



Autoreferat

dr n.med. Alina Wilkowska

**Klinika Psychiatrii Dorosłych
Gdański Uniwersytet Medyczny**

Gdańsk, 2024

Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	2
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.	2
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu.	2
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	3
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	3
4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	3
4.3. Przedstawienie celu naukowego	5
4.3.1. Podsumowanie osiągnięcia habilitacyjnego	11
4.3.2. Wnioski	13
5. Podsumowanie pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych.	13
5.1. Pozostały dorobek naukowy	13
a) Badania w zakresie innych aspektów działania ketaminy jako substancji prototypowej szybko działającego leku przeciwdepresyjnego	13
b) Zastosowanie klozapiny w lekoopornej depresji dwubiegunowej	15
5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie	15
5.3. Udział w prowadzeniu badań klinicznych.....	16
5.4. Podsumowanie i plany naukowe	17
6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.	17
6.1. Współpraca z jednostkami zagranicznymi.....	17
6.2. Współpraca z jednostkami krajowymi oraz innymi jednostkami uczelni	20
6.2. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich.	22
6.3. Kursy i udział w konferencjach naukowych	22
7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę	25
8. Wpływ działalności naukowej na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki.....	26
9. Członkostwo w krajowych i międzynarodowych towarzystwach naukowych	28
9. Nagrody i wyróżnienia	29
10. Analiza bibliometryczna	29

1. Imię i nazwisko

Alina Wilkowska

ORCID: 000-0001-7258-6811

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.

- Dyplom ukończenia studiów w formie stacjonarnej na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku i uzyskanie w dniu 31.05.2001 r. tytułu zawodowego lekarza. Dyplom został wydany przez Akademię Medyczną w Gdańsku w dniu 11.06.2001 r.
- Dyplom uzyskania tytułu specjalisty w dziedzinie: psychiatria na podstawie odbycia szkolenia specjalizacyjnego pod kierunkiem dr Piotra Sowińskiego i złożenia w dniu 17.11.2010 r. Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego (PES) Dyplom został wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w dniu 07.12.2010 r.
- Dyplom uzyskania tytułu Doktora Nauk Medycznych, dyscyplina: medycyna, specjalność psychiatria, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku z dnia 8.03.2012 na podstawie rozprawy doktorskiej **Związek między nasileniem i rodzajem reakcji stresowej w bezpośrednim następstwie zawału mięśnia sercowego a późniejszym pojawieniem się zespołu depresyjnego.**
- Promotor przewodu doktorskiego prof. dr hab. med. Jerzy Landowski.
- Dyplom został wydany przez Gdański Uniwersytet Medyczny w dniu 28.09.2012 r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu.

- Staż podyplomowy 01.10.2001-31.10.2002 w Szpitalu Specjalistycznym Św. Wojciecha - Adalberta w Gdańsku
- Zatrudnienie na stanowisku młodszego asystenta Wojewódzki Ośrodek Lecznictwa Psychiatrycznego w Toruniu 05.12.2002-31.12.2004
- Doktorantka Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 02.11.2005 r. – 31.10.2009 r., realizacja pracy doktorskiej w Klinice Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku w ramach Studiów Doktoranckich Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku. Zatrudnienie na stanowisku asystenta w Klinice Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych AMG w okresie 20.02.2006 r. – 31.12.2015 r.
- Zatrudnienie na stanowisku Adiunkta (pełen etat badawczo-dydaktyczny) w Klinice Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 01.01.2016 r. – obecnie.

- Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska Alina Wilkowska w okresie 14.05.2012 r. – obecnie (zakres działalności: diagnostyka i leczenie chorób psychicznych) nr księgi rejestrowej 539914569898.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych obejmujący przegląd systematyczny (1 przegląd systematyczny) oraz 3 prace oryginalne opublikowane w latach 2021 – 2024. Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach zindeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Obserwacja profilu bezpieczeństwa i tolerancji ketaminy IV w depresji lekoopornej w odniesieniu do wybranych parametrów psychometrycznych.”

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

Praca 1

Wilkowska A, Włodarczyk A, Gałuszko-Węgielnik M, Wigłusz MS, Cabała WJ. Intravenous Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Bipolar Depression: An Open-Label Naturalistic Observational Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;14(17):2637-2646. doi: 10.2147/NDT.S325000.] **[IF 2,98; MEiN 70]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: rekrutacja pacjentów, badanie przy pomocy skal psychometrycznych, wprowadzanie danych do bazy, analiza dostępnych badań, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, rola autora korespondencyjnego stworzenie ostatecznej wersji artykułu, przygotowanie poprawek po recenzjach wraz z odpowiedziami dla recenzentów.

Praca 2

Wilkowska A, Wigłusz MS, Gałuszko-Węgielnik M, Włodarczyk A, Cabała WJ. Antianhedonic Effect of Repeated Ketamine Infusions in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Front Psychiatry.* 2021. 18;12:704330. doi: 10.3389/fpsy.2021.704330. **[IF 5,4; MEiN 100]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: udział w projektowaniu badania, rekrutowanie uczestników, organizowanie skal psychometrycznych, wprowadzanie danych do bazy, analizowanie istniejącej literatury naukowej, udział w opracowaniu danych interpretowanie wyników oraz redagowanie tekstu, przygotowywanie pierwotnej wersji artykułu, rycin, tabel

oraz koncepcji dyskusji. Rola autora korespondencyjnego, udział w redagowaniu poprawek po recenzjach oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów.

Praca 3

Wilkowska A, Wiglusz MS, Arciszewska-Leszczuk A, Gałuszko-Węgielnik M, Cubała WJ. Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine. Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine. Bipolar Disorders. 2024; 00:1–8. doi: 10.1111/bdi.13409. **[IF 5,0; MEN 140, Q1]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: udział w projektowaniu badania, wybór wyników poszczególnych skal do analizy, analiza dostępnych badań dotyczących efektów działania ketaminy w anhedonii w przebiegu depresji dwubiegunowej, istotny udział w przygotowaniu pierwotnej wersji pracy, modyfikacja rycin i tabel, opracowanie dyskusji. Naniesienie modyfikacji po recenzjach, rola autora korespondencyjnego, przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów.

Praca 4

Kwaśny A, Kwaśna J, **Wilkowska A**, Szarmach J, Słupski J, Włodarczyk A, Cubała WJ. Ketamine treatment for anhedonia in unipolar and bipolar depression: a systematic review." European Neuropsychopharmacology 2024 86:20–34. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.04.014) **[IF 6,1; MEN 140, Q1]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: Istotny udział w analizowaniu wyników, sprawdzenie czy włączone prace spełniają ustalone kryteria, analiza piśmiennictwa cross-refference oraz zebranie piśmiennictwa koniecznego do interpretacji wyników, napisanie dyskusji oraz akapitu dotyczącego znaczenia wyników dla dalszych badań oraz ograniczeń pracy, współudział w korekcie manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów.

PODSUMOWANIE	
Łączna liczba prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	(3 prace oryginalne, 1 przegląd systematyczny)
Łączna punktacja Impact Factor	19,524
Łączna punktacja MEiN	450

Kopie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe znajdują się w *Załączniku 4*.

Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład autorów w powstanie poszczególnych prac zamieszczono w *Załączniku 5*.

4.3. Przedstawienie celu naukowego

Przedstawienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i uzyskanych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Epizody depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych stanowią jedno z najczęstszych zaburzeń psychicznych, korelują ze zwiększeniem śmiertelności w tym z powodu samobójstw, gorszą jakością życia oraz w istotny sposób obciążają opiekę zdrowotną. Dostępne leki działają w ok 40% przypadków przy pierwszej próbie zastosowania leku, jednak 30% depresji określa się jako lekooporne, czyli nie odpowiadające na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi. W takim przypadku możliwości leczenia są ograniczone głównie do stosowania elektrowstrząsów. Przełomowym odkryciem w farmakoterapii depresji lekoopornej jest zastosowanie ketaminy, prototypowego leku o mechanizmie szybko działającego leku przeciwdepresyjnego (RAAD). Ketamina była pierwotnie zarejestrowana jako lek znieczulający, jednak w mniejszej dawce (0,5mg/kg mc), stosowana jako dodatek do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego okazała się skuteczna w przypadku depresji lekoopornej. Odkrycie szybkiego przeciwdepresyjnego efektu działania ketaminy w 2000r miało zdecydowanie przełomowy charakter i zapoczątkowało badania nad szybko działającymi lekami przeciwdepresyjnymi. Wyjątkowe własności ketaminy polegają na szybkości (godziny) działania oraz zaangażowaniu szlaków neurotransmiterów i przekaźników wewnątrzkomórkowych innych niż dotychczas poznane szlaki monoaminergiczne. Działa ona jako antagonist receptorów NMDA (n-metylo-d-asparaginowy), powodując odhamowanie neuronów glutaminergicznych i wyrzut glutaminianu. Glutaminian pobudza receptory AMPA (α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy), które z kolei powodują wyrzut BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego). Ketamina ma silne działanie zwiększające ekspresję BDNF, co poprawia neuroplastyczność, działa też na korzystnie na jakość połączeń pomiędzy różnymi obszarami mózgu (brain connectivity), szczególnie w obszarze sieci stanu spoczynkowego (default mode network DMN), co potwierdzono w badaniach z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Jak wskazują badania, ketamina ma także efekt immunomodulujący poprzez hamujący wpływ na szlak kynureninowy oraz zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych. Ketamina działa też modulująco na komórki mikrogleju i astrocyty. Badania in vitro oraz na zwierzętach potwierdzają, że przeciwzapalne działanie ketaminy wiąże się z jej efektem przeciwdepresyjnym.

Przedmiotem badań w przedstawianym cyklu prac byli pacjenci z depresją lekooporną w przebiegu zaburzeń afektywnych.

