

Kraków, 30 listopada 2015 r.

dr hab. inż. Zygfryd Głowacz, prof. nadzw. AGH
Katedra Energoelektroniki i Automatyki Systemów
Przetwarzania Energii
Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki
i Inżynierii Biomedycznej AGH



Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Gasa
„Modelowanie rozkładu temperatury i pola elektromagnetycznego
w hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej”

Przedstawiona recenzja dotyczy rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Gasa, asystenta w Katedrze Elektrotechniki i Elektroenergetyki AGH, zatytułowanej

„Modelowanie rozkładu temperatury i pola elektromagnetycznego
w hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej”.

Promotorem rozprawy jest Pan Dr hab. inż. Eugeniusz Kurgan, prof. nadzw. AGH.

Recenzję przygotowano na zlecenie Dziekana Wydziału EAIiB AGH Pana Dr hab. inż. Antoniego Cieśli, prof. nadzw. AGH.

I. Zawartość rozprawy

Rozprawa składa się z wykazu ważniejszych oznaczeń i skrótów, 7 rozdziałów, podsumowania oraz spisu literatury zawierającego 334 pozycji.

Rozdział pierwszy ma charakter wprowadzający – uzasadniono potrzebę podjęcia badań związanych z hipertermią oraz sformułowano tezy, cel i zakres rozprawy.

W rozdziale drugim w przystępny sposób opisano przyczyny rozwoju chorób nowotworowych. Dokonano klasyfikacji podstawowych czynników środowiska oraz określono ich wpływ na stan zdrowia człowieka. Szczególny nacisk położono na temperaturę i pola elektromagnetyczne, które mają decydujące znaczenie w terapii ciepłem. W dalszej części pracy zdefiniowano pojęcie ryzyka zdrowotnego, określono potencjalne czynniki rakotwórcze oraz podano znane mechanizmy rozwoju choroby nowotworowej. Dodatkowo, podano podział nowotworów oraz opisano zagrożenia wywołane chorobami nowotworowymi we współczesnym świecie. Zwrócono także uwagę na unaczynienie i niedotlenienie guzów nowotworowych, jako podstawowych przyczyn ich oporności na tradycyjne metody leczenia, takie jak radioterapia i chemioterapia. Z tego względu w pełni uzasadnione jest poszukiwanie nowych terapii przeciwnowotworowych, które wykazują się większą skutecznością. Stąd właśnie z hipertermią wiąże się olbrzymie nadzieje współczesnej onkologii.

Bardzo ciekawy z punktu widzenia inżyniera stanowi rozdział trzeci, w którym dość szczegółowo opisano rozwój hipertermii na przełomie wieków. Należy podkreślić, że od początku swojego istnienia terapeutyczne wykorzystanie ciepła było ściśle powiązane z leczeniem nowotworów. W czasach starożytnych ciepło przypisywano znaczenie sakralne i traktowano, jako ważne zagadnienie filozoficzne. Do czasów współczesnych, dzięki rozwojowi nowych technologii, wykształcono różne techniki grzania miejscowego tkanek. W rozdziale tym szczególny nacisk położono na opis technik hipertermicznych wykorzystujących prądy i pola elektromagnetyczne, takich jak elektrokauterizacja, przyżegania elektryczne, termopenetracja, fulguracja, darsonwalizacja, diatermia, elektrokoagulacja, koagulacja radiofalowa, ablacja, oscylacyjne wysuszenie, elektroresekcja, elektrofizjoterapia, itp. Dodatkowo, opisano współczesne struktury hipertermii onkologicznej oraz podano obecny stan hipertermii elektromagnetycznej, ze szczególnym uwzględnieniem technik śródmiąższowych oraz metod wykorzystujących nanocząsteczki magnetyczne.

