



Wrocław, 3.01.2024r.

Dr hab. Tomasz Adamowski,
Profesor Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego

RECENZJA

osiągnięcia naukowego oraz aktywności i dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym
dr nauk medycznych Aleksandry Rajewskiej-Rager

Doktor nauk medycznych Aleksandra Rajewska-Rager ukończyła studia na Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w 2003 roku uzyskując dyplom lekarza. W roku 2007 uzyskała na tej uczelni stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt. *Czynniki związane ze skutecznością leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym i noradrenergicznym*, której promotorem była prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser. W 2010 roku ukończyła specjalizację z psychiatrii a w 2014 roku z psychiatrii dzieci i młodzieży. Od 2004 roku zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Psychiatrii UM w Poznaniu, w Klinice Psychiatrii Dorosłych, od 2011 roku na stanowisku adiunkta a od 2017 roku zatrudniona jako adiunkt w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii w Katedrze Psychiatrii UM w Poznaniu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe zgłoszone przez Habilitantkę składa się cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji z okresu po obronie doktoratu, pod zbiorczym tytułem: *Analiza czynników klinicznych i biologicznych u młodzieży i młodych dorosłych z zaburzeniami nastroju - ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych predyktorów konwersji diagnozy w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej*. Wszystkie cztery pozycje mają charakter oryginalnych artykułów naukowych, w trzech dr Aleksandra Rajewska-Rager jest pierwszą autorką a w jednej ostatnią. Sumaryczny wskaźnik wpływu (IF) artykułów składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 15,402, wartość punktowa w klasyfikacji ministerialnej (MEiN) wynosi 480 pkt.

Głównym celem prowadzonych przez Habilitantkę badań i opublikowanych na ich podstawie prac wskazanych jako osiągnięcie naukowe jest próba oceny wybranego na podstawie analizy literatury fenotypu cech klinicznych i biologicznych w zaburzeniach nastroju u młodzieży i młodych dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych wczesnych markerów konwersji choroby w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej. Określenie czynników różnicujących depresję w przebiegu zaburzeń depresyjnych oraz zaburzeń dwubiegunowych, jak również określenie cech choroby typowych dla okresu rozwojowego, może pomóc w wyodrębnieniu charakterystycznego obrazu klinicznego, jak i

umożliwić wprowadzenie bardziej celowanych działań prewencyjnych w tej grupie wiekowej, zwłaszcza, że w tej grupie wiekowej zaburzenia nastroju mogą charakteryzować się głębszymi zaburzeniami funkcjonowania i większym ryzykiem występowania prób samobójczych w przypadku faz depresyjnych. W tym celu zostało zaplanowane i przeprowadzone prospektywne 24 miesięczne badanie, w którym uczestniczyło 79 osób w wieku od 14-24 lat z rozpoznaniem zaburzeń nastroju (ICD-10/DSM-IV), leczonych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Klinice Psychiatrii Dorosłych oraz Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu. Wizyty kontrolne były przeprowadzone na początku badania (baseline - pacjenci z ostrymi objawami choroby), a następnie po 3 lub 6 miesiącach oraz po 1 roku i 2 latach. Ocena objawów klinicznych oraz weryfikacja diagnozy przeprowadzona była na każdym etapie badania odpowiednio przez lekarza psychiatrę lub psychiatrę dzieci i młodzieży przy użyciu ustrukturalizowanych kwestionariuszy: Kiddie Schedule for Affective Disorders - Present and Lifetime Version (KSADS-PL) dla nastolatków oraz Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) dla pacjentów w wieku 18-24 lat. Nasilenie objawów depresyjnych określono za pomocą standardowych skal: skali oceny objawów depresyjnych Hamiltona (HDRS-17), natomiast objawów hipo/maniakalnych - za pomocą skali Manii Young'a (YMRS). Ocenę nastroju (depresja, hipomania/mania) dokonywano na początku badania i podczas kolejnych wizyt kontrolnych. Stabilizacja nastroju (eutymia) była definiowana jako zakres nastroju bez obecnych istotnych objawów depresyjnych, maniakalnych - na podstawie uzyskanej remisji w poszczególnych skalach oceny nastroju YMRS ≤ 12 i HDRS-17 ≤ 7 . Grupa kontrolna obejmowała wolontariuszy - uczniów szkół średnich i studentów z Poznania. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej obejmowały: brak zaburzeń psychicznych, negatywny wywiad w kierunku historii chorób psychicznych w rodzinie, brak nadużywania substancji psychoaktywnych lub poważnych chorób somatycznych. Wszyscy uczestnicy badania oraz ich opiekunowie prawni wyrazili świadomą pisemną zgodę po otrzymaniu pełnego wyjaśnienia procedur badania. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (zgodą nr 362/11) i przeprowadzone zostało zgodnie z Deklaracją Helsińską (1964). Dodatkowo w celu analizy czynników biologicznych od pacjentów i grupy kontrolnej pobrano próbki krwi żyłnej na początku badania (baseline) oraz podczas wszystkich kolejnych wizyt (3, 6 miesięcy, 1 rok, 2 lata). W analizie uwzględniono wytypowane potencjalne biomarkery zaburzeń nastroju: czynniki wzrostu: S100B, BDNF, proBDNF, EGF, MIF oraz SCF-KITLG. Oznaczenia stężenia wybranych białek w surowicy krwi przeprowadzone zostały metodą ELISA.