Cel naukowy osiągnięcia habilitacyjnego

Celem prezentowanego cyklu opublikowanych badań jest obserwacja profilu bezpieczeństwa i tolerancji ketaminy IV w depresji lekoopornej w odniesieniu do wybranych parametrów psychometrycznych.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia ośmioma dożylnymi wlewami ketaminy jak również jej efektu przeciwdepresyjnego i przeciw samobójczego w grupie pacjentów z dwubiegunową depresją lekooporną w ciągu 4 tygodni. Bezpieczeństwo stosowania oceniane było przy pomocy pomiarów funkcji życiowych oraz skal CADSS (Clinician-Administered Dissociative States Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz Young Mania Rating Scale (YMRS). Wpływ na objawy depresji oceniany był przy pomocy skali Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). **(Praca 1)**
2. Ocenę nasilenia objawów anhedonii przy pomocy skali SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale) w trakcie stosowania ośmiu wlewów ketaminy u pacjentów z lekoopornym epizodem depresji w przebiegu zaburzenia jedno i dwubiegunowego. Celem tej pracy była także ocena dynamiki nasilenia objawów depresji przy pomocy kwestionariusza Inventory for Depression Symptomatology-Self Report 30-Item (IDS-30SR). Dodatkowym celem była ocena wpływu jednoczesnego stosowania leków z grupy benzodiazepin na efekt terapeutyczny ketaminy. **(Praca 2)**
3. Ocenę nasilenia objawów anhedonii w trakcie leczenia ketaminą w populacji pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym z punktu widzenia lekarza oceniającego (podskala anhedonii skali MADRS) oraz pacjenta (skala SHAPS). Celem była także analiza wyników trzech domen kwestionariusza objawów depresji Inventory for Depression Symptomatology-Self Report 30-Item (IDS30-SR) opisujących wymiary nastroju, lęku i snu z perspektywy pacjenta. **(Praca 3)**
4. Dokonanie przeglądu systematycznego badań, oceniających efekt działania ketaminy i jej enancjomerów w zakresie anhedonii u pacjentów z depresją jedno i dwubiegunową w celu określenia skuteczności tego leczenia oraz wytyczenia kierunku dla dalszych badań na ten temat. **(Praca 4)**

Cel 1

Ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia ośmioma dożylnymi wlewami ketaminy jak również jej efektu przeciwdepresyjnego i przeciw samobójczego w grupie pacjentów z dwubiegunową depresją lekooporną w ciągu 4 tygodni. Bezpieczeństwo stosowania oceniane było przy pomocy pomiarów funkcji życiowych oraz skal CADSS (Clinician-Administered Dissociative States Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz Young Mania Rating Scale (YMRS). Wpływ na objawy depresji oceniany był przy pomocy skali Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Wilkowska A, Włodarczyk A, Gałuszko-Węgielnik M, Wiglusz MS, Cubala WJ. Intravenous Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Bipolar Depression: An Open-Label Naturalistic Observational Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;14(17):2637-2646. doi: 10.2147/NDT.S325000.]

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe stanowi chorobę przewlekłą, nawracającą, często związaną z lekoopornością, drastycznym pogorszeniem jakości życia oraz dużym ryzykiem samobójstwa. Nie ma zarejestrowanego leczenia lekoopornej depresji dwubiegunowej. W czasie publikacji niniejszej pracy opublikowano zaledwie jeden artykuł dotyczący badania z wykorzystaniem wielokrotnych wlewów ketaminy w depresji dwubiegunowej, pozostałe 4 opublikowane w tym czasie prace dotyczyły pojedynczego podania.

Badana grupa była częścią pierwszego i jedyne w Polsce naturalistycznego rejestru obserwacyjnego (NCT04226963) prowadzonego w Klinice Psychiatrii Dorosłych. Populacja obejmowała 13 pacjentów z lekooporną depresją dwubiegunową, którzy otrzymali osiem wlewów ketaminy w dawce 0,5mg/kg mc podawanych w ciągu 40 min dwa razy w tygodniu. Bezpieczeństwo leczenia oceniano wykonując pomiary ciśnienia tętniczego, saturacji krwi, liczby oddechów oraz tętna, wszystkie pomiary wykonywano co 15 min do 1.5 godziny od czasu rozpoczęcia każdego wlewu. Tolerancja leczenia oceniana była również skalą CADSS (Clinician-Administered Dissociative States Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz Young Mania Rating Scale (YMRS). Nasilenie objawów depresyjnych mierzono skalą Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) w pięciu punktach czasowych. Odsetek remisji objawów depresji wynosił 46,2%, a odsetek odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako 50% redukcję w punktacji skali MADRS wyniósł 61,5%. Efekt antysuicydalny był widoczny w punktacji itemu 10 skali MADRS, gdzie obserwowano istotny statystycznie spadek punktacji. Odsetek remisji, odpowiedzi na leczenie oraz efekt antysuicydalny oceniany był po siódmym wlewie ketaminy. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych. Objawy dysocjacyjne mierzone skalą CADSS miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i stopniowo ustępowały w trakcie podawania kolejnych wlewów. U żadnego z pacjentów nie obserwowano objawów epizodu hipomanii ani manii co potwierdzono wynikami w skali YMRS. Obserwowano łagodne krótkotrwałe podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego, które wracały do normy ok godzinę po rozpoczęciu wlewu.

Badanie to potwierdziło dobrą tolerancję oraz skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwsuicydalną leczenia ketaminą IV jako lekiem dodatkowym w lekoopornej depresji dwubiegunowej. Wykazano także, że ryzyko zmiany fazy na maniakalną w trakcie tego leczenia jest niewielkie.

Wnioski: Leczenie ośmioma wlewami ketaminy w ciągu 4 tygodni było bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z lekooporną depresją dwubiegunową. Obserwowano poprawę w zakresie objawów depresyjnych oraz suicydalności. Wyniki badania sugerują, że taka strategia jest obiecująca w tej grupie pacjentów, jednak w związku z małą grupą badaną,

brakiem zaślepienia oraz jedynie kilkoma dostępnymi pracami na ten temat zastosowanie ketaminy w depresji dwubiegunowej zdecydowanie wymaga dalszych badań.

Epizod depresji można oceniać jako całość np. przy pomocy wspomnianej wyżej skali MADRS, jednak w związku z heterogennością epizodów oraz różnych mechanizmów leżących u podłoża poszczególnych objawów warto przyrzeć się im dokładniej, tak aby skuteczniej odpowiadać na potrzeby pacjentów. Jednym z niezwykle istotnych objawów depresji jest anhedonia i właśnie jej ocena w przebiegu leczenia ketaminą była kolejnym celem niniejszego osiągnięcia habilitacyjnego.

Cel 2

Ocena nasilenia objawów anhedonii przy pomocy skali SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale) w trakcie stosowania ośmiu wlewów ketaminy jako leczenia dodatkowego u pacjentów z lekoopornym epizodem depresji w przebiegu zaburzenia jedno i dwubiegunowego. Celem tej pracy była także ocena dynamiki nasilenia objawów depresji przy pomocy kwestionariusza Inventory for Depression Symptomatology-Self Report 30-Item (IDS-30SR). Dodatkowym celem była ocena wpływu jednoczesnego stosowania leków z grupy benzodiazepin na efekt terapeutyczny ketaminy.

Wilkowska A, Wiglusz MS, Gałuszko-Wegielnik M, Włodarczyk A, Cubała WJ. Antianhedonic Effect of Repeated Ketamine Infusions in Patients with Treatment Resistant Depression. Front Psychiatry. 2021. 18;12:704330. doi: 10.3389/fpsy.2021.704330.

Anhedonia, czyli niemożność odczuwania przyjemności jest jednym z głównych, objawów depresji, korelującym z lekoopornością oraz zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Anhedonia jest predyktorem złej odpowiedzi na leczenie, jednocześnie nie zarejestrowano dotychczas żadnego leku w terapii anhedonii. Dostępne klasyczne leki przeciwdepresyjne nie są wystarczająco skuteczne w tym zakresie. Ketamina, poza odhamowaniem glutaminergicznym prawdopodobnie ma także działania odhamowujące neurony dopaminergiczne w układzie nagrody znajdujące się w limbicznym obszarze mózgu, prowadząc do poprawy w zakresie odczuwania przyjemności. Badania na gryzoniach potwierdzają zwiększony wyrzut dopaminy w układzie nagrody jako efekt działania ketaminy. Zmianę w nasileniu anhedonii obserwowano przy pomocy punktacji w skali SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale), kwestionariuszu wypełnianym przez pacjenta w kilku punktach czasowych badania.

Dynamikę objawów depresyjnych oceniano kwestionariuszem IDS-30SR analizując wyniki sumaryczne skali, a także analizując wyniki itemu 18 oceniającego nasilenie myśli samobójczych. Analizowano także wpływ jednoczesnego stosowania leków z grupy benzodiazepin na efekt terapeutyczny ketaminy. W momencie publikacji tej pracy dostępne były cztery wcześniejsze badania nad wpływem ketaminy IV na poziom anhedonii u pacjentów z depresją, z czego tylko jedno dotyczyło wielokrotnych podań leku. Populacja osób badanych pochodziła z opisanego wcześniej naturalistycznego rejestru obserwacyjnego prowadzonego w

Klinice Psychiatrii Dorosłych (NCT 04226963). Do badania włączono 41 pacjentów z depresją lekooporną, ketamina w postaci 8 wlewów dożylnych, podobnie jak w poprzednim badaniu podawana była jako dodatek do leczenia podstawowego. Ocena poziomu anhedonii przeprowadzona była przy pomocy skali SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale) w pięciu punktach czasowych na przestrzeni 4 tygodni.

Wyniki potwierdziły istotne statystycznie obniżenie punktacji w skali SHAPS w trakcie i po zastosowaniu terapii ketaminą. Zaobserwowano także, że efekt ten obecny był tylko u pacjentów, u których nie stosowano benzodiazepin. Obserwacja ta ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż benzodiazepiny są często stosowane w tej grupie pacjentów a unikanie ich może wpłynąć korzystnie na ostateczny efekt leczenia. Wyniki punktacji kwestionariusza Inventory for Depression Symptomatology-Self Report 30-Item (IDS30-SR) potwierdziły istotny statystycznie spadek nasilenia depresji włączając myśli samobójcze oceniane itemem 18 tej skali. Podobnie jak w poprzedniej pracy nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, leczenie było dobrze tolerowane. Wyniki pracy zostały zaprezentowane w ramach Ketamine Journal Club organizowanym przez Uniwersytet w Oxfordzie.

