

Dr hab. n. med. Arkadiusz Szarmach

II Zakład Radiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny



OCENA

dorobku i aktywności naukowej, działalności dydaktycznej oraz osiągnięcia p.t:

Znaczenie obrazowania istoty białej przy pomocy tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging-DTI) i traktografii tensora dyfuzji (diffusion tensor tractography-DTT) w wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego

dr n.med. Edyty Maj

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na podstawie art. 221 ustęp 5 ustawy z dnia 20.07.2018 roku zostałem powołany na recenzenta w komisji habilitacyjnej dr n.med. Edyty Maj ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne

Przebieg pracy zawodowej

Dr n.med. Edyta Maj ukończył studia medyczne na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w 1994 roku.

Egzamin specjalizacyjny zdała z wyróżnieniem w 2003 roku zdobywając tytuł specjalisty w zakresie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej.

W 2008 roku otrzymała stopień doktora nauk medycznych nadany przez I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy doktorskiej „Znaczenie wielofazowej angiografii rezonansu magnetycznego w diagnostyce chorób naczyń” (promotor rozprawy: profesor Olgierd Rowiński).

Doktor Maj, swoją „przygodę” z diagnostyką obrazową rozpoczęła w 1995 roku w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, a kontynuuje ją w II Zakładzie Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach.

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy doktor Edyty Maj (według załącznika sporządzonego przez Bibliotekę Uczelnianą Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) składa się z 34 prac oryginalnych, poglądowych, pełnotekstowych suplementów i opisów przypadków o łącznym współczynniku oddziaływania (ang. *Impact Factor*, IF) równym 56.559, całkowita liczba punktów MNiSW to 1462; liczba cytowań wg. *Web of Science* wynosi 231, indeks Hirscha 8, liczba cytowań wg. *Scopus* 266, indeks Hirscha 9.

Zdecydowana większość wyżej wymienionego dorobku naukowego (23 prace oryginalne, 4 prace poglądowe pięć opisów przypadków, dwa suplementy pełnotekstowe oraz trzy rozdziały w książkach) powstała po obronieniu pracy doktorskiej.

Zainteresowania badawcze Kandydatki związane są z techniką obrazową jaką jest rezonans magnetyczny i możliwościami jego zastosowania w diagnostyce nie tylko neurologicznej i neurochirurgicznej, ale także w ocenie wybranych patologii głowy i szyi, chorób wątroby oraz schorzeń układu naczyniowego co dokumentuje szereg interesujących publikacji naukowych.

Celem cyklu publikacji prac włączonych do dorobku habilitacyjnego doktor Maj było wykazanie przydatności techniki tensora dyfuzji (DTI- *diffusion tensor imaging*) oraz traktografii tensora dyfuzji (DTT- *diffusion tensor tractography*) w diagnostyce i planowaniu leczenia operacyjnego guzów śródrzeniowych oraz próba znalezienia markerów przydatnych w wykrywaniu i różnicowaniu trudnych do zdiagnozowania chorób neurologicznych takich jak stwardnienie zanikowe boczne (ALS) i dystrofia mięśniowa (DM) typ 1 i 2.

Należy uznać, że całościowy dorobek naukowy opisany wyżej wymienionymi wskaźnikami bibliograficznymi spełnia kryteria potrzebne do uzyskania tytułu doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „**Znaczenie obrazowania istoty białej przy pomocy tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging-DTI) i traktografii tensora dyfuzji (diffusion tensor tractography-DTT) w wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego**” stanowi cykl publikacji składający się z 4 artykułów oryginalnych, w trzech Kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej zaś korespondencyjnym.

Sumaryczny IF czasopism, w których prace zostały wydrukowane wynosi 13.061 (punktacja MNiSW to 305), a Kandydatka określiła swój wkład procentowy w powstaniu powyższych publikacji jako znaczący.

