

dr hab. inż. Grzegorz Kokot, prof. PŚ

Politechnika Śląska

Wydział Mechaniczny Technologiczny

Instytut Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej

ul. Konarskiego 18 A, 44-100 Gliwice

Gliwice 03.09.2018 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Yanfei Lu

pod tytułem:

„Biomechaniczne i strukturalne aspekty modelowania zrostu i regeneracji kości”

1. Uwagi ogólne

Recenzję opracowano na podstawie umowy o dzieło nr 1100/R0017/2018 z dnia 09.07.2018 r. pomiędzy Politechniką Warszawską – Wydziałem Inżynierii Produkcji reprezentowaną przez prof. dr hab. inż. Andrzeja Kolasę – Dziekana Wydziału a Recenzentem. Przedstawiona do recenzji praca powstała na Wydziale Inżynierii Produkcji Politechniki Warszawskiej, promotorem jest dr hab. inż. Tomasz Lekszycki, prof. PW.

Biorąc pod uwagę cel pracy, zakres, tezy, uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski pracę kwalifikuję do dyscypliny mechanika.

2. Zakres rozprawy

Rozprawa zawiera 115 stron. Napisana jest w języku polskim. Składa się z pięciu rozdziałów i bibliografii, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz spis tablic i rysunków. W rozdziale pierwszym przedstawiono genezę podjęcia badań, zdefiniowano cele oraz tezy pracy.

Rozdział drugi to z jednej strony studium literatury, w którym obszernie omówiono aktualny stan wiedzy, a z drugiej syntetyczna analiza scenariuszy gojenia kości oraz istniejących modeli matematycznych wraz z matematycznym opisem wybranych efektów odgrywających znaczącą rolę w procesach zrostu i regeneracji kości. Dokonano wprowadzenia w tematykę badań, przedstawiając budowę i funkcje kości oraz procesy zrostu i regeneracji kości jak również rolę komórek kostnych w tych procesach. Uwagę zwraca bardzo starannie przygotowany rozdział dotyczący materiałów kościozastępczych, szczególnie w zakresie kryteriów ich oceny i doboru. Omówiono również szczegółowo istniejące modele matematyczne procesów zrostu i regeneracji kości wskazując na ich wady i zalety. Jest to rozdział, w którym jasno uzasadniono potrzebę dalszych badań w tym zakresie stanowiącą podstawę zdefiniowania celów i tezy pracy.

W rozdziale trzecim przedstawiono trzy nowe modele opisujące proces gojenia złamanej kości co stanowi oryginalną część pracy. Szczegółowo omówiono założenia i metody wyprowadzenia poszczególnych modeli matematycznych opisujących fazę formowania krwiaka w ujęciu hydrodynamicznym, rozwój własności mechanicznych gojącej się tkanki (kostniny) oraz stopniowe zastępowanie przeszczepu przez tkankę kostną.

Czwarty rozdział przedstawia implementację komputerową opracowanych modeli, przyjęte parametry, obciążenia i warunki brzegowe w obliczeniach, oraz uzyskane wyniki wraz z ich dyskusją.

Rozdział piąty to podsumowanie oraz wnioski wynikające z przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników, jak również kierunki dalszych badań.

3. Ocena merytoryczna

Autorka w przeprowadzonych badaniach skupiła się na opracowaniu nowych modeli matematycznych, które istotnie rozszerzałyby możliwości symulacji numerycznych procesów leczenia kości w stosunku do obecnego stanu wiedzy w tym zakresie. W zaproponowanych trzech modelach matematycznych Autorka wzięła pod uwagę wiele różnorodnych czynników, w tym czynniki dotychczas pomijane, m.in. etap początkowy gojenia występujący natychmiast po urazie, liczbę komórek w nowotworzonej tkance, prędkość dyfuzji czynników odżywczych, wpływ wielkości szczeliny, szybkość degradacji i początkową gęstość materiału kościozastępczego (jako czynniki wpływające na mikrostrukturę mieszaniny oraz ilość komórek biorących udział w regeneracji).

W pracy przedstawiono dwa modele opisujące sam proces gojenia zachodzący w sposób naturalny i zaproponowano model opisujący wspomaganie procesu leczenia poprzez zastosowanie materiału kośćcozastępczego. Model ten wydaje się być szczególnie wartościowy z punktu widzenia możliwości planowania i sterowania przebiegiem procesu regeneracji kości. Niewątpliwą wartością podjętych przez Autorkę badań jest interdyscyplinarność wyrażona w rozpatrywaniu zarówno czynników mechanicznych, strukturalnych jak i biologicznych oraz fizjologicznych.