Wnioski: Zastosowanie ośmiu wlewów ketaminy wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia anhedonii ocenianej przy pomocy skali SHAPS u pacjentów z lekooporną depresją jedno i dwubiegunową. Obserwowano także istotny efekt przeciwdepresyjny i przeciwsuicydalny w punktacji skali (IDS-30SR) Po uwzględnieniu czynników potencjalnie zakłócających wykazano, że istotna poprawa w każdym z punktów pomiarowych obecna była tylko u pacjentów nie przyjmujących równoległe benzodiazepin.

W związku z pojawiającymi się doniesieniami sugerującymi, że leczenie ketaminą może być szczególnie skuteczne wobec anhedonii u pacjentów z depresją dwubiegunową oraz rosnącą grupą pacjentów z tym rozpoznaniem leczonych w ramach rejestru ketaminowego w KPD za kolejny cel osiągnięcia obrano ocenę zmian nasilenia anhedonii z dwóch perspektyw: pacjenta i lekarza. Takie podejście uznaje się za najlepiej obrazujące zmiany zachodzące w czasie leczenia depresji.

Cel 3

Ocena nasilenia objawów anhedonii w trakcie leczenia ketaminą w populacji pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym z punktu widzenia lekarza oceniającego (podskala anhedonii skali MADRS) oraz pacjenta (skala SHAPS). Celem była także analiza wyników trzech domen kwestionariusza objawów depresji Inventory for Depression Symptomatology-Self Report 30-Item (IDS-30SR) opisujących wymiary nastroju, lęku i snu z perspektywy pacjenta.

Wilkowska A, Wiglusz MS, Arciszewska-Leszczuk A, Gałuszko-Węgielnik M, Cubała WJ. Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine. Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine. *Bipolar Disorders*. 2024; 00:1–8.doi: 10.1111/bdi.13409.

Anhedonia, jak już wcześniej wspomniano jest jednym z najpoważniejszych objawów depresji. Poza korelacją ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa, jej obecność w przebiegu depresji dwubiegunowej wiąże się z niską jakością życia, gorszą odpowiedzią na leczenie oraz wycofaniem społecznym i mniejszą produktywnością w pracy. Obecna praca jest kontynuacją poprzedniego badania (**praca 1**) nad zastosowaniem ketaminy IV w populacji 22 pacjentów z rozpoznaniem depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Do pomiaru nasilenia anhedonii zastosowano zarówno podskalę anhedonii (anhedonia subscale) skali MADRS oraz kwestionariusz SHAPS co pozwoliło na uzyskanie obrazu zarówno z perspektywy pacjenta jak i lekarza, co pozwoliło na optymalną ocenę nasilenia objawów.

Dodatkowym celem była analiza trzech domen kwestionariusza objawów depresji IDS30-SR. Domeny te opisują wymiary nastroju, lęku i snu. Wynikiem badania była istotna poprawa w zakresie objawów anhedonii zarówno w podskali MADRS jak i w wypełnianej przez pacjenta skali SHAPS. Tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Analiza punktacji uzyskanej w trzech domenach skali IDS30-SR wykazała największą poprawę w zakresie lęku oraz nastroju. Takiej poprawy nie stwierdzono jednak w zakresie snu. Szczególnie istotne wydaje się pozytywne działanie ketaminy na objawy lękowe u pacjentów z depresją dwubiegunową. Niniejsza praca jest jedną z nielicznych opisujących populację pacjentów z depresją dwubiegunową po wielokrotnych podaniach ketaminy IV. Dostępne prace dotyczą pojedynczych podań lub populacji zarówno jedno jak i dwubiegunowej depresji, gdzie populacja dwubiegunowa nie jest oceniana osobno. W związku z tym praca ta stanowi cenny wkład w badania na ten temat. Niniejsza praca została opublikowana w prestiżowym (Q1) czasopiśmie poświęconym wyłącznie zaburzeniu afektywnemu dwubiegunowemu.

Wnioski: Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia anhedonii u pacjentów z depresją dwubiegunową zarówno w miarach opartych na ocenie pacjenta (SHAPS) jak i w miarach ocenianych przez lekarza (podskala anhedonii MADRS). Poprawa w kwestionariuszu IDS30-SR była największa w domenie „lęk” i „nastrój”. Nie stwierdzono poprawy w domenie „sen” tego kwestionariusza. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

Ilość badań nad działaniem ketaminy bardzo wyraźnie wzrosła w okresie ostatnich kilku lat. W celu uaktualnienia wiedzy na temat skuteczności ketaminy i jej enancjomerów w anhedonii wraz z współautorami dokonaliśmy systematycznego przeglądu literatury dotyczącej tego tematu. Przegląd ten stanowi cel ostatniej pracy z cyklu habilitacyjnego.

Cel 4

Dokonanie przeglądu systematycznego badań, oceniających efekt działania ketaminy i jej enancjomerów w zakresie anhedonii u pacjentów z depresją jedno i dwubiegunową w celu określenia skuteczności tego leczenia oraz wytyczenia kierunku dla dalszych badań na ten temat.

Niniejsza praca jest kontynuacją badań na temat wpływu stosowania ketaminy i jej enancjomerów na anhedonię w leczeniu depresji jedno i dwubiegunowej. Jak wcześniej wspomniano objaw ten ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa i znacznie pogarsza rokowanie oraz funkcjonowanie społeczne. Mimo tak istotnego jej znaczenia, nie ma dotychczas zarejestrowanych metod leczenia anhedonii.

W metodologii badania zastosowano zasady PRISMA, projekt zarejestrowano w bazie PROSPERO pod numerem CRD42023476603. Do analizy włączono 22 badania w tym 4 badania randomizowane i 18 badań otwartych. Przegląd dotyczył wszystkich prac opublikowanych do listopada 2023 r. Wyniki wszystkich analizowanych badań wskazywały jednoznacznie na skuteczność ketaminy w leczeniu anhedonii w depresji jedno i dwubiegunowej. Wiele z włączonych badań miało część neuroobrazową, wykorzystywano w nich różne techniki rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej. Wyniki tych obserwacji sugerują, że ketamina poprzez swój wpływ na neuroplastyczność w sieciach mózgowych i zmiany w dynamice połączeń różnych obszarów mózgu (functional connectivity) działa przeciwdepresyjnie oraz zmniejsza nasilenie anhedonii. Większość tych danych pochodzi jednak z badań akademickich z udziałem małych grup pacjentów i charakteryzuje się dużą różnorodnością metodologiczną co wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Praca otrzymała świetne recenzję i po drobnych poprawkach została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie European Neuropsychopharmacology (Q1).

Wnioski: Wyniki włączonych do analizy badań wskazują jednoznacznie na skuteczność ketaminy i jej enancjomerów w anhedonii w terapii depresji zarówno jedno jak i dwubiegunowej. Wniosek ten należy traktować jako wstępny w związku z metodologią analizowanych prac. Istnieje potrzeba przeprowadzenia większych badań randomizowanych z kontrolą placebo u pacjentów z depresją jedno i dwubiegunową. Wyniki badań z użyciem technik neuroobrazowania sugerują, że ketamina zmniejsza nasilenie anhedonii poprzez wpływ na neuroplastyczność mózgu. Dalsze badania z użyciem technik pozwalających na ocenę zmian w aktywności połączeń mózgowych (functional connectivity) mogą dostarczyć wiedzy na temat mechanizmów powstawania anhedonii i prowadzić do odkrycia nowych szybko działających leków przeciwdepresyjnych.

4.3.1. Podsumowanie osiągnięcia habilitacyjnego

Podsumowanie osiągnięcia habilitacyjnego ze wskazaniem potencjalnych implikacji klinicznych.

Reasumując w przedstawionym cyklu powiązanych tematycznie czterech publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego zrealizowałam postawiony wcześniej cel, czyli ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia ketaminą IV oraz jej wpływu na objawy depresji u pacjentów z lekooporną depresją jedno i dwubiegunową. Były to pierwsze prace w Polsce opisujące wielokrotne podania ketaminy IV i jedne z niewielu dostępnych prac na świecie dotyczące w szczególności populacji pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym. Poprzednie pionierskie badania na ten temat zostały przeprowadzone w klinice poznańskiej (zespół Pana Prof. J. Rybakowskiego i Pani dr hab. A. Permoda-Osip) dotyczyły jednokrotnego podania ketaminy w dwubiegunowej depresji lekoopornej. Jak się później okazało kolejne podania poprawiają i utrwalają odpowiedź na leczenie ketaminą, co potwierdziły także nasze badania. Przedstawione prace dostarczyły danych które pomogą w propagowaniu tej terapii również w Polsce, szczególnie w sytuacji, kiedy dostępność zarejestrowanego już przez Europejską Agencję Leków enancjomeru ketaminy – esketaminy donosowej NS (Spravato) w grudniu 2019 w depresji lekoopornej jest mocno ograniczona w związku z jego wysoką ceną. Naturalistyczny charakter badań pozwolił na sprawdzenie działania ketaminy w warunkach rzeczywistych u pacjentów z chorobami towarzyszącymi, stosujących różne leki zarówno psychotropowe jak i związane z chorobami somatycznymi. Jest to populacja, która w odróżnieniu od populacji w badaniach klinicznych lepiej odzwierciedla rzeczywiste warunki leczenia. **Praca 1** dostarczyła pierwszych w Polsce danych na temat bezpieczeństwa, tolerancji i działania przeciwdepresyjnego ośmiu wlewów ketaminy u pacjentów z lekooporną depresją dwubiegunową. **W pracy 2** poza oceną bezpieczeństwa i tolerancji dokonano analizy dynamiki objawów anhedonii u pacjentów zarówno z depresją jedno jak i dwubiegunową stwierdzając większą skuteczność jej działania przeciw anhedonii w grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali benzodiazepin, co stanowi ważną obserwację przekładającą się bezpośrednio na praktykę leczenia ketaminą, szczególnie w sytuacji, kiedy ilość dostępnych badań nad połączeniami ketaminy i innych leków jest nadal znikoma. **Praca 3** służyła analizie dynamiki objawów anhedonii w większej grupie pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym. Zastosowano w niej porównanie miar ocenianych przez pacjenta oraz lekarza. Dokonano także dokładnej analizy wymiarów depresji analizując wyniki w trzech domenach kwestionariusza IDS-30SR u badanych pacjentów oraz tego jak ich nasilenie zmieniało się pod wpływem kolejnych wlewów ketaminy. Potwierdzono skuteczność działania ketaminy względem objawów lękowych w depresji dwubiegunowej, co stanowi ważne odkrycie, ponieważ możliwości stosowania leczenia przeciwłękowego w depresji dwubiegunowej są ograniczone w związku z ryzykiem zmiany fazy na maniakalną w trakcie leczenia lekami o działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym. **Praca 4** dostarczyła aktualnych danych na temat wyników stosowania ketaminy i jej enancjomerów w anhedonii jako ważnego objawu depresji w przebiegu zaburzenia jedno i dwubiegunowego. Pozwoliła także na określenie ograniczeń dostępnych danych oraz wytyczenie dalszych kierunków badań na ten temat, podkreślając znaczenie badań nad functional connectivity jako efektu działania ketaminy na neuroplastyczność mózgu.