W skład cyklu publikacji habilitacyjnych weszły następujące prace:

1. Czernicki T, **Maj E**, Podgórska A, Kunert P, Prokopienko M, Nowak A, Cieszanowski A, Marchel A. Diffusion tensor tractography of pyramidal tracts in patients with brainstem and intramedullary spinal cord tumors: Relationship with motor deficits and intraoperative MEP changes. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Sep;46(3):715-723. doi: 10.1002/jmri.25578. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28117933.. (Impact Factor=3.612, MNiSW= 35 pkt)
2. **Maj E**, Szemplińska B, Szeszkowski W, Prokopienko M, Cieszanowski A, Marchel A, Rowiński O. Role of Diffusion Tensor Imaging Parameters in the Characterization and Differentiation of Infiltrating and Non-Infiltrating Spinal Cord Tumors : Preliminary Study. *Clin Neuroradiol*. 2020 Dec;30(4):739-747. doi: 10.1007/s00062-019-00851-8. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754759; PMCID: PMC7728647. (Impact Factor= 3.649, MNiSW=70 pkt)
3. **Maj E**, Jamróży M, Bielecki M, Bartoszek M, Gołębiowski M, Wojtaszek M, Kuźma-Kozakiewicz M. Role of DTI-MRI parameters in diagnosis of ALS: useful biomarkers for daily practice? Tertiary centre experience and literature review. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(6):490-498. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0070. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36426927. (Impact Factor=2.900, MNiSW=100 pkt)
4. **Maj E**, Wolak T, de Meulder J, Janiszewska K, Wojtaszek M, Kostera-Pruszczyk A, Gołębiowski M, Łusakowska A. The differences in Diffusion Tensor Imaging parameters of the brain white matter tracts between patients with Myotonic Dystrophy type 1 and type 2 – a retrospective single centre study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*.2023.DOI:10.5603/PJNNS.a2023.0046. (Impact Factor= 2.900, MNiSW=100 pkt)

Podstawową metodą obrazową stosowaną w diagnostyce zmian w zakresie mózgowia i rdzenia kręgowego jest magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), który na podstawie obrazów T1, T2 i PD-zależnych pozwala uwidocznąć struktury anatomiczne i większość patologii charakteryzujących się odmiennym sygnałem względem niezmiennionej tkanki nerwowej. Jednakże technika ta charakteryzuje się relatywnie niską czułością w wykrywaniu mielopatii, nacieków nowotworowych czy uszkodzenia istoty białej na ich wczesnym etapie, ze względu na fakt, że nieprawidłowe zmiany sygnałowe zwykle pojawiają się w późniejszych stadiach choroby, zwykle gdy zmiany są już nieodwracalne. Możliwości przyspieszenia diagnostyki powyższych patologii stanowią duże wyzwanie diagnostyczne, a obrazowanie tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging DTI*) i traktografia tensora dyfuzji (*diffusion tensor tractography DTT*) stanowią obiecujące narzędzie współczesnej radiologii.

W autoreferacie, we wstępie Habilitantka szczegółowo omówiła podstawy fizyczne i możliwości diagnostyczne jakie daje obrazowanie DTI i DTT, a techniki te stały się podstawą cyklu publikacji wchodzących w skład Jej dorobku habilitacyjnego.



Celem pierwszej publikacji cyklu habilitacyjnego dr Maj (*Diffusion tensor tractography of pyramidal tracts in patients with brainstem and intramedullary spinal cord tumors: Relationship with motor deficits and intraoperative MEP changes*) była ocena związku pomiędzy przebiegiem dróg piramidowych w traktografii, a obecnością deficytów motorycznych u pacjentów z guzami śródrdzeniowymi i guzami pnia mózgu przed operacją oraz korelacja obrazu traktografii ze zmianami w zapisach MEP (*Motor Evoked Potentials*) w początkowej fazie zabiegu. Ponadto Kandydatka oceniała związek między przebiegiem dróg piramidowych obserwowanym w DTT, a ryzykiem wystąpienia lub pogorszeniem deficytów ruchowych po zabiegu operacyjnym.

W publikacji dokonano retrospektywnej oceny obrazów DTT i zapisów IONM (neuromonitoring śródoperacyjny) u 6 pacjentów operowanych z powodu guzów pnia mózgu i 11 z guzem rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym lub szyjno-piersiowym, u których wykonano całkowitą lub subtotalną resekcję guza.