W pracy opublikowanej w 2021 roku w Scientific Reports (IF – 4,996) pt.: *Longitudinal assessment of S100B serum levels and clinical factors in youth patients with mood disorders* autorzy wykazali, że białko wiążące wapń S100B może być zależnym od wieku biomarkerem z tendencją wzrostową w ciągu życia. Nie zaobserwowano znaczących różnic w stężeniach S100B w zależności od nasilenia objawów klinicznych (depresja/mania). W baseline u pacjentów bez stosowanej wcześniej farmakoterapii zaobserwowano wyższe S100B w porównaniu do osób z włączoną już farmakoterapią, zatem

podtrzymano hipotezę, że stężenia S100B w surowicy mogą być traktowane jako potencjalny marker u nieleczonych pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Stwierdzono także pozytywną korelację stężenia S100B u pacjentów z depresją z występowaniem zaburzeń afektywnych w rodzinie.

W drugiej pracy cyklu habilitacyjnego opublikowanej w 2021 roku w *Journal of Clinical Medicine* (IF – 4,964) pt.: *Elevated epidermal growth factor (EGF) as candidate biomarker of mood disorders - longitudinal study in adolescent and young adult patients* stwierdzono wyższe stężenia epidermalnego czynnika wzrostu EGF w grupie pacjentów z depresją MDD oraz zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym BD w porównaniu z grupą kontrolną bez różnicy między tymi zaburzeniami co sugeruje, że EGF jest biomarkerem niezależnym od stanu choroby. Autorzy udowodnili, że stężenie EGF nawet po uzyskaniu eutymii było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na EGF jako potencjalny biomarker BD. Nie wykazano różnic w stężeniu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego BDNF pomiędzy epizodami depresyjnymi lub hipomaniakalnymi/maniakalnymi w porównaniu do osób zdrowych, co jest wkładem do dyskusji nad rolą poziomu BDNF w badaniach u młodzieży z zaburzeniami nastroju.

W 2023 roku w czasopiśmie *Early Intervention in Psychiatry* (IF – 2,721) ukazał się artykuł dr Rajewskiej-Rager i wsp. pt.: *Clinical assessment of impulsiveness and defence mechanisms in young patients with mood disorders in a two-year prospective study*, w którym wykazano, że identyfikacja stosowanych mechanizmów obronnych u młodych pacjentów może mieć istotne znaczenie w procesie zarówno zapobiegania, diagnozowania i leczenia zaburzeń nastroju. Autorzy dowiedli, że osoby z zaburzeniami depresyjnymi w fazie ostrej choroby jak i po uzyskaniu eutymii, istotnie częściej stosowały niedojrzałe mechanizmy obronne niż osoby zdrowe, głównie projekcji, biernej agresji i izolacji, podobnie było w przypadku pacjentów z objawami hipomaniakalnymi/maniakalnymi – wykazano, że osoby te stosują projekcję, bierną agresję, acting-out, izolację, dysocjację oraz rozszczepienie. Badania te wpisują się w nieliczne doniesienia światowe szczególnie z uwzględnieniem młodszej populacji pacjentów. Częstość występowania mechanizmów neurotycznych pozostawała we wszystkich grupach bez istotnych różnic wskazując, że te mechanizmy obronne nie stanowią charakterystycznego obrazu dla depresji. Autorzy na podstawie swoich analiz udowodnili bardziej wyrażone stosowanie mechanizmów obronnych: humoru, supresji i dysocjacji w podgrupie pacjentów BD, co może stanowić czynniki predykcyjne wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej. Wykazano wyższe wartości impulsywności w porównaniu do osób z grupy kontrolnej bez różnicy między BD a MDD. Warto podkreślić wyniki badań poszukujących potencjalnych predyktorów konwersji choroby MDD w BD. Oryginalnym wkładem autorów do badań międzynarodowych było także wykazanie, że pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi, którzy zmienili diagnozę, używali częściej mechanizmu dysocjacji w porównaniu do osób które nie zmieniły diagnozy. Pacjenci ze zmianą

