

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Adam Wysokiński

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

2.1. Dyplom ukończenia z wyróżnieniem Akademii Medycznej w Bydgoszczy na Wydziale Lekarskim, 2004 r.

2.2. Dyplom specjalisty w dziedzinie psychiatrii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 02.12.2013 r. Egzamin specjalizacyjny zdany z najwyższym wynikiem w Polsce.

2.3. Stopień naukowy doktora nauk medycznych. Praca doktorska obroniona na Wydziale Wojskowo-Lekarskim, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 27.10.2009 r.

Temat pracy doktorskiej: "Stężenie czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz neurotrofiny 3 (NT-3), ocena funkcji poznawczych oraz poziomu stresu u pacjentów z psychozami typu schizofrenii nieleczonych oraz leczonych kwetiapiną".

Promotor: Prof. dr hab. med. Wojciech Gruszczyński.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

3.1. 2013 rok:

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Stanowisko: Asystent

3.2. 2013 rok - nadal:

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Stanowisko: Starszy asystent

3.3. 2013 rok - nadal:

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Stanowisko: Badacz (w ramach projektu *Healthy Ageing Research Center*, HARC)

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl 6 publikacji poświęcony mechanizmom zaburzeń metabolicznych w trakcie leczenia klozapiną u osób chorych na schizofrenię.

b) (autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

1. Wysokiński A, Kłoszevska I. Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Neurochemical Research* 2013; 38: 2056-2062. doi:10.1007/s11064-013-1113-1

Impact factor: 2,551; MNiSW: 20

2. **Wysokiński A**, Kowalski M, Kłoszewska I. Serum levels of desacyl ghrelin in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2014. doi:10.1111/pcn.12199

Impact factor: 1,62; MNiSW: 25

3. **Wysokiński A**, Kowalski M, Kłoszewska I. Serum levels of PYY(1-36) peptide in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 169-173. doi:10.1055/s-0034-1382012

Impact factor: 2,168; MNiSW: 25

4. **Wysokiński A**, Kaźmierski J, Kłoszewska I. Serum levels of AgRP protein in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Metabolic Brain Disease* 2014. doi:10.1007/s11011-014-9592-6

Impact factor: 2,398; MNiSW: 25

5. **Wysokiński A**, Kłoszewska I. Blood serum levels of CART peptide in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Psychiatry Research* 2014; 220: 170-174. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.017

Impact factor: 2,682; MNiSW: 30

6. **Wysokiński A**. Fasting serum levels of neuropeptide Y (NPY) in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Clinical Neuropharmacology* 2015; 38(1): 18-22. doi:10.1097/WNF.0000000000000062

Impact factor: 1,836; MNiSW: 25

Łączny impact factor cyklu: 13,255; łączna punktacja MNiSW: 150

c) omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp:

W ostatnich latach coraz większą uwagę psychiatrów zwraca problem otyłości, zaburzeń lipidowych oraz podwyższonego stężenia glukozy u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Zaburzenia te nie są postrzegane jako oderwane od siebie zjawiska, ale w ramach większej i bardziej złożonej struktury, początkowo określonej przez Reavena jako "zespół X" (Reaven, 1988), a obecnie nazywanej mianem zespołu metabolicznego.

Zespół metaboliczny (MeS, *metabolic syndrome*) to zespół współwystępujących zaburzeń, które zwiększają ryzyko chorób serca, udaru oraz cukrzycy. W Europie do rozpoznawania MeS stosuje się kryteria IDF (*International Diabetes Federation*) (Alberti i wsp. 2006). Zespół metaboliczny w populacji ogólnej Polski występuje u 16,2% mężczyzn i 20,9% kobiet (Szurkowska i wsp. 2006), a jego częstość rośnie z wiekiem (przy czym niezależnie od grupy wiekowej, MeS częściej występuje u kobiet). Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię wynosi ponad 30% (Mitchell i wsp. 2013). Problem ten dotyczy w zbliżonym stopniu również pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową (Wysokiński i wsp. 2011) Wśród pacjentów chorych na schizofrenię, podobnie jak w populacji ogólnej, częstość występowania zespołu metabolicznego jest większa u kobiet, zaś najczęściej stwierdzaną komponentą tego zespołu jest otyłość centralna (brzuszna), występująca nawet u 75% wszystkich chorych (Wysokiński i wsp. 2012). Znaczenie kliniczne MeS wynika przede wszystkim z faktu, że każda składowa tego zespołu w istotnym stopniu zwiększa ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Prace opublikowane przez nasz zespół wykazały, że obecność zespołu

metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię wiązała się ze zwiększeniem wartości większości z analizowanych wskaźników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (Wysokiński i wsp. 2012) oraz że ryzyko to nie malało po hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym (Wysokiński i wsp. 2014). Wszystko to dobitnie wskazuje na fakt, że pacjenci chorujący na schizofrenię są grupą szczególnie narażoną na występowanie zaburzeń metabolicznych i wtórnych do nich powikłań sercowo-naczyniowych. Wysoki wskaźnik umieralności w tej grupie chorych powoduje, że ich średnia długość życia jest około 20 lat krótsza w porównaniu z populacją ogólną (Laursen i wsp. 2014), zaś ryzyko śmiertelności jest w tej grupie 2-3 razy większe (Brown i wsp. 2010).

Znaczne rozpowszechnienie zaburzeń metabolicznych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne oraz związane z nim poważne konsekwencje zdrowotne są powodem mojego zainteresowania tym problemem. Mimo licznych badań, nadal nie jest jasne jakie mechanizmy uczestniczą w rozwoju powikłań metabolicznych. Szereg badań wskazuje, że zwiększenie łaknienia w trakcie leczenia prowadzące do rozwoju otyłości brzusznej jest kluczowym elementem w rozwoju zespołu metabolicznego w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Dlatego też moja praca naukowa oraz przedstawiany cykl prac poświęcony jest ocenie mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększenie masy ciała i rozwój powikłań metabolicznych w trakcie leczenia klozapiną. Wybór klozapiny był podyktowany szczególnym miejscem, jakie lek ten zajmuje wśród leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Jest to najskuteczniejszy z leków przeciwpsychotycznych, stosowany z wyboru w przypadku oporności na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Stan lekooporności występuje często, wg niektórych autorów nawet u 30% wszystkich chorych. Jednocześnie, lek ten jest związany z największym ryzykiem polekowej otyłości, zaburzeń lipidowych oraz cukrzycy. Stąd też wyjątkowe znaczenie tego leku w leczeniu najciężej chorych pacjentów.

Cele, metody i wyniki:

Ad 1.

Wysokiński A, Kłoszewska I. Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. Neurochemical Research 2013; 38: 2056-2062.

Homocysteina to aminokwas powstający u człowieka w wyniku demetylacji metioniny. Podwyższone stężenie homocysteiny może być czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (Marti-Carvajal i wsp. 2009). Podwyższone stężenie homocysteiny często występuje u osób chorych na schizofrenię (Dietrich-Muszalska i wsp. 2012; Neeman i wsp. 2005; Levine i wsp. 2002). Przyczyną tego zjawiska może być bezpośredni wpływ leków przeciwpsychotycznych, niskie spożycie kwasu foliowego lub mutacje genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *methylenetetrahydrofolate reductase*). Znaczenie zjawiska hiperhomocysteinemii w przebiegu i leczeniu schizofrenii potwierdzili m.in. Levine i wsp. (2006). Autorzy ci wykazali, że interwencje redukujące stężenie homocysteiny (np. suplementacja witamin z grupy B) przekładają się na poprawę w zakresie objawów klinicznych oraz deficytów poznawczych.