Przedstawione badania oraz uzyskane wyniki mają wkład w rozwój metod pozwalających na numeryczne symulacje procesów zrostu i gojenia kości. Mogą być podstawą nowych metod w przewidywaniu skutków leczenia nie tylko w oparciu o doświadczenie kliniczne lekarzy, ale również w oparciu o symulacje numeryczne, jak również dają możliwość rozwoju systemów pozwalających na planowanie procesów leczenia i rehabilitacji zorientowanych na pacjenta.

W pracy przedstawiono nowe podejście do modelowania zrostu i regeneracji kości wyróżniając trzy istotne etapy (z pięciu): fazę formowania krwiaka, fazę rozwoju właściwości mechanicznych gojącej się tkanki oraz fazę stopniowego zastępowania przeszczepu przez tkankę kostną. W zaproponowanym podejściu uwzględniono proces początkowego etapu gojenia kości tuż po urazie co dotychczas nie było brane pod uwagę i stanowi oryginalny wkład Autorki, a jak wykazano w pracy jest to etap silnie wpływający na powstanie odpowiedniego środowiska do zaistnienia dalszych faz regeneracji kości.

Modelowanie etapu procesu zrostu kości wyróżnia się uwzględnieniem wpływu mikrostruktury kości oraz zamodelowaniem wpływu ilości czynników odżywczych na aktywność komórek i szybkość syntezy nowej tkanki, a co za tym idzie na rozwój modułu Younga tworzonego materiału. Jest to również nowe ujęcie problemu. I wreszcie trzeci model, najbardziej uniwersalny, opisujący oddziaływania pomiędzy żywą tkanką kostną a materiałem kośćcozastępczym, uwzględniający interakcję pomiędzy właściwościami mechanicznymi, biologicznymi i strukturalnymi bioresorbowanych i biodegradowanych rusztowań a żywą tkanką podczas procesów zrostu i przebudowy kości, również zawiera część oryginalną w postaci opisu materiału kośćcozastępczego modelem porosprężystym z uwzględnieniem efektów bioresorpcji i biodegeneracji.

Ważną częścią pracy jest przedstawienie implementacji komputerowej zaproponowanych modeli matematycznych oraz wykonane symulacje numeryczne weryfikujące zaproponowane modele matematyczne. Ta część pracy przede wszystkim weryfikuje przyjęte modele na podstawie wyników uzyskiwanych w zależności od zmienności warunków brzegowo-

początkowych. Przedstawiona liczba przykładów numerycznych pozytywnie weryfikuje opracowane modele matematyczne co potwierdza tezę pracy.

Odnosząc się do strony edytorskiej pracy, można w niej dostrzec pewne błędy językowe i stylistyczne oraz sporadyczne braki w opisie wielkości występujących w niektórych równaniach. Z tego względu przydałby się ogólny wykaz oznaczeń. Jednakże zauważone błędy nie wpływają na ogólną ocenę pracy. Dodatkowo biorąc pod uwagę fakt, że język polski nie jest rodzimym językiem Autorki, jak również okres nauki języka polskiego przedstawiony w życiorysie, docenić należy włożony wysiłek w napisanie pracy i jej wysoką jakość pod względem językowym i edytorskim. Praca jest starannie napisana, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w zakresie pisania prac naukowych, z jasnym podziałem na rozdziały, odpowiednią kolejnością i treścią.

Oryginalność pracy oraz jej wartość merytoryczna, została doceniona przez zespoły naukowe poprzez przyznanie projektu badawczego NCN pt. „*Modelowanie i badanie efektu mechanicznych obciążeń cyklicznych na procesy gojenia i regeneracji wspomagane materiałami kościozastępczymi*”, czterech grantów dziekańskich oraz opublikowanie recenzowanych artykułów w czasopismach naukowych z listy JCR (lista A MNiSW), które zostały już kilkakrotnie cytowane:

- **Y Lu, T Lekszycki**, Modeling of an initial stage of bone fracture healing. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*. 2015, 27 (4-5), 851-859.
- **Y Lu, T Lekszycki**, Modelling of bone fracture healing: influence of gap size and angiogenesis into bioresorbable bone substitute. *Mathematics and Mechanics of Solids*. 2016, 22(10), 1997-2010.
- **Y Lu, T Lekszycki**, A novel coupled system of non-local integro-differential equations modelling Young's modulus evolution, nutrients' supply and consumption during bone fracture healing. *Z. Angew. Math. Phys.* 2016, 67(5), 111. DOI:10.1007/s00033-016-0708-1.
- **Y Lu, T Lekszycki**, New description of biomechanical and structural effects in the process of gradual substitution of graft by bone tissue. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 2018, 30(5), 995-1009.