diagnozy w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej mieli bardziej wyrażony mechanizm projekcji w trakcie trwania epizodu depresji niż po uzyskaniu przez nich stanu eutymii.

W pracy pt.: *Temperament and character dimensions as psychological markers of mood disorders in Polish adolescents and young adults - a prospective study* opublikowanej w 2022 roku w czasopiśmie *Early Intervention in Psychiatry* (IF – 2,721) dr Rajewska-Rager i wsp. badali zależności między określonymi cechami osobowości a typem zaburzeń nastroju u młodych pacjentów. Wykazano, że tendencja do unikania szkody (HA/TCI) była wyższa u osób z depresją, co potwierdza zastosowanie wskaźnika jako klinicznego markera zaburzeń depresyjnych, natomiast wyższe wyniki młodej populacji pacjentów w wymiarze charakteru samokierowania SD uzyskanych u pacjentów z BD są spójne z wcześniejszymi badaniami na starszej populacji pacjentów. Wymiar charakteru SD u pacjentów z BD może również zależeć od nasilenia objawów maniakalnych. Autorzy potwierdzili także wyższe wyniki w wymiarze charakteru ST u pacjentów z BD, co czyni z nich potencjalne markery psychologiczne tego zaburzenia. Dodatkowo pacjenci z depresją uzyskali wyższe wyniki w całkowitym wymiarze HA i jego podwymiarach: niepokój antycypacyjny, nieśmiałość i męczliwość w porównaniu do uzyskania stanu wyrównanego, Stwierdzono również znacznie niższe wyniki u osób z objawami depresji w wymiarze SD niż w momencie uzyskania eutymii, czego nie zaobserwowano nie stwierdzono u pacjentów z rozpoznaniem BD. Autorzy nie stwierdzili różnic w wymiarach TCI u pacjentów, u których doszło do konwersji i zmiany diagnozy z MDD na BD.

Warto podkreślić, że tematyka badawcza przedstawiona przez dr Aleksandrę Rajewską-Rager w ramach postępowania habilitacyjnego była kontynuacją jej wcześniejszych zainteresowań naukowych co w całości przyczyniło się do zdobycia przez nią kompetencji eksperckich w tym zakresie. Wartość naukowa omawianych artykułów jest wysoka i niewątpliwie uzupełniają one dotychczasową wiedzę dotyczącą omawianych zagadnień a także stanowią cenną inspirację do nowych badań.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Według analizy bibliometrycznej dr Aleksandra Rajewska-Rager po doktoracie opublikowała łącznie 28 prac oryginalnych w czasopiśmie z wskaźnikiem wpływu (IF) o łącznej wartości IF – 82,704 i 1199 punktów MEiN oraz 15 prac bez IF (71,5 pkt. MEiN), 2 prace poglądowe w czasopiśmie z IF – 1,894 (30 pkt. MEiN) oraz 8 prac poglądowych w czasopiśmie bez IF (28,5 pkt. MEiN) uzyskując łączną punktację IF 84,598 oraz 1339 pkt. MEiN. Należy podkreślić, że Habilitantka jest pierwszą autorką w 16 pracach z IF – 12,293 (326,5 pkt. MEiN). W całościowym dorobku wykazano również autorstwo krajowego podręcznika, autorstwo 2 rozdziałów w podręcznikach krajowych a także autorstwo 2 prac popularno naukowych i aktywność konferencyjną (26 streszczeń zagranicznych i 24 krajowe).

W bazie Web of Science liczba cytowań wynosi: z autocytowaniami – 774, a bez autocytoowań – 761, natomiast Indeks Hirsha (wg Web of Science) = 15.