Biorąc pod uwagę dużą częstość powikłań metabolicznych występującą u pacjentów otrzymujących klozapinę, zaprojektowaliśmy badanie mające na celu ocenę stężenia homocysteiny u pacjentów ze schizofrenią leczonych tym lekiem. Założyliśmy, że stężenie we krwi homocysteiny jest wyższe u pacjentów przyjmujących przewlekłe klozapinę w porównaniu z grupą osób zdrowych. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków

psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Wykazaliśmy, że stężenie homocysteiny nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami (odpowiednio $14,5 \pm 4,4$ oraz $13,6 \pm 5,0$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,48$). Stężenie homocysteiny było większe u mężczyzn, zarówno w grupie pacjentów ($17,0 \pm 3,4$ oraz $12,1 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,009$), jak i w całej badanej populacji ($16,5 \pm 3,4$ oraz $11,6 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$). Ponadto, stwierdziliśmy istnienie szeregu korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny, a parametrami antropometrycznymi (obwód talii: $R = 0,58$, wskaźnik talia-biodra [WHR, *waist-to-hip ratio*]: $R = 0,57$), wynikami analizy składu ciała (beztłuszczowa masa ciała: $R = 0,53$, zawartość wody w organizmie $R = 0,53$) oraz wynikami badań laboratoryjnych (stężenie trójglicerydów: $R = 0,57$). Korelacja z ilością beztłuszczowej masy ciała tłumaczy wyższe stężenie homocysteiny u mężczyzn: ilość beztłuszczowej masy ciała determinuje ilość produkowanej kreatyniny, a jej synteza jest najważniejszym procesem wymagającym grupy metylowej, której źródłem jest metionina demetylowana do homocysteiny.

Nie stwierdziliśmy natomiast różnic w zakresie stężenia homocysteiny w grupach pacjentów z upośledzoną lub prawidłową tolerancją glukozy, otyłością/nadwagą lub prawidłową masą ciała, dyslipidemią lub prawidłowym profilem lipidowym. Nie stwierdziliśmy również, aby stężenie homocysteiny korelowało z wiekiem, długością leczenia klozapiną, wielkością dawki dobowej klozapiny, masą ciała, wartością wskaźnika masy ciała, obwodem brzucha, wartością ciśnienia tętniczego, wskaźnikami insulinooporności (HOMA1-IR lub HOMA2-IR), wielkością tkanki tłuszczowej oraz pozostałymi analizowanymi parametrami laboratoryjnymi (stężenie cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, kwasu moczowego, glukozy oraz insuliny).

Podsumowując, w pracy tej wykazaliśmy, że pacjenci chorzy na schizofrenię przyjmujący przewlekle klozapinę nie mieli podwyższonego stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą osób zdrowych. Znaczenie stężenia homocysteiny jako czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych potwierdza związek z wielkością wskaźnika WHR, który jest dobrym wskaźnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, przedwczesnego zgonu, udaru oraz cukrzycy typu 2 (Esteghamati i wsp. 2012).

Ad 2.

Wysokiński A, Kowalski M, Kloszewska I. Serum levels of desacyl ghrelin in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. Psychiatry and Clinical Neuroscience 2014. doi:10.1111/pcn.12199

Grelina jest 28-aminokwasowym hormonem produkowanym przez komórki okładzinowe żołądka. Zidentyfikowano trzy formy greliny: formę acylovaną (silnie zwiększającą łaknienie), formę des-acylovaną (hamującą łaknienie) oraz obestatynę (Hosoda i wsp. 2000). Uważa się, że forma des-acylowana greliny, obok bezpośredniego wpływu hamującego na łaknienie, wywiera szereg działań prowadzących do redukcji masy ciała: zmniejsza wielkość tkanki tłuszczowej, hamuje wpływ acylowanej formy greliny na sekrecję insuliny (hamowaną przez formę acylovaną) oraz stężenie glukozy (zwiększane przez formę acylovaną). Ogólnie, uważa się, że forma des-acylowana jest funkcjonalnym antagonistą formy acylowanej (Delhanty i wsp. 2012).

Ponieważ wpływ leków psychotropowych na sekrecję acylowanej greliny (uważa się, że jest to jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost łaknienia w przebiegu leczenia olanzapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi) jest dość dobrze poznany (Zhang i wsp. 2014), w niniejszej pracy podjęliśmy próbę oceny stężenia formy des-acylowanej greliny u pacjentów ze schizofrenią przewlekle leczonych klozapiną. Założyliśmy, że pacjenci