Na potrzeby niniejszej pracy, dla oceny stosunków przestrzennych pomiędzy guzem, a drogami piramidowymi, stworzono czterostopniową skalę przebiegu dróg piramidowych w DTT, gdzie 0 oznacza prawidłowy przebieg dróg, a III całkowitą ich dezintegrację przez masę guzową. Obie strony ciała pacjentów analizowano oddzielnie pod kątem zmian przebiegu dróg piramidowych. Ponadto badacze nie znali wyników badania neurologicznego i neurofizjologicznego.

W pracy wykazano ścisły związek między zmianami przebiegu dróg piramidowych w obrazowaniu DTT, a przedoperacyjnym neurologicznym stanem motorycznym, a zwłaszcza ze zmianami w zapisach MEP na początku operacji. Ponadto, udowodniono, że traktografia tensora dyfuzji jest wartościową metodą diagnostyczną, która pozwala na lepsze planowanie operacji guzów pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Wykazano również, iż technika ta jest pomocna w ocenie ryzyka pooperacyjnych deficytów ruchowych.

Inspiracją do badań, które zaowocowały pracą zatytułowaną "*Role of Diffusion Tensor Imaging Parameters in the Characterization and Differentiation of Infiltrating and Non-Infiltrating Spinal Cord Tumors : Preliminary Study*" była próba wykorzystania techniki DTI dla zróżnicowania naciekających i nienaciekających guzów śródrdzeniowych wyznaczonych ze wzmacniających się części guza i z jego otoczenia. Na potrzeby pracy przyjęto założenie, że guzy naciekające mają wyższą heterogeniczność dyfuzji molekularnej cząsteczek wody i wyższy stopień dezintegracji tkanki wokół masy patologicznej w porównaniu z guzami nienaciekającymi. Oba typy guzów są otoczone przez zmiany obrzękowe, ale w guzach nienaciekających składa się on z czystej wody, podczas gdy w guzach naciekających zawiera komórki nowotworowe, a ta różnica w komórkowości strefy okologuzowej wpływa na parametry DTI.

Do badania włączono osiemnastu dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie pierwotnym guzem rdzenia kręgowego, których podzielono na dwie grupy: 6 osób z guzami

naciekającymi oraz 12 badanych z guzami nienaciekającymi. Dwóch radiologów, niezależnie od siebie analizowało 4 punkty badanego odcinka rdzenia kręgowego: wzmacniającą się po podaniu kontrastu część litą guza, obszar podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych bezpośrednio przylegający do wzmacniającej się części, obszar podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych bardziej oddalony od masy guza oraz niezmieniony w obrazie MR odcinek rdzenia kręgowego.

W wyniku przeprowadzonych badań zaobserwowano statystycznie istotne różnice między guzami naciekającymi i nienaciekającymi w wartościach parametrów DTI w zależności od obszaru objętego analizą, które wydają się być odzwierciedleniem właściwości biologicznych tkanki nowotworowej.

Nowatorskim aspektem pracy jest udowodnienie, że technika DTI, wcześniej wykorzystywana jedynie w diagnostyce guzów mózgu, może również poprawić przedoperacyjne różnicowanie między naciekającymi i nienaciekającymi guzami rdzenia kręgowego.

Natomiast w publikacji *"Role of DTI-MRI parameters in diagnosis of ALS: useful biomarkers for daily practice? Tertiary centre experience and literature review"* Autorka oceniała różnice w parametrach DTI na przebiegu dróg piramidowych u pacjentów cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne (ALS) w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednocześnie, celem pracy była próba zidentyfikowania oraz walidacji zestawu optymalnych wskaźników przydatnych w diagnostyce stwardnienia zanikowego bocznego w codziennej praktyce.

Praca powstała na podstawie analizy porównawczej 47 pacjentów z potwierdzonym ALS z grupą kontrolną złożoną z 55 zdrowych ochotników porównywalnych pod względem wieku i płci.

W wyniku przeprowadzonego badania wykazano, że frakcjonowana anizotropia mierzona na poziomie pnia mózgu jest najważniejszym parametrem w różnicowaniu pacjentów z ALS i zdrowych osób. Obserwacja ta jest niezmiernie ważna klinicznie i diagnostycznie, ponieważ może stać się użytecznym, a przy tym wygodnym narzędziem wykorzystywanym w algorytmie diagnostycznym do identyfikacji pacjenta cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne na wczesnym etapie tej choroby.

