3390/jcm13206163. (*IF: 3.0; CS: 5.7; ministerial points: 140)

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią pierwszą przyczynę zgonów w Polsce i w świecie. Ostre i przewlekłe zespoły wieńcowe rozwijają się w większości przypadków na podłożu miażdżycy tętnic wieńcowych. Etiopatogeneza tych chorób jest złożona i obejmuje zagadnienia związane z powstawaniem blaszek miażdżycowych, ich specyficzną lokalizacją w łożysku naczyniowym, podatnością na ich destabilizację oraz mechanizmy aktywacji płytek krwi i uruchamiania kaskady krzepnięcia, które doprowadzają do powstawania skrzeplin w świetle naczyń i w rezultacie upośledzenia perfuzji mięśnia sercowego. Święty Graal współczesnej kardiologii to opracowanie metody zapobiegania występowania incydentów wieńcowych poprzez między innymi określenie sposobu identyfikacji niestabilnych blaszek miażdżycowych.

Z tego punktu widzenia wszelkie badania służące opracowaniu modeli przepływu krwi i agregacji płytek krwi w świetle naczyń są niezwykle potrzebne.

Cel przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej został nakreślony bardzo ambitnie: „*Celem badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej było opracowanie wytycznych dla lekarzy w zakresie oceny ryzyka hemolizy w tętnicach dotkniętych miażdżycą oraz opracowanie niedrogiej platformy do szkolenia w zakresie skomplikowanych procedur angioplastyki z wprowadzeniem stentu*”.

Układ pracy doktorskiej jest typowy. Składa się z 91 stron, zawiera 116 pozycji piśmiennictwa, 33 ryciny i jedną tabelę. Rozprawa została opatrzona spisem treści, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem publikacji będących częściami składowymi pracy doktorskiej, wykazem realizowanych projektów naukowych w ramach doktoratu, wykazem uzyskanych w toku pracy nagród, wykazem doniesień zjazdowych, wykazem stosowanych skrótów i symboli, wprowadzeniem, opisem celów projektu

badawczego, przeglądem literatury, opisem metod, omówieniem wyników i dyskusją, wnioskami oraz spisem rycin i tabeli i wykazem piśmiennictwa. Całość rozprawy została zredagowana w sposób staranny. Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. Wprowadzenie stanowi wartościowy element rozprawy.

W pierwszej części doktorant starannie omawia klasyfikację zmian miażdżycowych wg AHA (*American Heart Association*), opisuje zjawisko hemolizy wraz z przywołaniem najważniejszych modeli matematycznych tego procesu opracowanych w ubiegłych latach oraz wyjaśnia znaczenie nadciśnienia tętniczego w progresji miażdżycy tętnic. W kolejnych podrozdziałach doktorant omawia wady i zalety poszczególnych metod obrazowania układu sercowo-naczyniowego.

Następnie autor omawia zasady stosowania metod analizy w oparciu o metodę bilansu populacji, QMOM (*Quadrature Method of Moments*) i DQMOM (*Direct Quadrature Methods of Moments*) oraz zjawiska aglomeracji i deaglomeracji. Przedmiotem dalszej części wprowadzenia jest opis podstawowych metod oceny mechaniki płynów, w tym obliczeniowej dynamiki płynów (CFD - *computational fluid dynamics*). Dalej doktorant przedstawia możliwości wykorzystania opisanych wcześniej modeli matematycznych w analizach numerycznych reologii krwi, z uwzględnieniem lepkości i oddziaływania sił ścinających.

Kolejne rozdziały dotyczą szczegółowych analiz numerycznych i eksperymentalnych przy zastosowaniu opisanych powyżej metod. Ta część jest istotą przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

W pracy przedstawiono model numeryczny reologii krwi w oparciu o bilans populacji aglomeratów czerwonych krwinek, który uwzględnia proces mechanicznej hemolizy (P1).

W wyniku przeprowadzonych symulacji CFD wykazano wpływ anatomii zwężenia w przebiegu miażdżycy tętnic na maksymalne naprężenia ścinające, które wiążą się z ryzykiem hemolizy. Wykazano, iż ryzyko hemolizy jest największe w przypadku małych naczyń, w których występują ogniskowe, istotne zwężenia światła tętnicy (P2 i P3).

Co ważne, uzyskane wyniki zostały zweryfikowane w modelu eksperymentalnym z wykorzystaniem wydrukowanych na drukarce 3D fantomów tętnic korzystając z aparatury do mikro anemometrii obrazowej (μ PIV) (P4).

Podsumowanie pracy stanowi krótki opis metod leczenia miażdżycy tętnic, uwzględniający farmakoterapię i metody inwazyjne oraz opis potencjalnego zastosowania opracowanych modeli w planowaniu zabiegów u pacjentów i szkoleniu lekarzy je wykonujących.