Dr Aleksandra Rajewska-Rager w przebiegu dotychczasowej drogi naukowej wykazała się ogromną determinacją i konsekwencją w kontynuacji wiodących tematów dotyczących problematyki wyodrębnienia specyficznych endofenotypów klinicznych i biologicznych zaburzeń afektywnych początkowo w populacji dorosłych a z czasem także wraz z uzyskaniem specjalizacji z psychiatrii dzieci i młodzieży w grupie młodzieży i młodych dorosłych co zaowocowało licznymi publikacjami naukowymi z tej tematyki. Habilitantka z genetyką związała się od 2005 roku początkowo pod kierownictwem prof. Joanny Hauser a obecnie dr hab. Joanny Pawlak. Brała udział w badaniach poświęconych wyodrębnieniu specyficznych czynników ryzyka samobójstw, w pracach nad badaniami genów centralnego zegara biologicznego, prowadziła badania genetyczne związane z neurorozwojową koncepcją schizofrenii. Habilitantka jest wszechstronnym naukowcem. Walidowała polską wersję skali temperamentu TEMPS-A (akceptacja prof. Akiskala), odbyła staż w Instytucie Psychiatrii King's College w Londynie, gdzie odbyła szkolenie w zakresie stosowania ustrukturalizowanego kwestionariusza do stawiania diagnozy wg ICD-10 (SCAN) w ramach międzynarodowego projektu badawczego VI ramowego programu UE – GENDEP a także w ramach współpracy z prof. McGuffinem z tego ośrodka uczestniczyła w projekcie dotyczącym etycznych aspektów badań genetycznych, a zwłaszcza oceny tych badań przez pryzmat opinii pacjentów. Dr Rajewska-Rager zajmowała się także badaniami w ramach wielośrodkowej współpracy krajowych ośrodków naukowych (IPIN, Kl. Psychiatrii i Instytut Psychologii PUM) w zakresie psychologicznych aspektów zamiany leków przeciwpsychotycznych z preparatów oryginalnych na generyczne, a we współpracy z Katedrą i Kliniką Foniatrii i Audiologii oraz Kliniką Psychiatrii Dzieci i Młodzieży badała zmiany w narządzie głosu u dziewcząt z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego.

Doświadczenia w realizacji projektów badawczych i popularyzacji nauki

Dr Aleksandra Rajewska-Rager, poczynając od 2004 roku była uczestnikiem 15 projektów naukowych krajowych i międzynarodowych jako wykonawca lub kierownik, które dotyczyły bardzo szerokiego spektrum zagadnień, kluczowych dla badań genetycznych chorób afektywnych, schizofrenii, identyfikacji markerów tych zaburzeń i innych zagadnień klinicznych. Na podkreślenie zasługuje wykonawstwo licznych grantów NCN i MNISW a także udział w badaniu GENDEP w ramach VI Programu Ramowego UE. Dla przykładu kilka z nich: NCN – SONATA UMO - 2011/03/D/NZ5/06146 (2012-2018)

Tytuł: „Identyfikacja czynników klinicznych i markerów biologicznych związanych z ryzykiem zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową u młodzieży i młodych dorosłych - dwuletnie badanie prospektywne” Kierownik projektu, NCN grant nr 2011/01/B/NZ5/02795 (2011-2014)

Tytuł: „Czynniki związane z ryzykiem samobójstwa u osób z zaburzeniami nastroju z uwzględnieniem analizy genów kandydujących”, wykonawca, Projekt UMP 502-14-02219348-08652 (2011)

Tytuł: „Identyfikacja klinicznych i biologicznych markerów (cytokiny, hormony osi tarczycy) we wczesnym zachorowaniu na chorobę afektywną dwubiegunową. Wstępne badanie prospektywne w grupie młodzieży i młodych dorosłych”, kierownik projektu.

Imponująco zaznacza się również aktywność Habilitantki jako popularyzatorki nauki poprzez jej czynny udział w 24 zjazdach naukowych krajowych i 26 zagranicznych. Poza tym na zaproszenie Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland Oddział Poznań i Urzędu Marszałkowskiego w Poznaniu wygłosiła webinar na temat „jak dbać swoje zdrowie psychiczne”. W projekcie "Zrozumieć dziecko" Miasta Poznań w szkole SP przeprowadziła wykład „Depresja młodzieńcza, autouszkodzenia, samobójstwa jak zrozumieć, pomóc, przeciwdziałać” oraz konsultacje z rodzicami, udzieliła wywiadu w lokalnej telewizji WTK na temat depresji a także przetłumaczyła z języka angielskiego na polski rozdział: „choroba afektywna jednobiegunowa” w książce „Psychiatria. Sedno”.