Wyniki przedstawionych prac wytyczają kierunki dalszych badań nad zastosowaniem ketaminy w depresji lekoopornej, która stanowi poważny problem społeczny i medyczny.

Anhedonia jako jeden z objawów depresji, któremu poświęciłam najwięcej uwagi pojawiał się dotychczas w niewielu badaniach, jednocześnie uznano jego znaczenie jako czynnika w istotny sposób pogarszającego rokowanie oraz zwiększającego ryzyko myśli i zamiarów samobójczych. Badania sugerują również, że dotychczas stosowane leki nie są wystarczająco skuteczne w leczeniu anhedonii i nowe strategie terapeutyczne mogą mieć ogromne znaczenie dla pacjentów. Wyniki moich prac sugerują, że jedną z tych strategii, dostępną dla polskich pacjentów może być ketamina IV.

Wnioski końcowe odpowiadające 4 zrealizowanym celom:

- 1) Leczenie ketaminą IV jest skuteczną i bezpieczną metodą terapii depresji lekoopornej zarówno jedno jak i dwubiegunowej jako lek stosowany w połączeniu z leczeniem podstawowym.
- 2) Ketamina IV działa skutecznie przeciwko anhedonii, stanowiącej podstawowy objaw depresji jedno i dwubiegunowej związanej z istotnym zwiększeniem ryzyka samobójstwa oraz upośledzeniem funkcjonowania społecznego.
- 3) Przeciwanhedoniczne działanie ketaminy u pacjentów z depresją dwubiegunową obserwuje się zarówno w skalach ocenianych przez pacjenta jak i przez lekarza. Ketamina jest skuteczna wobec lękowych objawów depresji w tej grupie pacjentów.
- 4) Dotychczasowe badania wskazują na wyraźnie korzystne działanie ketaminy w anhedoni w depresji zarówno jedno jak i dwubiegunowej, wymagają one jednak potwierdzenia w badaniach randomizowanych na większych grupach pacjentów.

5. Podsumowanie pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych.

5.1. Pozostały dorobek naukowy

Poza zagadnieniami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego, w swojej dotychczasowej pracy naukowej oraz badawczej zajmowałam się pogłębieniem badań na temat działania ketaminy oraz działaniem i bezpieczeństwem stosowania klozapiny w dwubiegunowej depresji lekoopornej. W większości prac pełniłam rolę pierwszego autora i autora korespondencyjnego.

- a) Badania w zakresie innych aspektów działania ketaminy jako substancji prototypowej szybko działającego leku przeciwdepresyjnego.

Chcąc pogłębić badania nad ketaminą wraz z współautorami zajęliśmy się aspektami praktycznymi stosowania tego leku w depresji, szczególnie dwubiegunowej. Dokonałiśmy także głębszej analizy potencjalnych mechanizmów działania ketaminy poprzez mikrobiotę jelitową

oraz jej potencjalnych właściwości powodujących zmianę przebiegu nawracającej depresji lekoopornej.

Leczenie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego opiera się na stosowaniu leków stabilizujących nastrój. Jednym z takich leków jest lamotrygina, która jest zarejestrowana w profilaktyce nawrotów depresji dwubiegunowej. Ketamina stosowana jest w leczeniu „add-on”, czyli jako dodatek do leczenia stabilizującego. W związku z sugerowanym w piśmiennictwie możliwym działaniem synergistycznym obu leków dokonaliśmy przeglądu systematycznego wszystkich badań, w których ta kombinacja była stosowana. (IF 6,0 doi: 10.3390/cells11040645).

Opublikowaliśmy także przegląd badań dotyczących zastosowania ketaminy w depresji dwubiegunowej. Praca ta cieszy się sporym zainteresowaniem (20 cytowań wg Scopus) (IF 2,5 doi: 10.2147/NDT.S282208).

W kolejnej pracy podjęliśmy temat ryzyka zmiany fazy choroby afektywnej dwubiegunowej z depresyjnej na maniakalną w trakcie leczenia ketaminą jako rzadki przypadek jej działania niepożądanego w depresji dwubiegunowej. Poza opisem przypadku zawarliśmy w niej także przegląd dostępnych prac opisujących ten efekt. (IF 4,1 doi: 10.3389/fpsy.2020.00516).

W innym przeglądzie skupiliśmy się nad działaniem ketaminy na mikrobiotę jelitową analizując nieliczne dostępne badania na ten temat. Jak wiadomo w ostatniej dekadzie poczyniono ogromny postęp w badaniach dotyczących znaczenia składu mikrobioty jelitowej w różnych jednostkach chorobowych. Badania te toczą się także w odniesieniu do zaburzeń psychicznych. W niniejszej pracy dokonaliśmy analizy mechanizmów działania ketaminy poprzez jej wpływ na mikrobiotę jelitową. (IF 3,6 doi: 10.3389/fnbeh.2021.693362.).

W następnej pracy przedstawiliśmy hipotezę downstagingu w zaburzeniach afektywnych jako efektu leczenia ketaminą, która poprzez swoje działanie na neuroplastyczność, efekt immunomodulacyjny oraz poprawiający brain connectivity czyli proces komunikacji między różnymi obszarami mózgu może potencjalnie cofać procesy związane z progresywnym charakterem nawracających zaburzeń nastroju. Procesy te mają swoje odzwierciedlenie w zmniejszeniu objętości kory mózgowej, nasilaniem się zaburzeń funkcji poznawczych oraz lekoopornością narastającą wraz z przebiegiem choroby. Downstaging jako pojęcie zaczerpnięte z badań onkologicznych odnieśliśmy do progresji zaburzeń nastroju i jej potencjalnego hamowania przez takie substancje jak ketamina. (IF 5,6 doi: 10.3390/ijms232314605).

Ostatnio opublikowany przegląd (grudzień 2024) dotyczył zastosowania ketaminy w leczeniu krótkoterminowym depresji dwubiegunowej. Praca ta mimo krótkiego okresu od publikacji cieszy się dużym zainteresowaniem czytelników (102 odsłony w portalu Researchgate). (IF 4,7 doi: 10.3389/fpsy.2023.1322752).

Jako współautor brałam udział w opublikowaniu serii przypadków pacjentów, którzy otrzymali więcej niż jedną serię wlewów ketaminy w ramach rejestru w Klinice Psychiatrii Dorosłych. (IF 5,4 doi: 10.3389/fpsy.2021.705190) oraz w publikacji opisującej przypadek

pacjentki leczonej ketaminą z rozpoznaniem epizodu depresji dwubiegunowej i współistniejącym zaburzeniem osobowości typu borderline. (IF 3,1 doi: 10.1080/15622975.2023.2227901).

Podejmowane tematy pozwoliły nam na bieżąco komentować w piśmiennictwie praktyczne aspekty zastosowania ketaminy w zaburzeniach nastroju oraz rozpowszechnić wiedzę na temat jej mechanizmów i potencjalnie unikalnych właściwości związanych z efektem transformującym przebieg chorób afektywnych.

Wymienione powyżej prace w wykazie osiągnięć naukowych (załącznik 6) znajdują się pod numerami: III A 3, III A 9, II A 4, III A 4, II A 7, III A 8, II A 5, II A 7.

b) Zastosowanie klozapiny w lekoopornej depresji dwubiegunowej

Od kilku lat prowadzę badanie dotyczące bezpieczeństwa zastosowania oraz skuteczności działania klozapiny w lekoopornej depresji dwubiegunowej (NKBBN/355/2016, NCT 06011460), obecnie włączonych zostało 14 pacjentów, badanie jest kontynuowane. Klozapina jest stosowana głównie w schizofrenii lekoopornej i jako jeden z dwóch (obok litu) leków psychotropowych ma udowodnione działanie przeciw samobójcze. Badania wskazują, że u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym jej stosowanie koreluje ze zmniejszeniem nasilenia zachowań agresywnych oraz liczby hospitalizacji. Opublikowano kilka prac na temat jej zastosowania w epizodach maniakalnych, nie ma natomiast, poza kilkoma pracami kazuistycznymi, publikacji oceniających jej działanie w depresji dwubiegunowej. Idąc za potrzebą dalszych badań w tym zakresie opublikowaliśmy serię przypadków (case series) opisując przeciw samobójczy efekt działania klozapiny u trzech pacjentów. (IF 4,1 doi: 10.3389/fpsy.2019.00520).

Dokonałam także przeglądu prac dotyczących mechanizmów działania klozapiny formułując hipotezę efektu transformującego klozapiny w zaburzeniu dwubiegunowym. Zaburzenie to, jak sugerują badania ma charakter progresywny. Powstały modele teoretyczne opisujące kolejne stadia tej choroby. Klozapina natomiast, poprzez swoje unikalne działanie receptorowe, wpływ na procesy epigenetyczne oraz neuroplastyczność neuronalną może zmieniać postępujący przebieg zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Tę hipotezę przedstawiłam wraz z Prof. Wiesławem Cubałą w pracy przeglądowej (IF 2,1 doi: 10.2147/NDT.S227196).

Zastosowanie klozapiny w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym jest tematem pomijanym w piśmiennictwie, powyższe prace pozwoliły zwrócić uwagę badaczy na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie, ponieważ strategie możliwe do zastosowania u pacjentów z lekoopornym zaburzeniem dwubiegunowym są bardzo ograniczone.

Wymienione powyżej prace w wykazie osiągnięć naukowych (załącznik 6) znajdują się pod numerami: II A 3 i III A 2.