W rozdziale czwartym zdefiniowano hipertermię, jako obiecującą metodę leczenia chorób nowotworowych. Opisano biologiczne mechanizmy hipertermii oraz określono jej negatywne skutki na zdrowe tkanki. Dokonano również podziału hipertermii ze względu na różne kryteria, w tym na obszar działania, używany zakres temperatur, sposób penetracji pól elektromagnetycznych i ich częstotliwość oraz inwazyjność samej metody. Szczególną uwagę zwrócono na skuteczność synergicznego leczenia hipertermią w połączeniu z radioterapią i chemioterapią oraz dostępność tej metody w polskich i światowych placówkach onkologicznych. Dodatkowo, określono podstawowe problemy, z jakimi zmagają się współczesna hipertermia. Stanowi to doskonały punkt wyjścia do dalszych rozważań w tej materii.

W rozdziale piątym, stanowiącym zasadniczą część całej rozprawy, skupiono się na modelowaniu hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej na przykładzie kilku wybranych przypadków. Początkowo dokonano analizy RF hipertermii, w której źródłem pola były cewki z prądem wymuszającym, a ciepło było generowane dzięki indukowaniu prądów wirowych w przewodzącej tkance. Należy podkreślić, że techniki tego typu dobrze nadają się do grzania tylko naskórnych lub tuż podskórnych zmian nowotworowych. W przypadku grzania głębiej usytuowanych guzów może dochodzić do powierzchniowych

oparzeń skóry. W rozdziale tym szczególny nacisk położono na opis śródmiąższowej hipertermii mikrofalowej, gdyż z tą techniką najczęściej spotykamy się w praktyce medycznej. Jest to technika inwazyjna, działająca dokładnie w miejscu guza, dzięki czemu minimalnie oddziałuje na otaczające tkanki. Warto podkreślić, że Autor rozprawy zaproponował całkowicie nowe i unikalne rozwiązanie związane z wykorzystaniem wieloszczelinowej anteny mikrofalowej do leczenia śródmiąższową hipertermią mikrofalową (ang. *multi-slot coaxial antenna*). Dzięki takiej antenie możliwe jest zwiększenie terapeutycznego działania temperatury, a co za tym idzie leczenie guzów nowotworowych o większych rozmiarach. Co ważne, w rozdziale tym sformułowano podstawowe równania opisujące zjawiska polowe w hipertermii elektromagnetycznej. Dość szczegółowo wyprowadzono równania różniczkowe cząstkowe charakteryzujące rozkład pola elektromagnetycznego, gęstości prądu i temperatury dla omawianych przypadków hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej. Dodatkowo, wyprowadzono wzory opisujące gęstość mocy w grzaniu histerezy oraz straty mocy wynikające z przemagnesowania nanocząsteczek superparamagnetycznych, które obecnie znajdują coraz większe zastosowanie w hipertermii magnetycznej.

W rozdziale szóstym wykonano wstępne badania eksperymentalne *in vitro* na cieczy magnetycznej HyperMAG®C. Pomiarów temperatury badanych próbek przeprowadzono na Uniwersytecie Przyrodniczym w Lublinie. Na ich podstawie wyznaczono wartości charakteryzujące ferrofluid, takie jak współczynnik absorpcji własnej (SAR – *specific absorption rate*) oraz moc rozpraszana w nanocząsteczkach magnetytu (Fe_3O_4) o średnicy 15 nm. Dodatkowo zaproponowano dwa modele upraszczające do wyznaczenia tych wielkości, dzięki czemu można ograniczyć się tylko do podstawowych parametrów ferrofluidu, pomijając koncentrację masową i objętościową poszczególnych składników zawiesiny, niezbędnych do określenia parametrów zastępczych cieczy magnetycznej. Dzięki zaproponowanym modelom wyznaczanie podstawowych parametrów grzewczych ferrofluidu ulega znacznemu przyspieszeniu, a przy tym błąd jaki popełniany jest niewielki lub prawie zanedbywalny. Warto podkreślić, że hipertermia cieczy magnetycznej stanowi stosunkowo nowe zagadnienie, które jest intensywnie rozwijane w ośrodkach na całym świecie i które wymaga prowadzenia dalszych intensywnych badań.

Ostatni rozdział siódmy stanowi podsumowanie całości rozprawy. Ponadto, w przedstawionym zakończeniu wykazano słuszność założeń i prawdziwość postawionych tez badawczych.