Działalność organizacyjna i dydaktyczna

Dr Aleksandra Rajewska-Rager w ramach zatrudnienia na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prowadzi zajęcia dydaktyczne i egzaminuje z psychiatrii studentów Wydziału Lekarskiego, kierunku lekarsko-dentystycznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu a także prowadzi zajęcia dydaktyczne w ramach nauczania w języku angielskim dla studentów medycyny w programie 4- i 6-letnim jak również Advanced Medicine oraz Behavioral Sciences, Clinical Bases and Physiotherapy in Psychiatrii. Dodatkowo Habilitantka opracowała materiały dydaktyczne do nauki online/e-learningu kursu z Psychiatrii dla studentów w ramach podjętej współpracy dydaktycznej z Uniwersytetem Divine Word Univeristy w Madang (Papua Nowa Gwinea). W latach 2008 – 2016 była opiekunem Psychiatrycznego Studenckiego Koła Naukowego. Dr Rajewska-Rager była kierownikiem specjalizacji z psychiatrii oraz opiekunem nad studentami anglojęzycznymi w ramach stażu „electives” a także nad studentami z programu Erasmus.

Działalność ekspercka, społeczna oraz wyróżnienia i nagrody

Dr Rajewska-Rager poza uzyskaniem wyżej opisanych kompetencji eksperckich w tematyce związanej z osiągnięciem naukowym (laureatka konkursu NCN SONATA 2012-2018, kierownik projektu) odbyła także międzynarodowe staże w renomowanych instytucjach związane ze szkoleniami w zakresie posługiwania się ustrukturyzowanym narzędziem WHO – SCAN do diagnostyki w psychiatrii - w Instytucie Psychiatrii King's College w Londynie, odbyła szkolenie w Bournemouth University w Anglii „Psychiatric Genetics for Genetic Counsellors” w ramach programu EnGagE mającym na celu

wzmocnienie ogólnoeuropejskich badań nad poradnictwem genetycznym (PsyGC) i psychiatrycznych badań genetycznych (PsyGT), a w szczególności możliwości wdrożenia ich do rutynowej opieki klinicznej finansowanego z COST w ramach programu UE Horizon 2020. Habilitantka odbyła także staż z zakresu psychofarmakologii zorganizowany przez European College of Neuropsychopharmacology - ECNP IV School of Neuropsychopharmacology na Uniwersytecie w Oxfordzie. Otrzymała nagrody naukowe przyznane przez JM Rektora UM w Poznaniu: indywidualną w 2008r. i zespołowe w latach 2010 i 2018.

Poza tym Habilitantka recenzowała artykuły naukowe (26) dla redakcji następujących czasopism: World Journal of Biological Psychiatry, Depression Research and Treatment, Neuropsychiatric Disease and Treatment, Journal of Clinical Medicine, Journal of Personalized Medicine, Biomedicines i Psychiatrii Polskiej.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Dokonana analiza udokumentowanego dorobku naukowego Habilitantki pokazuje, iż dotyczy on bardzo ważnych zagadnień z obszaru genetyki i kliniki psychiatrycznej, jednak niedostatecznie przebadanych w poszczególnych grupach wiekowych i wymagających przez to wzmoczonej kierunkowej aktywności badawczej. Dr Aleksandra Rajewska-Rager przez całą swoją drogę zawodową aktywnie pracuje na tym polu, doskonaliąc swoje umiejętności, uzyskuje wysoki status kompetencyjny, co znalazło wyraz w bardzo bogatym dorobku naukowym, organizacyjnym i osiągnięciach w popularyzacji wiedzy i jest doceniane w kraju i zagranicą. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe jest spójnym tematycznie, dobrze udokumentowanym publikacjami i bardzo wartościowym wkładem w rozwój dziedziny, którą reprezentuje Habilitantka i wyznacza kierunki badawcze w tym obszarze w Polsce.

W mojej opinii stwierdzam, że przedłożone osiągnięcie naukowe jak i pozostały dorobek oraz działalność naukowa dr Aleksandry Rajewskiej-Rager spełniają wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora habilitowanego zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. POSWiN i upoważniają mnie do postawienia wniosku do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr Aleksandry Rajewskiej-Rager do dalszego postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Tomasz Adamowski
3.01.24
dr hab. ii. med. Tomasz Adamowski
specjalista psychiatra
3899617