5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie

Udział w projekcie „Centrum Geriatrii w Gdańsku” nr RPPM.07.01.01-22-0002/17 finansowanym z Regionalnego Programu Operacyjnego dla Województwa Pomorskiego. Moja aktywność w projekcie obejmowała okres od 6.05. 2019 do 31.05.2021 i przyczyniła się do poprawy jakości całościowej opieki nad pacjentami Centrum Geriatrii.

Grant promotorskiego Ministerstwa Zdrowia (nr projektu Nr N402 2821 33, nr umowy 2821/B/P01/2007/33) w latach 2007-2012, projekt G-72. Kierownikiem projektu był Pan Prof. dr hab.med. Jerzy Landowski. Pokłosiem tego projektu były trzy prace, które powstały we współpracy z I Kliniką Kardiologii. Pierwsza z nich dotyczyła zmian w stężeniu cytokin prozapalnych u pacjentów z depresją po zawale mięśnia sercowego. (doi: 10.12740/PP/33179). Druga praca oceniała zmiany stężenia kortyzolu u pacjentów z depresją po zawale mięśnia sercowego (doi: 10.5603/CJ.a2017.0123). W kolejnej pracy badaliśmy zmiany wskaźnika zmienności rytmu serca HRV w kontekście występowania depresji u pacjentów po zawale mięśnia sercowego (doi: 10.2147/NDT.S212528).

Wilkowska A., Pikuła M., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Trzonkowski P., Landowski J. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych w osoczu pacjentów po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w okresie następnym 6 miesięcy. Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months. *Psychiatr. Pol.* 2015: vol. 49, nr 3, s. 455-464.

Wilkowska A., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Landowski J., Cubała W. Heart rate variability and incidence of depression during the first six months following first myocardial infarction. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019: vol. 15, s. 1951-1956.

Wilkowska A., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Landowski J. Morning and afternoon serum cortisol level in patients with post-myocardial infarction depression. *Cardiol. J.* 2019 : vol. 26, nr 5, s. 550-554.

Wymienione powyżej prace w wykazie osiągnięć naukowych (załącznik 6) znajdują się pod numerami: I A 2, 3 i 4.

5.3 Udział w prowadzeniu badań klinicznych

W latach 2016-2023 brałam udział w kilku badaniach klinicznych z użyciem esketaminy donosowej (Janssen) w depresji lekoopornej oraz w badaniach z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w leczeniu wczesnej fazy choroby Alzheimerera (Biogen). Prowadzenie pacjentów w tych badaniach wiązało się z koniecznością przejścia i aktualizowania szkoleń z Good Clinical Practice (GCP) i w stosowaniu skal psychometrycznych do oceny nastroju, objawów niepożądanych, funkcji poznawczych i ogólnego funkcjonowania pacjentów. Udział w tych badaniach pozwalał także na obserwowanie w praktyce jak działają najnowsze substancje

będące w fazie oceny klinicznej. Obie badane substancje (Spravato, Adulhem) są obecnie zarejestrowane przez FDA.

5.4 Podsumowanie i plany naukowe

Dotychczasowe doświadczenie zawodowe, realizowane przeze mnie projekty naukowe, prace oryginalne i pogładowe opublikowane w czasopiśmie polskich i zagranicznych, jak również nawiązane współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, pozwoliły mi znacząco poszerzyć wiedzę na temat leczenia depresji lekoopornej w przebiegu zaburzenia jedno i dwubiegunowego. Miałam szczególną okazję obserwować przełomowe w psychiatrii odkrycie jakim było zastosowanie ketaminy w tym wskazaniu. Stworzenie przez zespół Kliniki Psychiatrii Dorosłych z Panem Prof. Cabałą na czele rejestrów pacjentów leczonych tą metodą pozwoliło mi na uzyskanie danych do badań nad bezpieczeństwem i skutecznością działania ketaminy u polskich pacjentów. Dynamiczny rozwój badań w tym kierunku zainspirował mnie do analizy danych w kilku perspektywach. Badania te zaowocowały cyklem publikacji wchodzącym w skład osiągnięcia habilitacyjnego. Tworzenie pozostałych publikacji, głównie przeglądów pozwoliło mi na poszerzenie wiedzy na temat działania ketaminy w różnych kontekstach. Poza tematyką ketaminy w depresji lekoopornej zajmowałam się także działaniem klozapiny w tym samym wskazaniu, depresją po zawale mięśnia sercowego i w niewydolności serca oraz somatycznymi aspektami leczenia psychiatrycznego. (*Załącznik 6 – Wykaz osiągnięć naukowych*).

Najbliższe plany naukowe

Kontynuacja badań nad zastosowaniem ketaminy w depresji lekoopornej. Kolejne projekty powstaną w oparciu o dane z rejestru pacjentów prowadzonego w Klinice Psychiatrii Dorosłych NCT05565352, NKBBN/172–447/2022

Kontynuacja pracy nad walidacją skali M3VAS z zespołem Prof. Allana H Young'a z IOPPN King's College w Londynie oraz napisanie wspólnej publikacji na ten temat KB/150/2024.

Kontynuacja badań nad bezpieczeństwem i skutecznością zastosowania klozapiny w lekoopornej depresji dwubiegunowej NKBBN/355/2016, NCT 06011460.

Kontynuacja współpracy z Prof. Jose de Leon dotyczącej popularyzacji nowych wytycznych stosowania klozapiny oraz wspólne publikacje na temat terapeutycznego działania tego leku oraz jego działań niepożądanych.

W planie mam także badania nad lekami psychodelicznymi, w szczególności 5-metoksydimetylotryptaminą w depresji lekoopornej.

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

6.1. Współpraca z jednostkami zagranicznymi.

a) Współpraca z Instytutem Psychiatrii w King's College w Londynie

W trakcie pobytu w Londynie w okresie 26.06-08.04.2023 w ramach stażu dydaktycznego udało mi się nawiązać współpracę z Instytutem Psychiatrii Psychologii w King's College. Wraz z zespołem Pana Prof. Allana H Young'a (h-index 100 wg scopus) rozpoczęliśmy pracę nad projektem pt: **Walidacja 3 punktowej skali wzrokowo-analogowej Maudsley 3-item Visual Analogue Scale (M3VAS) w populacji polskiej**. Skala ta została zwalidowana wcześniej w populacji brytyjskiej. Badanie to umożliwi stosowanie niezwykle prostej i intuicyjnej skali psychometrycznej u pacjentów z epizodem depresji. Zawiera ona 3 punkty oceniające nasilenie podstawowych objawów depresji – nastroju i anhedonii oraz myśli samobójczych. Jak wynika z badań wzrokowe skale analogowe są szczególnie przydatne w ocenie zaburzeń nastroju i charakteryzuje je rzetelność, trafność i wysoki odsetek wypełnionych kwestionariuszy przez badanych pacjentów. Stosowanie jej może w istotny sposób przyczynić się do usprawnienia procesu diagnostycznego. Oryginalna wersja skali M3VAS została przetłumaczona zgodnie z zasadami International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Planujemy zbadać 150 pacjentów z aktywnym epizodem depresji bądź w remisji. Dane uzyskane w badaniu będą przekazane do naszych partnerów w Londynie. Po uzyskaniu wyników planujemy je wspólnie opublikować. Wraz z zespołem z King's College przygotowaliśmy opis badania, formularz świadomej zgody oraz polskojęzyczną wersję skali. Uzyskaliśmy zgodę komisji bioetycznej numer uchwały **KB/150/2024**. Badanie zostało zarejestrowane pod numerem NCT 06412562. Projekt jest współfinansowany przez National Institute for Health & Care Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London.

b) Współpraca z zespołem Prof. Jose de Leon z University of Kentucky w USA

Od kwietnia 2021r. uczestniczę w międzynarodowym projekcie Pana Prof. Jose de Leon z Uniwersytetu w Kentucky USA (h-index 70), który ma na celu popularyzację i aktualizację wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania klozapiny u pacjentów z lekooporną schizofrenią. Owocem tej współpracy są nowe wytyczne bezpiecznego stosowania tego leku, które zostały opublikowane w 2022r (zacytowane poniżej) i cieszą się dużym zainteresowaniem odzwierciedlonym w liczbie cytowań (148 wg scopus). Poza monitorowaniem morfologii nowe wytyczne zalecają monitorowanie wartości CRP, gdyż obecność reakcji zapalnej w istotny klinicznie sposób wpływa na stężenie leku. Zawierają również wskazanie oznaczania stężenia klozapiny w surowicy krwi, szczególnie w czasie włączania leczenia oraz po zmianie dawki. Praca opisuje także możliwe mniej znane powikłania leczenia klozapiną jak uogólniona reakcja zapalna oraz podkreśla znaczenie istotnych klinicznie interakcji lekowych. Wytyczne te mają w konsekwencji wpłynąć na zmianę zapisu w ulotce leku zatwierdzonej przez FDA, co istotnie zwiększy bezpieczeństwo stosowania klozapiny w różnych populacjach na świecie.

de Leon J et al.: *An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels*. *Pharmacopsychiatry*. 2022 ;55(2):73-86.

Kolejna publikacja tego zespołu dotyczyła nowego spojrzenia na problem agranulocytozy jako rzadkiego powikłania stosowania klozapiny w oparciu o dane pochodzące z UK.

de Leon J., et al. *Escaping the long shadow cast by agranulocytosis : reflections on clozapine pharmacovigilance focused on the United Kingdom*. J. Clin. Psychopharmacol. 2023 : vol. 43, nr 3, s. 239-245.

Pełne dane dotyczące powyższych prac znajdują się w wykazie osiągnięć naukowych (załącznik 6) znajdują się pod numerami: II A 5 oraz I A 5

c) Współpraca z zespołem Pani Prof. Mariny Sagud z Uniwersytetu w Zagrzebiu.

Współpraca z zespołem Prof. Mariny Sagud z Uniwersytetu w Zagrzebiu, którą podjęłam w styczniu 2023r jest kontynuacją prac międzynarodowego zespołu badającego zastosowanie oraz częstość działań ubocznych klozapiny tym razem w krajach europejskich.