Celem czwartej, oryginalnej publikacji cyklu habilitacyjnego doktor Edyty Maj *"The differences in Diffusion Tensor Imaging parameters of the brain white matter tracts between patients with Myotonic Dystrophy type 1 and type 2 – a retrospective single centre study"* było porównanie parametrów DTI u pacjentów z dystrofią miotyczną typu 1 (MD1) i 2 (MD2) ze zdrową grupą kontrolną dobraną pod względem płci i wieku oraz pomiędzy samymi pacjentami z dystrofią typu 1 i 2. Następnie sprawdzono jak parametry DTI u zakwalifikowanych do badania pacjentów korelują z czasem trwania choroby.

Do badania włączono 35 pacjentów z genetycznie potwierdzoną mutacją i przydzielono ich do odpowiedniej grupy dystrofii (typ 1 lub 2) zgodnie z rodzajem mutacji. Ze względu na istotną różnicę wieku między pacjentami z DM1 i DM2, wprowadzono dwie grupy kontrolne (HC1 i HC2) dopasowane pod względem wieku i płci. Grupy kontrolne składały się ze zdrowych osób bez żadnych objawów neurologicznych i zmian strukturalnych w mózgowiu w wykonanym badaniu MR.

W wyniku przeprowadzonego projektu badawczego stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie frakcjonowanej anizotropii (FA) we wszystkich 48 analizowanych drogach istoty białej u pacjentów z DM1 w porównaniu z grupą kontrolną oraz w 41 z 48 dróg istoty białej u pacjentów z DM2. Porównanie pacjentów z DM1 i DM2 wykazało niższe wartości parametru FA w grupie DM1 w 45 z 48 dróg istoty białej. Wartości dyfuzyjności (MD, RD i AD) były istotnie wyższe u pacjentów z DM1 w porównaniu do pacjentów z DM2. Wyniki te wskazują na rozlane uszkodzenie szlaków istoty białej u pacjentów z dystrofią mięśniową, szczególnie w grupie u chorych z mutacją typu 1. Uszkodzenie wszystkich rodzajów włókien (asocjacyjnych, komisacyjnych i projekcji) może wyjaśniać różnorodność objawów klinicznych, które są cięższe w grupie pacjentów z DM1 w porównaniu z grupą DM2. Porównując czas trwania choroby, nie stwierdzono statystycznie istotnego związku z wartościami dyfuzyjności (FA, MD, RD, AD) u pacjentów z DM1, podczas gdy u pacjentów z DM2 drogi istoty białej wykazały spadek FA. Może to sugerować, że uszkodzenia u pacjentów z postacią 1 dystrofii mięśniowej są poważniejsze już na samym początku choroby, podczas gdy w grupie chorych z dystrofią typu 2 proces jest stopniowy.

Nowatorskim aspektem powyższego badania było wykazanie, że DTI pozwala lepiej zrozumieć mechanizmy neuronalne leżące u podstaw zajęcia środkowego układu nerwowego skutkujące różnymi zaburzeniami u pacjentów cierpiących na dystrofię mięśniową. Zastosowanie DTI może pomóc w identyfikacji biomarkerów progresji choroby i odpowiedzi na prowadzone leczenie. Daje także nadzieję na opracowanie skuteczniejszych metod leczenia tego jakże ciężkiego schorzenia.

Podsumowując, przedstawiony cykl czterech publikacji stanowi zwartą całość tematyczną, w której uzyskano interesujące poznawczo i ważne klinicznie wyniki dotyczące możliwości wykorzystania techniki DTI i DTT w diagnostyce i planowaniu leczenia operacyjnego guzów śródrzeniowych oraz w wykrywaniu i różnicowaniu wybranych chorób neurologicznych. Uważam, że prace naukowe Kandydatki, w sposób istotny przyczynią się do zwiększenia użytecznej wiedzy wśród radiologów zajmujących się powyższymi zagadnieniami, a przez to przełożą się na skuteczniejsze leczenie jakże trudnych diagnostycznie zmian śródrzeniowych i wybranych chorób neurologicznych.