II. Uwagi ogólne

Przystępując do oceny merytorycznej opiniowanej rozprawy doktorskiej trzeba przyznać, że praca napisana jest bardzo dobrze, zawiera dobrze sformułowany oryginalny i ważny problem naukowy oraz prezentuje poprawne rozwiązanie tego problemu, które zostało uzyskane przez Autora rozprawy samodzielnie i przy użyciu prawidłowej metodologii naukowej. Tak więc już na podstawie ogólnej analizy i wstępnej oceny rozprawy można stwierdzić, że jest to rozprawa wartościowa, zdecydowanie odpowiadająca wymaganiom stawianym przez stosowne przepisy (Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku, Dziennik Ustaw, 2003 r., Nr 65, poz. 595) oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r., Dziennik Ustaw, 2014 r., poz. 1383).

Autor rozprawy podjął zadanie bardzo ambitne, ponieważ problematyka modelowania rozkładu temperatury i pola elektromagnetycznego w hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej stanowi trudny dział inżynierii biomedycznej.

Uzyskane przez Autora rezultaty są interesujące i wartościowe, a zwłaszcza rezultaty dotyczące numerycznych rozwiązań problemów modelowania.

W rozprawie można zauważyć szereg drobnych uchybień, nie ma to jednak większego wpływu na ogólną wartość rozprawy. W sumie Autor rozprawy wykazał szeroką wiedzę w dziedzinie inżynierii biomedycznej oraz umiejętność jej wykorzystania do uzyskania nowych interesujących rezultatów z zakresu modelowania rozkładu temperatury i pól elektromagnetycznych.

III. Cel i tezy rozprawy

Celem rozprawy doktorskiej jest udowodnienie tez pracy, które Autor sformułował w następujący sposób:

- metoda elementów skończonych (MES) jest uniwersalnym i skutecznym narzędziem modelowania zagadnienia sprzężonego pola elektromagnetycznego i pola temperatury w hipertermii elektromagnetycznej,
- metoda ta umożliwia efektywne szacowanie rozkładu temperatury oraz pola elektromagnetycznego w strukturach bioelektromagnetycznych, pochodzących od różnego rodzaju aplikatorów używanych w terapii ciepłem,
- wykorzystanie modeli dwuwymiarowych znacznie upraszcza analizę numeryczną zjawiska hipertermii elektromagnetycznej – skraca czas obliczeń przy jednoczesnym zachowaniu podobnej dokładności obliczeń w stosunku do analogicznych modeli trójwymiarowych,
- istnieje możliwość skutecznego wyznaczania współczynnika absorpcji własnej (SAR) oraz mocy rozpraszanej w nanocząsteczkach magnetytu na podstawie pomiarów temperatury cieczy magnetycznej, w oparciu o pewne modele upraszczające.

Aby wykazać słuszność powyższych tez Autor zrealizował szereg zadań badawczych. W badaniach Autor dokonał następujących uproszczeń:

- rozważono modele o prostej geometrii, często wykazujące symetrie,
- założono, że analizowane ośrodki są jednorodne, liniowe i izotropowe,
- stosowano uśrednione parametry elektro-ciepłne tkanek,
- przy wyprowadzaniu równań PEM wykorzystano formalizm zespolony,
- do opisu rozkładu temperatury w tkankach wykorzystano równanie Pennesa.

IV. Oryginalne osiągnięcia

W rozprawie uzyskano nowe, oryginalne rezultaty:

- dokonano szerokiego przeglądu literatury dotyczącej zjawiska hipertermii,
- przedstawiono biologiczne mechanizmy hipertermii oraz znaczenia terapii ciepłem w leczeniu guzów nowotworowych,
- dokonano numerycznych analiz wybranych przypadków hipertermii o częstotliwości radiowej i mikrofalowej,
- sformułowano równania opisującego zjawiska polowe w hipertermii elektromagnetycznej,
- porównano otrzymane wyniki symulacji dla wybranych modeli 2D i 3D,
- przeprowadzono badanie eksperymentalne *in vitro* na zakupionej cieczy magnetycznej,
- zaproponowano całkowicie nowe i unikalne rozwiązanie związane z wykorzystaniem wieloszczelinowej anteny mikrofalowej do leczenia śródmiąższową hipertermią mikrofalową (ang. *multi-slot coaxial antenna*),
- zaproponowano dwa modele upraszczające do wyznaczenia współczynnika absorpcji własnej (SAR – *specific absorption rate*) oraz mocy rozpraszanej w nanocząsteczkach magnetycznych, na podstawie pomiarów temperatury ferrofluidu,
- wyprowadzono wzory opisujące zjawiska polowe w hipertermii elektromagnetycznej,
- dokonano gruntownej analizy zjawisk towarzyszących hipertermii i usystematyzowano podstawowe pojęcia związane z terapią ciepłem.