Recenzent nie czuje się kompetentny w zakresie oceny adekwatności doboru metod numerycznych i eksperymentalnych do zaplanowanych analiz. Jako specjalista w dziedzinie kardiologii skupia się na znaczeniu badań doktoranta w poszerzaniu wiedzy o patofizjologii rozwoju miażdżycy.

Z punktu widzenia lekarza klinicysty szczególną wartość przedstawiają analizy badające przepływy i ryzyko hemolizy w zależności od anatomii, lokalizacji zwężeń tętnic wieńcowych, oraz wpływ ciśnienia krwi i wysiłku fizycznego na opisywane zjawiska będące przedmiotem pracy nr 6. Zaproponowany model jest przekonujący dla recenzenta a kluczowy fragment łożyska wieńcowego (podział pnia lewej tętnicy wieńcowej na gałąź przednią zstępującą i okalającą) trafnie dobrany. Trzeba jednak zaznaczyć, że przedstawione w pracy wnioski są nieco na wyrost i nie odzwierciedlają w pełni wyników eksperymentu (P6).

Dopełnieniem cyklu prac jest praca nr 5. Na podstawie anatomii tętnic szyjnych uzyskanych z badań obrazowych u pacjentów kwalifikowanych do zabiegów angioplastyki tętnic szyjnych, opracowano i wydrukowano modele naczyń, a następnie zbadano ich mechaniczne i optyczne właściwości. W obrębie wydrukowanych modeli wykonano implantacje stentów szyjnych różnych producentów. Badanie miało charakter wstępny i było ograniczone do kilku modeli, co stanowi ograniczenie badania. Udowodniło jednak potencjał metody (P5).

Otwartym pozostaje pytanie o potencjał wdrożeniowy przeprowadzonych badań, zwłaszcza w kontekście sformułowanych na początku celów, w tym *„opracowania wytycznych dla lekarzy w zakresie oceny ryzyka hemolizy w tętnicach dotkniętych miażdżycą oraz opracowania niedrogiej platformy do szkolenia w zakresie skomplikowanych procedur angioplastyki z wprowadzeniem stentu”*.

Niewątpliwym atutem przedstawionej do recenzji pracy jest spójny cykl publikacji oraz wysoka łączna punktacja manuskryptów. Należy podkreślić, że doktorant jest pierwszym autorem wszystkich 6 publikacji.

Wszystkie publikacje będące częścią pracy doktorskiej przeszły proces recenzji w trakcie zgłaszania prac do druku, co stanowi najlepsze potwierdzenie ich jakości.

Kilka poniższych uwag ma charakter porządkowy i nie wpływa na sumaryczną pozytywną ocenę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

1. W Polskim piśmiennictwie posługujemy się obecnie terminem *choroby sercowo-naczyniowe* w miejsce stosowanego uprzednio terminu *choroby układu krwionośnego* jako lepiej oddające angielskie określenie *cardiovascular diseases* (str. 9 rozprawy).

2. W streszczeniu w języku polskim wkradły się drobne błędy redakcyjne „opracowane” zamiast „opracowano” oraz „operacyjnego” zamiast „operacyjnych” (str. 9 rozprawy)

3. We wstępie do artykułu 6. przywołane zostało zalecenie odnośnie regularnej umiarkowanej aktywności fizycznej minimum raz w tygodniu w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych, które nie jest aktualne (str. 2 manuskryptu).

4. Nie jest dla recenzenta jasne, w jakim stopniu przeprowadzone badania nad zjawiskiem hemolizy w obrębie tętnic objętych procesem miażdżycowym miały związek z projektem pt. *„Zastosowanie obliczeniowej mechaniki płynów oraz laserowych metod pomiarowych przepływu w analizie mechanizmów hemolizy i defektów czynnika von Willebranda występujących w przeciekach wokół sztucznych zastawek mitralnych” BIOTECHMED-1* (str. 12 rozprawy)

Podsumowując, cykl prac składających się na rozprawę doktorską stanowi ważny dorobek doktoranta i przekonuje o jego pasji badawczej. Zaprezentowana do recenzji praca świadczy o umiejętności wyselekcjonowania ważnych problemów współczesnej kardiologii i poszukiwania odpowiedzi przy pomocy odpowiednio dobranych narzędzi. Uważam zatem, że przedstawiony do recenzji cykl publikacji odpowiada wymaganiom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk inżynieryjno-technicznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571). Wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie mgr inż. Krystiana Jędrzejczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy z uwagi na wysoką jakość opublikowanych badań w uznanych międzynarodowych czasopismach.

19/01/2025
Włodzisław Mrzał