Udział w projektach badawczych

Kandydatka jestem kierownikiem grantu realizowanym w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach, a finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki w konkursie Sonata 14- tytuł projektu: *"Uczenie statystyczne w specyficznych zaburzeniach rozwoju językowego (SLI)-w poszukiwaniu neuropoznawczych mechanizmów deficytu podstawowego"*.

Aktywnie uczestniczy w pracach grupy badawczej międzynarodowego projektu OnWebDuals and Needs in ALS projects - badania nad chorobami neurodegeneracyjnymi (JPND), które dotychczas zaowocowały dwiema publikacjami w czasopismach z listy filadelfijskiej.

Habilitantka uczestniczyła także w realizacji projektu badawczego zatytułowanego *„Zastosowanie ontologicznej analizy wiedzy medycznej do budowy internetowej bazy danych umożliwiającej badanie patogenezы stwardnienia bocznego zanikowego”* (kierownik projektu: dr hab. M. Kuźma-Kozakiewicz).

Ponadto pomagałam merytorycznie i organizacyjnie przy pozyskaniu i realizacji grantu studenckiego *„Wpływ intensywnej nauki na objętość hipokampa w dedykowanym badaniu MR studentów medycyny i korelacja z wynikiem Lekarskiego Egzaminu Końcowego”*.

Pobyty w zagranicznych ośrodkach naukowych oraz współpraca z ośrodkami zewnętrznymi

Kandydatka odbyła 9 tygodniowy staż w szpitalu Charite, Campus Virchow w ramach programu Doskonalenia Kadr Medycznych Leonardo da Vinci, gdzie pracowała nad metod pomiarów i planowania zabiegów przed implantacją stentgraftów.

W swoim dorobku naukowym Habilitantka wykazała się publikacjami, które są efektem współpracy z zewnętrznymi jednostkami badawczymi (min: Vascular Unit, Kent & Canterbury Hospital, East Kent Hospital University w Wielkiej Brytanii czy Centrum Obrazowania Biomedycznego Światowego Centrum Słuchu w Kajetanach).

Działalność edukacyjna i organizacyjna

Habilitantka była/jest:

1. Promotorką pomocniczą dwóch przewodów doktorskich
2. Promotorką sześciu prac magisterskich i trzech licencjackich
3. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z radiologii dla studentów III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz studentów elektroradiologii
4. Kierownikiem specjalizacji kilkunastu lekarzy radiologów
5. Pomysłodawczynią i współorganizatorką Radiologicznej Platformy Edukacyjnej –Eduradiologia – ogólnopolskiego portalu dla rezydentów radiologii

6. Pełni funkcję zastępcy Kierownika II Zakładu Radiologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
7. Koordynatorką Pracowni Rezonansu Magnetycznego II Zakładu Radiologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
8. Prowadzi wykłady i warsztaty na wielu kursach szkoleniowych i doskonalących dla lekarzy rezydentów i lekarzy specjalistów w dziedzinach: radiologia, neurochirurgia, neurologia, okulistyka i onkologia
9. Moderatorką i wykładowczynią na wielu konferencjach krajowych i zagranicznych

Inne

Ponadto, Habilitantka jest:

1. Członkinią Polskiego Towarzystwa Radiologicznego (PLTR), European Society of Radiology (ECR) i European Society of Neuroradiology (ESNR) oraz Radiological Society of North America (RSNA)
2. Wiceprzewodniczącą / / Neu Klinicznej Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego
3. Przewodniczącą Oddziału Mazowieckiego Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego

Podsumowując, uważam że dorobek naukowy, organizacyjny, popularyzatorski i dydaktyczny doktora Edyty Maj spełnia wymogi ustawowe (o których mowa w art. 219, ust. 1, pkt. 1-3 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce) i zwyczajowe stawiane pracom habilitacyjnym.

W związku z tym, wnoszę do Wysockiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie Pani dok /r nauk medycznych Edycie Maj tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.

Dr hab. n. med. Arkadiusz Szarmach