Owoce tej współpracy jest publikacja, obecnie zaakceptowana w czasopiśmie Schizophrenia Research dotycząca dostępnych danych na temat częstości i sposobów zastosowania klozapiny w krajach Europy środkowej i wschodniej (doi: 10.1016/j.schres.2023.09.002). Moja rola polegała na dostarczeniu danych dotyczących wytycznych stosowania klozapiny w Polsce. Praca pokazała jak niepełne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku w krajach Europy wschodniej i podkreśliła konieczność zmiany sposobu raportowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące tej pracy znajdują się w załączniku 6 pod numerem I A 7.

d) Współpraca z zespołem Pani Dr Mariany Pinto da Costa z Instytutu Psychiatrii w King's College w Londynie.

Od kwietnia 2023 r. biorę także udział w międzynarodowym badaniu prowadzonym przez Panią Dr Marianę Pinto da Costa, Senior Lecturer z Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), King's College w Londynie dotyczącym nastawienia rezydentów psychiatrii do leczenia metodą elektrowstrząsów: „*What are the experiences and attitudes of psychiatric trainees and early career psychiatrists about electroconvulsive therapy in different countries?*”. Badanie zostało rozpropagowane wśród polskich rezydentów psychiatrii na różnych etapach szkolenia. Wyniki wskazują na wielką potrzebę praktycznych szkoleń w tym zakresie, co w Polsce stanowi coraz większy problem, w związku z tym, że wiele ośrodków zaprzestało wykonywania tych zabiegów. Owoce tej współpracy jest abstrakt zgłoszony na międzynarodową konferencję European Psychiatry Association, który został przedstawiony w formie plakatu przez Martynę Gołębiowską w dniach 6-9.04.2024 w Budapeszcie. Tytuł abstraktu: „*Attitudes and Perceptions of Early-Career Psychiatrists Towards Electroconvulsive Therapy (ECT) in Poland: A Call for Enhanced Training and Guidelines.*”

Wspólna praca, w której zawarto wyniki ze wszystkich biorących udział w badaniu ośrodków jest obecnie w recenzji w czasopiśmie European Psychiatry.

Dane abstraktu znajdują się w załączniku 6 pod numerem 3.5.2.

6.2. Współpraca z jednostkami krajowymi oraz innymi jednostkami uczelni

a) Współpraca z Uniwersytetem SWPS w Sopocie

W trakcie powstawania **pracy nr 3** z cyklu habilitacyjnego podjęłam współpracę z Uniwersytetem SWPS w Sopocie w ramach przeprowadzenia analizy statystycznej. Jedną ze współauterek Pani Dr Aleksandra Arciszewska-Leszczuk, wykonała analizę statystyczną oraz tabele przedstawiające wyniki, które zostały zawarte w publikacji. Pani Dr Arciszewska-Leszczuk jest pracownikiem tej właśnie uczelni. Zgodnie z wiadomością jaką otrzymaliśmy drogą mailową z Centrum Prasowego SWPS w Sopocie informacja o publikacji będzie rozpowszechniona w serwisie EurekAlert.

Wilkowska A, Wiglusz MS, Arciszewska-Leszczuk A, Gałuszko-Węgielnik M, Cubała WJ. *Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine*. Bipolar Disorders. 2024;00:1–8, doi: 10.1111/bdi.13409.

b) Współpraca z Kliniką Reumatologii Immunologii Klinicznej, Geriatrii i Chorób Wewnętrznych

Z ramienia Kliniki Psychiatrii Dorosłych aktywnie uczestniczyłam w projekcie „Centrum Geriatrii w Gdańsku” nr RPPM.07.01.01-22-0002/17, projekt był finansowany z Regionalnego Programu Operacyjnego dla Województwa Pomorskiego. Celem projektu było stworzenie warunków poprawy dostępności do wysokospecjalistycznej, w tym uniwersyteckiej opieki geriatrycznej oraz wyrównywanie różnic w dostępie do świadczeń na Obszarze Metropolitalnym w ramach zdefiniowanych deficytów w usługach zdrowotnych, infrastrukturze i sprzęcie medycznym. Celem było także podniesienie kompetencji kadry medycznej w zakresie świadczenia usług zdrowotnych w szczególności dla osób starszych. Moim zadaniem było badanie psychiatryczne pacjentów korzystających z opieki w ramach Centrum Geriatrii w ramach każdej ze ścieżek opieki: geriatrycznej, kardiologicznej, pneumonologicznej. Wchodziłam w skład zespołów leczących, w których ustalano ostateczną diagnozę oraz ewentualne wskazania do dalszego leczenia psychiatrycznego. Moja aktywność w projekcie obejmowała okres od 6.05. 2019 do 31.05.2021.

Ponadto wzajemne konsultacje i współpraca interdyscyplinarna zaowocowała wspólnymi publikacjami na temat profilaktyki zakrzepicy u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach psychiatrycznych oraz jatrogennego zatrucia litem.

Dane pracy znajdują się w załączniku 6 pod numerem III A 1.

c) Współpraca z I Kliniką Kardiologii GUMed

Jestem współbadaczem w wielodyscyplinarnym projekcie pt.: "Ocena makro- oraz mikrokrążenia u mężczyzn z niewydolnością serca" prowadzonego w Klinicznym Centrum Kardiologii we współpracy z Kliniką Psychiatrii Dorosłych, Kliniką Urologii oraz Kliniką Radiologii NKBBN/491/2019, NKBBN/491/112/2020, NKBBN/491-620/2020. Głównym badaczem jest lek. Wioletta Jastrzębska, a promotorem projektu jest Pan Prof. dr hab. med. M. Gruchała. Celem projektu jest m.in. ocena związku pomiędzy zaburzeniami w makro i mikrokrążeniu a występowaniem objawów depresyjnych, lękowych oraz dysfunkcji seksualnych a także poziomu funkcji poznawczych badanych pacjentów.

Od 2019 roku ściśle współpracuję z I Kliniką Kardiologii w zakresie opieki nad pacjentami kwalifikowanymi oraz po przeszczepieniu serca. Współpraca ta polega na udzielaniu konsultacji, kwalifikowaniu pacjentów pod kątem psychospołecznym, braniem udziału w cotygodniowych kominkach zespołu przeszczepowego oraz współpracy naukowej. Opieka nad pacjentami kwalifikowanymi oraz po przeszczepieniu serca stanowi duże wyzwanie o charakterze interdyscyplinarnym, bardzo istotne znaczenie ma tutaj dobra komunikacja i uwzględnianie różnych perspektyw postrzegania potrzeb pacjenta. Mój udział w pracy zespołu spowodował większą koncentrację na psychologicznych i psychiatrycznych aspektach stanu pacjentów, co przyczyniło się do optymalizacji opieki oraz wsparcia zespołu leczącego w tym zakresie.

Owoce tej współpracy było także współautorstwo w publikacji dotyczącej kompleksowej opieki nad pacjentami z niewydolnością serca, w której opracowałam rozdział na temat zaburzeń psychicznych i ich leczenia w tej grupie pacjentów (doi: 10.3389/fcvm.2022.895495). Wspólnie z I Kliniką Kardiologii napisaliśmy komentarz do zaleceń European Society of Cardiology (ESC 2021) dotyczących farmakoterapii depresji u pacjentów z niewydolnością serca. Dane pracy znajdują się w załączniku 6 pod numerem IV.

Na prośbę kolegów z I Kliniki Kardiologii przedstawiłam wykład na temat **diagnostyki i leczenia zaburzeń świadomości u pacjentów kardiologicznych** w ramach cyklicznych spotkań klinicznych 14.03.2023 r.

Moja współpraca z I Kliniką Kardiologii zaowocowała poprawą jakości opieki nad pacjentami z niewydolnością serca wymagającymi interwencji psychiatrycznej oraz wpłynęła na sposób kwalifikacji pacjentów do przeszczepienia serca oraz mechanicznego wspomaganie krążenia.

d) Współpraca z Kliniką Dermatologii Wenerologii i Alergologii

Jestem członkiem zespołu badawczego w toczącym się projekcie pt.: "Analiza współwystępowania otyłości i depresji w populacji chorych na łuszczycę", realizowanego przez Katedrę i Klinikę Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we współpracy z Kliniką Psychiatrii Dorosłych GUM oraz I Kliniką Kardiologii GUM (główny badacz: lek. Anna Czarnecka) Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych (NKBBN/953/2021). Celem projektu jest analiza składu masy ciała i występowania zaburzeń nastroju oraz depresji w populacji chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą z nadwagą i otyłością. Projekt jest w trakcie realizacji. Moją rolą był współudział w opracowywaniu metodologii badania (kwestionariusze SHAPS i PHQ-9), redagowanie pierwotnej wersji

manuskryptu oraz nadzór merytoryczny nad powstawaniem wspólnej publikacji (doi.org/10.3390/biomedicines12030517).

Zaburzenia stanu psychicznego pacjenta mogą prowadzić do wystąpienia problemów skórnych jak w przypadku dermatozy arteficyjalnej. W pracy doktorskiej Pani Dr Adrianny Opalskiej-Tuszyńskiej pt: „Różnorodność obrazów klinicznych dermatoz arteficyjalnych w kontekście zaburzeń psychicznych” uczestniczyłam jako członek zespołu badawczego, moim zadaniem było konsultowanie pacjentów i stawianie diagnozy psychiatrycznej. Obrona pracy odbyła się 26.11.2021 r. Wspólnie opisaliśmy przypadek pacjenta w pracy kazuistycznej (Przegl. Dermatol.2022;109:148-153).

Współpraca z Kliniką Dermatologii pozwoliła na włączenie oceny psychiatrycznej do badań nad łuszczycą oraz dermatozami arteficyjalnymi. Dzięki temu możliwe było zbadanie znaczenia tych zaburzeń w obu rozpoznaniach, a wdrożenie koniecznego leczenia psychiatrycznego pozwoliło na optymalizację procesu terapeutycznego.

6.2. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich.