Lektura rozprawy nasunęła pewne tematy do dyskusji, m.in.:

- W rozdziale drugim jest napisane, że „mała i dobrze ustabilizowana szczelina pomiędzy złamanymi fragmentami prowadzi do bezpośredniego gojenia” a parametr wielkości tej szczeliny jest dalej analizowany. Nasuwa się pytanie co to znaczy „mała”? Jaki jest np. przedział możliwych wartości.
- W założeniach przyjęto, że znamy czas t od wystąpienia zdarzenia. Na jakich podstawach określano czas przyjmowany do obliczeń?
- W drugim modelu rozważane jest porowate ciało stałe złożone z mieszaniny dwóch materiałów o różnych własnościach mechanicznych, z tym, że przyjęto mieszaninę o własnościach izotropowych i liniowo-sprężystych. Właściwości mechaniczne mieszaniny

opisuje wypadkowy moduł Younga, którego wartość jest określana na podstawie ilości kości w mieszaninie. Przyjęto również, że prędkość zmian stężenia składników odżywczych jest proporcjonalna do szybkości wrastania naczyń krwionośnych. Czy Autorka może skomentować fakt ograniczenia założeń do podstawowych modeli i proporcjonalnych zależności? Jak bardzo wzrósłby stopień złożoności opracowania modelu matematycznego dla bardziej zaawansowanych założeń?

- W pracy cyt. „własności mechaniczne są reprezentowane przez moduł Younga (zakłada się, że zmiany stałej Poissona są pomijalnie małe). Stąd wynika, że gęstość osteocytów, definiowana jako liczba komórek na jednostkę objętości, jest proporcjonalna do pozornej gęstości kości żywej, czyli pośrednio do modułu Younga”. Z tym założeniem można się zgodzić, jeśli rozpatrujemy pojedyncze elementy struktury kostnej np. beleczki kostne kości gąbczastej lub kość zbitą. W przypadku makroskali kości gąbczastej wpływ na wartość modułu Younga ma również sama struktura, układ beleczek kostnych, w literaturze dla kości gąbczastej wyróżnia się tzw. strukturalny moduł Younga.
- Czy modele mają zastosowanie zarówno do kości zbitej jak i gąbczastej, czy tylko zostały opracowane dla kości zbitej (jak można wnioskować na podstawie doboru przykładów numerycznych)? Jeśli dla obu z nich to w jaki sposób to uwzględniać należy przy symulacjach numerycznych w oparciu o zaproponowane modele matematyczne.
- W pracy przedstawiono zastosowanie opracowanych modeli w symulacjach numerycznych na układach dwuwymiarowych. Nie skomentowano natomiast możliwości wykonywania symulacji na modelach trójwymiarowych.
- Rozdział dotyczący implementacji komputerowej nie zawiera informacji na temat sposobu implementacji modeli matematycznych do systemu COMSOL.

4. Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska mgr inż. Yanfei Lu dotyczy aktualnych problemów z zakresu mechaniki kości. Zaproponowane przez Autorkę modele matematyczne oraz ich weryfikacja numeryczna niewątpliwie stanowią jej oryginalny wkład w rozwój mechaniki. Autorka wykazała, że potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe. Zdefiniowane cele pracy zostały osiągnięte a tezy zostały udowodnione. Poza przedstawioną pracą na pozytywną ocenę wpływa również aktywność naukowa Autorki, m.in. udział w międzynarodowych konferencjach naukowych i szkoleniach oraz staże w zagranicznych ośrodkach naukowych.

Na podstawie oceny przedstawionej do recenzji pracy stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr inż. Yanfei Lu w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim przez obowiązującą ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki i wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony przed Radą Wydziału Inżynierii Produkcji Politechniki Warszawskiej.

Biorąc pod uwagę wartość naukową przedstawionej pracy, osiągnięcia w zakresie publikacji naukowych, czynny udział w międzynarodowych konferencjach naukowych, pozyskane granty badawcze oraz odbyte staże naukowe wnoszę o wyróżnienie pracy.



Grzegorz Kokot