Należy zatem stwierdzić, że sformułowany cel rozprawy został osiągnięty, a jej Autor wykazał się szeroką wiedzą i umiejętnościami niezbędnymi dla samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych.

V. Uwagi i komentarze

Pomimo, że w zasadzie pod względem merytorycznym rozprawa doktorska napisana jest bardzo dobrze, to jednak nasuwają się pewne uwagi natury dyskusyjnej, a mianowicie:

- Zjawisko relaksacji jest powszechnie znane w analizie pola elektrycznego w dielektrykach. W jaki sposób można go wykorzystać do symulacji zjawiska hipertermii.
- Rozchodzenie się ciepła w środowiskach materialnych opisuje prawo Fouriera, które mówi, że gęstość przewodzonego strumienia ciepła jest wprost proporcjonalna do gradientu temperatury, i które wraz z zasadą zachowania energii, prowadzi do znanego równania różniczkowego cząstkowego pozwalającego określać rozkład temperatury w danym środowisku. Doktorant używa w podobnych okolicznościach równania Pennesa. Jaki jest powód jego użycia, zamiast równia Fouriera.
- Jakiego rodzaju warunki brzegowe Doktorant używa w układzie równań różniczkowych cząstkowych wzajemnie sprzężonych i czy można użyć innych warunków brzegowych niż te, które zastały użyte w tej pracy.
- Czy istnieje, i jeśli tak, to jaka jest przewaga hipertermii mikrofalowej nad hipertermią częstotliwości radiowych.
- Jakie istnieją sposoby generacji ciepła w hipertermii magnetycznej wykorzystującej nanocząsteczki ferromagnetyczne.

Natomiast do uwag natury redakcyjnej zaliczam:

- na str. 20 jest: Pomiary temperatury badanych próbek przeprowadzono na Uniwersytecie Przyrodniczym ..., a powinno być: Pomiary temperatury badanych próbek przeprowadzono na Uniwersytecie Przyrodniczym ...,
- na str. 25 jest: Całość dostępnego materiału doświadczalnego i epidemiologicznego pozwoliły ..., a powinno być: Całość dostępnego materiału doświadczalnego i epidemiologicznego pozwoliła ...,
- na str. 160 jest: Zmieniając wartościami parametrów ..., a powinno być: Zmieniając wartości parametrów

VI. Ocena ogólna i wnioski końcowe

Opiniowana rozprawa sprawia generalnie korzystne wrażenie i jest dla mnie bezsporne, że jako rozprawa doktorska może być zaopiniowana wyłącznie bardzo pozytywnie. Rozprawa odnosi się do aktualnych problemów zastosowania metod modelowania rozkładu temperatury i pola elektromagnetycznego w komórkach człowieka i zawiera samodzielne rozwiązanie problemu naukowego w zakresie synergicznego działania hipertermii z innymi metodami leczenia nowotworów.

Autor rozprawy wykazał, że posiada szeroką wiedzę w dziedzinie metod numerycznych, narzędzi modelowania i symulacji procesów zachodzących w komórkach człowieka oraz umiejętność twórczego zastosowania tej wiedzy do uzyskania nowych, oryginalnych rezultatów. W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr inż. Piotra Gasa spełnia wszystkie wymagania ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595), Rozporządzenia Ministra Edukacji Narodowej i Sportu z dnia 15 stycznia 2004 roku,

Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r.
i wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Biorąc pod uwagę zakres rozprawy i posiadane przez Doktoranta publikacje
w czasopiśmie z listy filadelfijskiej wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Zygfryd Głowacz