Staż w ramach programu pt. „Wielomodułowy program poprawy efektywności i jakości funkcjonowania Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego”, współfinansowanego przez Unię Europejską. W okresie od 26.03.2023 do 08.04.2023 odbywałam staż dydaktyczny w ramach projektu pt. „Wielomodułowy program poprawy efektywności i jakości funkcjonowania Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego” w Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN) w King's College London. W czasie odbywania stażu nawiązałam współpracę naukową w dwóch wcześniej opisanych projektach (walidacja skali M3VAS oraz międzynarodowe badanie nastawienia rezydentów psychiatrii do metody leczenia elektrowstrząsami), które są w toku. Zapoznałam się z działaniem Ketamine Clinic kierowaną przez Dr Mario Juruena (Clinical Reader in Translational Psychiatry), gdzie leczeni są pacjenci z depresją lekooporną. Uczestniczyłam w zajęciach dydaktycznych na kierunku Msc Affective disorders, biorąc czynny udział w dyskusjach, uczestniczyłam w cotygodniowych spotkaniach naukowych (ground round i journal club), rozmawiałam z osobami zatrudnionymi w poszczególnych klinikach (Affective Disorders, Psychosis, Eating Disorders, Epidemiology). Korzystałam z zasobów biblioteki włącznie z kursami dla studentów, zapoznałam się ze sposobem przeprowadzania egzaminu na kierunku Msc affective disorders. Miałam okazję porozmawiać z osobą prowadzącą zajęcia na temat przeprowadzania przeglądów systematycznych i metaanaliz. Uczestniczyłam w zajęciach praktycznych dla studentów, doktorantów oraz rezydentów.

6.3. Kursy i udział w konferencjach naukowych

Brałam aktywny udział w następujących konferencjach naukowych:

- Kongres Medycyny Przez Przypadki 19-20.04.2024 r. Gdynia. Wykłady pt.: „Zaburzenia erekcji u 40-latk – to problem psychiatryczny/psychologiczny” oraz „Rozpoznać i leczyć zaburzenia lękowe”

- Wykład pt:” Nastolatek w kryzysie i jak mu pomóc.” W ramach Konferencji Gdańskiego Ośrodka Promocji Zdrowia i Profilaktyki Uzależnień „Rozumieć, wspierać, rozmawiać - Co się dzieje w głowie nastolatka...” 6.06.2023
- Psychiatria w Pytaniach i Odpowiedziach 3-4.02.2023r Warszawa. Wykład pt” Depresja lekooporna – koncepcja i możliwości terapeutyczne”
- Kongres Psychiatria Medforum Wisła 8-10.12.2022r Wykład pt” Remisja w depresji. Wyzwanie na trudne czasy”
- Ketamine International Journal Club, University of Oxford. 09.11.2021r. Prezentacja ustna opublikowanej pracy pt: Antianhedonic Effect of Repeated Ketamine Infusions in Patients With Treatment Resistant Depression” - <https://www.ketamineconference.org/recordings> prezentacja dostępna online: <https://www.youtube.com/@KIJC/videos>
- 7th Biennial Cambridge International Conference on Mental Health 2019, Centre for Mental Health Research in Association with Cambridge University CMHR-CU 5-6.09.2019 Clare College Cambridge. Prezentacja pt: Clozapine: promising treatment for suicidality in bipolar disorder.
- Ogólnopolska Konferencja Medycyny Ratunkowej „Na Ratunek 2019”. 25-26.10.2019r Hotel Maloves Władysławowo. Wykład pt.: „Pacjent z samookaleczeniami w SOR”
- IV Konferencja Hospicjum im. Ks. E. Dutkiewicza SAC w Gdańsku Interdyscyplinarne aspekty opieki u kresu życia. 5-6.10.2018 wykład pt.: „Jakościowe zaburzenia świadomości w opiece paliatywnej”
- I Nadmorska Konferencja Neurologów i Neurologów Dziecięcych 21-22.09.2018 wykład pt.:” Łagodne zaburzenia poznawcze”.
- V Pomorska Jesień Internistyczna 8 października 2016 r., Atheneum Gedanense Novum, Gdańsk. Wykład pt.:” Zespół majaczeniowy w praktyce lekarza internisty”.
- Konferencja naukowo-szkoleniowa Kazuistyka w Psychiatrii IV, Szczyrk 6-8.11.2003r prezentacja pracy pt.:” Objawy stresu pourazowego możliwe następstwo szczególnej traumy podczas porodu.

Uczestniczyłam w następujących kursach szkoleniowych:

- Certyfikacja Good Clinical Practice NIDA Clinical Trials Network – odnawiane co dwa lata od 2016r, posiadam aktualny certyfikat.
- W latach 2016-2023 liczne certyfikowane szkolenia z przeprowadzania skal psychometrycznych stosowanych w ocenie zaburzeń afektywnych, schizofrenii, zaburzeń

osobowości oraz otępienia w przebiegu choroby Alzheimerera. Szkolenia te były robione na potrzeby badań klinicznych, w których brałam udział.

- Od 2015r uczestnictwo w kursach online z psychofarmakologii klinicznej organizowanych przez British Association of Psychopharmacology dotyczących najnowszych danych na temat leczenia głównych zaburzeń psychicznych, zaburzeń afektywnych i lękowych, schizofrenii, otępień, leczenia psychiatrycznego kobiet ciężarnych, uzależnień
- Uczestnictwo w European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) School w Oxfordzie 7-12.07.2013 tygodniowym intensywnym kursie dla młodych psychiatrów, który skupiał się głównie na psychofarmakologii zaburzeń psychicznych oraz interpretacji badań naukowych.
- Uczestnictwo w 2009 ECNP-EPA Seminar in Neuropsychopharmacology 28-30.05.2009 Czerniejewo. Ustna prezentacja dotychczasowych wyników badań na temat depresji po zawale mięśnia sercowego, które prowadziłam w ramach pracy doktorskiej.

Jestem pierwszym autorem lub współautorem dziewięciu doniesień zjazdowych (4 na konferencjach zagranicznych oraz 4 na konferencjach krajowych).

1. Wilkowska A. The relationship between an intensity and character of the stress reaction caused by acute myocardial infarction and depressive episode occurring in first six months after the event. [W:] 15th International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, [Gdańsk] 10-12 May 2007. S. 237.
2. Wilkowska A. Stress reaction during myocardial infarct and depression. [W:] ECNP-EPA Seminar in Neuropsychopharmacology, Czerniejewo, Poland, 28-30.05.2009. S. 113.
3. Szeliga-Lewińska J., Wilkowska A. Opis obrazu świata i sposobu jego konstruowania przez pacjentów z epizodem depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających w trakcie trwania epizodu i w remisji: plakat. Psychiatr. Psychoter. 2011 : t. 7, nr 2, suppl., s. 20. Sympozjum 3 Sekcji: Czy psychoterapia zmienia mózg? : znaczenie dla praktyki psychoterapii, Kraków 21-23.10.2011 r.: streszczenia wystąpień.
4. Dabkowski M. R., Janiszewski M. S., Wilkowska A. Mental health service in shortage conditions and crisis: the last call from Cuiavia-Pomeranian Region in Poland. Česk. Slov. Psychiatr. 2008: vol. 104, suppl. 2, s. 1330. XIV World Congress of Psychiatry, Prague, Czech Republic, 20-25 September 2008: abstracts.
5. Wilkowska A., Landowski J. Stress reaction during myocardial infarction and depression: predictive value of Depression Anxiety Stress Scale (DASS) 21. Eur. Neuropsychopharmacol. 2011: vol. 21, suppl. 3, s. S359. 24th ECNP Congress, Paris, France, 3-7 September 2011.
6. Opalska-Tuszyńska A., Wilkowska A., Trzeciak M. Zaburzenia psychiczne w dermatozach wywołanych. Forum Dermatol. 2019: t. 5, nr 4, s. 145-146. Zjazd Sekcji Forum Młodych

Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Łódź, 24-25 października 2019 roku: streszczenia.

7. Wilkowska A., Landowski J. Morning and afternoon levels of serum cortisol in patients with first myocardial infraction and depression. Eur. Psychiatr. 2012 : vol. 27, suppl. 1, [1 k.]. 20th European Congress of Psychiatry, Prague, Czech Republic, 3-6 March 2012.
8. Wichowicz H., Gąsecki D., Wisniewski G., Landowski J., Swierkocka M., Lass P., Wilkowska A., Nyka W. Prediction of post-stroke depression with spect-derived cerebral blood flow asymmetry index. J. Neurol. Sci. 2019: vol. 405, suppl., s. 164. XXIV World Congress of Neurology, WCN 2019, Dubai, United Arab Emirates, 27-31 October 2019: abstracts.
9. Gołębiwska M, Wilkowska A, Cubala WJ, Pinto da Costa M. Attitudes and Perceptions of Early-Career Psychiatrists Towards Electroconvulsive Therapy (ECT) in Poland: A Call for Enhanced Training and Guidelines. 32nd European Congress of Psychiatry (EPA 2024), Budapest, Hungary, 6-9 April 2024: Abs. EPV0854.

7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę

a) osiągnięcia dydaktyczne – zajęcia dydaktyczne na uczelni

- Od początku pracy w Klinice Psychiatrii prowadzę zajęcia ze studentami, zarówno ćwiczenia jak i seminaria na 3 i 4 roku wydziału lekarskiego oraz stomatologii polskiego i anglojęzycznego.
- Od 2016-2022 roku byłam koordynatorem zajęć z psychiatrii w Klinice Psychiatrii Dorosłych dla VI roku kierunku lekarskiego wydziału lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Od 2016-nadal jestem koordynatorem przedmiotu psychiatrii dla studentów VI roku English Division kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego GUMed w Klinice Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Biorę aktywny udział w przygotowywaniu planów zajęć, kart zaliczeń przedmiotu VI roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego GUMed.
- Od 2018r tworzę testy oraz organizuję dwa egzaminy dyplomowe w roku z przedmiotu psychiatrii dla VI roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego English Division.
- Odpowiadam za konsultacje dydaktyczne dla studentów English Division VI roku kierunku lekarskiego
- W roku akademicki 2021/2022 dostałam dyplom uznania za najlepiej ocenianego nauczyciela w ankiecie dydaktycznej.
- W latach 2013/2014 prowadziłam zajęcia z Behavioral Science oraz Psychiatrii w ramach kursu prowadzonego dla studentów Wydziału Lekarskiego GUMed przygotowującego do United States Medical Licensing Examination (USMLE1), który to program przygotowawczy był jednym z nielicznych prowadzonych wtedy w kraju.

b) Osiągnięcia organizacyjne

Od 2022 roku jestem lekarzem prowadzącym oddział A Kliniki Psychiatrii Dorosłych, gdzie kładę nacisk na usprawnienie organizacji pracy, rozwiązywanie konfliktów oraz opiekę nad rezydentami. Moim celem jest poprawa komunikacji z zespołem pielęgniarskim oraz dbanie o atmosferę wzajemnego szacunku i zrozumienia na oddziale. Staram się kształtować postawy rezydentów w taki sposób, aby jako przyszli psychiatry patrzyli na pacjentów holistycznie, rozszerzali swoją wiedzę w dziedzinach somatycznych i nauczyli się swobodnie porozumiewać w kontaktach interdyscyplinarnych stanowiąc pomoc dla innych lekarzy, poszerzając ich wiedzę psychiatryczną, jednocześnie korzystając z doświadczenia specjalistów innych dziedzin. Staram się także stanowić dla nich wsparcie w tej trudnej dziedzinie by mogli rozpoznać problemy w kontakcie z trudnym pacjentem i zaproponować ich rozwiązanie. Współpraca w heart team, traktuję jako swoje osiągnięcie, ponieważ po 4 latach jestem w stanie dostrzec zmiany w podejściu członków zespołu do pacjentów, zwiększenie uważności na objawy alarmujące jak np. objawy zaburzeń świadomości, wrażliwość na objawy mogące świadczyć o występowaniu zaburzeń lękowych czy zaburzeń nastroju oraz stwarzające ogromny problem w populacji pacjentów rozważanych do przeszczepienia serca - uzależnień.

Obecnie sprawuję opiekę merytoryczną nad rezydentami Kliniki Psychiatrii Dorosłych w toku specjalizacji w trakcie wykonywania obowiązków.

Jestem kierownikiem specjalizacji trzech lekarzy obecnie odbywających szkolenie specjalizacyjne w naszej klinice.

8. Wpływ działalności naukowej na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki

Ketamina jako szybko działający lek przeciwdepresyjny to przełomowe odkrycie w leczeniu depresji. Jej enancjomer esketamina został zarejestrowany w 2019 roku przez FDA oraz EMA w leczeniu dodatkowym (add-on) depresji lekoopornej. Przypadki depresji lekoopornej sięgają 30% wszystkich pacjentów z depresją i stanowią ogromny problem społeczny związany z dużym ryzykiem samobójstwa, zwiększoną śmiertelnością z innych przyczyn oraz niemożnością funkcjonowania zawodowego i społecznego. W Polsce dostępność do tego leczenia jest w dużym stopniu ograniczona. Badania nad ketaminą racemiczną stosowaną off label w rejestrze w Klinice Psychiatrii Dorosłych potwierdziły bezpieczeństwo stosowania oraz równie wysoką co w przypadku esketaminy skuteczność przeciwdepresyjną tego preparatu. Leczenie to dało szansę na poprawę u wielu pacjentów, a opublikowane prace mają na celu rozpropagowanie tego leczenia w Polsce.

Dzięki udziałowi w badaniu klinicznym z aducanumabem przyczyniłam się do rozwoju badań nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w chorobie Alzheimera. Lek ten został zarejestrowany przez FDA w 2021 r.

c) Popularyzacja nauki

- Opracowanie nowej edycji SOP-11 w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym „Postępowanie z pacjentem z podejrzeniem zaburzeń świadomości” dla Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Nowa edycja została wprowadzona 10.01 2024 r.
- Wykład dla zespołu Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUM pt.: „Zaburzenia świadomości u pacjentów hospitalizowanych - 14.02.2024 r.
- Opracowanie skróconej polskiej wersji nowych międzynarodowych wytycznych leczenia klozapiną w celu spopularyzowania tej wiedzy wśród polskich psychiatrów: **Wilkowska A**, **Cubała WJ**, **de Leon J.** „Nowe międzynarodowe wytyczne dotyczące zwiększania dawek klozapiny na podstawie pochodzenia etnicznego, wartości CRP oraz stężenia klozapiny w surowicy.” *Psychiatria Spersonalizowana* 2023; 2(2-3): 41–45 DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.127919>
- Wykład pt.: „Nastolatek w kryzysie i jak mu pomóc.” W ramach Konferencji Gdańskiego Ośrodka Promocji Zdrowia i Profilaktyki Uzależnień „Rozumieć, wspierać, rozmawiać - Co się dzieje w głowie nastolatka...” 6.06.2023
- Udział w panelu ekspertów po wykładzie Prof. Izdebskiego pt.: „Humanizacja procesu leczenia i komunikacja kliniczna pomiędzy pacjentem a personelem medycznym przed i w czasie pandemii COVID-19”. Gdański Uniwersytet Medyczny 1.03.2023
- Udział w audycji edukacyjnej na temat depresji. Radio Gdańsk 6.10.2022 Dziennikarz prowadzący Joanna Matuszewska.
- Spotkanie edukacyjne zorganizowane przez firmę Sanofi-Aventis. Warsztaty dla lekarzy diabetologów pt.: „Bolesna neuropatia cukrzycowa.” Gdańsk 28.06.2019
- Wywiad w TVP Gdańsk na temat znaczenia stresu pt.: „Warto żyć” biblioteka ECS 3.10.2019 r.
- W latach 2004-2010 współpracowałam z czasopismem *Via Medica* jako tłumacz. Współtłumaczyłam min. „The Maudsley 2003 Prescribing Guidelines” oraz *Psychotropic Drug Directory 2010 (tom I)* Stephena Bazire’a oraz kilka artykułów z dziedziny psychofarmakologii. Obie pozycje są nadal aktualizowane i stanowią podstawowe źródło wiedzy na temat psychofarmakologii.

c) recenzja artykułów naukowych

Opracowałam recenzje artykułów w następujących czasopismach od 2019 r.:

Frontiers in Psychiatry IF 5,4 (13 prac) – W tym czasopiśmie pełnię funkcję edytora recenzenta (review editor) w sekcjach: mood disorders, neuroimaging, molecular psychiatry. Od grudnia 2023r pełnię w nim także rolę “topic editor” w międzynarodowym projekcie pt. “Rising Stars in Psychiatry” który ma na celu opublikowanie wysokiej jakości prac, autorstwa młodych psychiatrów w różnych krajów. Projekt cieszy się dużym zainteresowaniem, opublikowano już 4 prace, 6 jest w trakcie recenzji.

W związku z tym, że moja praca przeglądowa pt.: “Ketamine in Bipolar Disorder: A Review” uzyskał wysoką ilość cytowań, czasopismo Neuropsychiatric Disease and Treatment (IF 3,2) zaprosiło mnie do współpracy jako guest adviser nad kolekcją artykułów dotyczących tego tematu dając mi możliwość zaproszenia kolejnych ekspertów.

Pozostałe recenzje:

- Bipolar Disorders IF 5,9 (BDI-2020-0427)
- BJPsych open IF 5,1 (BJPsychOpen-21-0464)
- BMC Psychiatry IF 4,4 (Submission ID b7f16874-0d44-4a4d-946b-dde36e36405a)
- BMJ open IF 3,0 (Manuscript ID bmjopen-2023-071940)
- Brain Sciences IF 3,3 (brainsci-1687000)
- Comprehensive Psychoneuroendocrinology (CPNEC-D-21-00085)
- Experimental and Clinical Psychopharmacology IF 3,4 (PHA-2020-0512)
- Frontiers in Cardiovascular Medicine Cardiovascular Epidemiology and Prevention IF 5,8 (Manuscript ID: 961545)
- Frontiers in Psychiatry IF 5,4 (13 prac do wglądu na www.frontiersin.org)
- Insight Medical Publishing Journal (iMedPub-17-1682)
- International Journal of Molecular Sciences IF 6,2 (ijms-1854640)
- Journal of Affective Disorders IF 6,5 (JADR-D-23-00549)
- Journal of Clinical Medicine (jcm 1445280)
- Journal of Psychiatric Research IF 4,8 (PSYCHIATRRES-D-23-02293 PSYCHIATRRES-D-23-02293)
- Life IF 3,2 (life-1168942)
- Medicina IF 2,9 (medicina-1545375)
- Neuroscience and Biobehavioral Reviews IF 9,0 (NEUBIOREV-D-22-00034R1)
- Nutrients IF 6,7 (nutrients 1511652)
- Pharmaceuticals IF 5,2 (2279936)
- PLOS Medicine IF 11,6 (PMEDICINE-D-21-00943R1)
- Psychiatria Polska IF 1,5 (2 prace) (PP-00103-2019-03)
- Psychiatry Research IF 11,2 (PSY-D-24-01419)
- Schizophrenia Research IF 4,5 (SCHRES-D-23-00582R2)
- Scientific Reports IF 4,9 (Submission ID 6fb3912e-c692-4bcd-9e3d-f16dea155519)
- Sensors IF 3,8 (sensors 148216)

9. Członkostwo w krajowych i międzynarodowych towarzystwach naukowych

- Od 2010 r Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
- Od 2013 r European College of Neuropsychopharmacology
- Od 2014 r British Association of Psychopharmacology

9. Nagrody i wyróżnienia

Dyplom uznania dla najlepiej ocenianego nauczyciela w ankiecie dydaktycznej w roku akademickim 2021/2022. Dyplom wydany dnia 30.11.2022r przez dr hab. Agnieszkę Zimmermann, Prof. Dr hab. Jacka Bigdę oraz Prof. dr hab. med. Marcina Gruchałę, Rektora GUMed.

10. Analiza bibliometryczna

Analiza bibliometryczna (20.08.2024 r.)

Łączna liczba prac (całkowity dorobek): **43**, w tym prac z Impact Factor: **37**

Łączna punktacja Impact Factor (całkowity dorobek): **109,329**

Łączna punktacja MEiN (całkowity dorobek): **2912**

Punktacja Impact Factor przed uzyskaniem tytułu doktora: **0**

Punktacja Impact Factor po uzyskaniu tytułu doktora: **109,329**

Punktacja Impact Factor po uzyskaniu tytułu doktora, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego: **89,805**

Wartość Impact Factor wszystkich publikacji, w których jestem pierwszym autorem (całkowity dorobek): **68,940**; (po doktoracie): **68,940**

Wartość Impact Factor za prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem (całkowity dorobek): **21,354**; (po doktoracie): **21,354**

Liczba cytowań i indeks Hirscha:

źródło	liczba cytowań	bez autocytowań	indeks-h
<i>Scopus</i>	419	397	11
<i>Web of Science Core Collection</i>	358	339	11

Oświadczam, że nie ubiegałam się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

.....
Imię i nazwisko