przyjmujący klozapinę powinni mieć niższy poziom des-acylowanej formy greliny w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem greliny des-acylowanej, a parametrami antropometrycznymi (masa ciała, obwód brzucha, bioder, wskaźnik WHR [*waist-to-hip ratio*]), laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia) oraz wynikami analizy składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej (wielkość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, zawartość wody). Stężenie greliny des-acylowanej mierzono na czczo w surowicy krwi przy użyciu metody ELISA. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Głównym rezultatem badania było stwierdzenie, że stężenie na czczo greliny des-acylowanej nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami ($272,09 \pm 137,96$ pg/mL w grupie pacjentów oraz $259,62 \pm 140,91$ pg/mL w grupie kontrolnej, $p = 0,87$). Ponadto, stwierdziliśmy, że jedynie w grupie pacjentów przyjmujących klozapinę stężenie greliny des-acylowanej korelowało ujemnie z wartością wskaźnika WHR ($r = -0,45$, $p = 0,03$) i było istotnie niższe u pacjentów, u których wartość WHR przekracza wartość graniczną ustaloną przez WHO jako wskaźnik otyłości brzusznej (0,90 dla mężczyzn oraz 0,85 dla kobiet) w porównaniu z osobami z prawidłową wartością wskaźnika WHR - odpowiednio $246,84 \pm 114,34$ oraz $400,30 \pm 123,36$ pg/mL, $p = 0,01$. Nie stwierdziliśmy natomiast zależności pomiędzy stężeniem greliny des-acylowanej, a pozostałymi zmiennymi demograficznymi, klinicznymi, antropometrycznymi oraz laboratoryjnymi. Co ciekawe, nie wykazaliśmy również związku pomiędzy stężeniem greliny des-acylowanej, a wielkością tkanki tłuszczowej lub beztłuszczowej.

Na podstawie uzyskanych wyników nie możemy potwierdzić, aby przewlekłe leczenie klozapiną było związane z wpływem na stężenie greliny des-acylowanej. Stwierdzony w grupie pacjentów związek pomiędzy stężeniem greliny des-acylowanej i wartością wskaźnika WHR prawdopodobnie wynika z faktu, że w porównaniu z grupą kontrolną wartość wskaźnika WHR była istotnie większa u osób chorych na schizofrenię.

Ad 3.

Wysokiński A, Kowalski M, Kloszewska I. Serum levels of PYY(1-36) peptide in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 169-173. doi:10.1055/s-0034-1382012

Peptyd YY (PYY) jest 36-aminokwasowym peptydem hamującym łaknienie. PYY jest produkowany przez komórki jelita w odpowiedzi na obecność w przewodzie pokarmowym pożywienia, szczególnie bogatego w tłuszcze. Wyróżnia się dwie główne formy tego peptydu: PYY(1-36) oraz PYY(3-36). Forma PYY(1-36) jest główną formą tego peptydu we krwi, zaś forma PYY(3-36) powstaje wskutek odszczepienia dwóch N-końcowych aminokwasów (Mentlein i wsp. 1993). Działanie ośrodkowe PYY polega na pobudzeniu neuronów w obszarze jądra łukowatego do uwalniania w ośrodku sytości proopiomelanokortyny (POMC), hormonu alfa-melanotropowego (alfa-MSH) oraz białka CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*) oraz hamowanie neuronów produkujących neuropeptyd Y (NPY) oraz białko AgRP, co powoduje uczucie sytości i zanik apetytu (Konturek i wsp. 2005). Obwodowo PYY pełni funkcję "hamulca jelitowego" (ang. *ileal brake*): hamuje opróżnianie żołądka oraz sekrecję zwiększającej łaknienie greliny.

Celem niniejszej pracy było określenie, czy przewlekłe przyjmowanie klozapiny wiąże się ze zmienionym stężeniem PYY(1-36). Przyjaliśmy hipotezę, że pacjenci przyjmujący klozapinę

powinni mieć niższy poziom PYY(1-36) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem PYY(1-36), a parametrami antropometrycznymi (masa ciała, obwód brzucha, bioder, wskaźnik WHR [*waist-to-hip ratio*]), laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia) oraz wynikami analizy składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej (wielkość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, zawartość wody). Stężenie PYY(1-36) mierzono na czczo w surowicy krwi przy użyciu metody ELISA. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Wykazaliśmy, że stężenie PYY(1-36) było niższe w grupie pacjentów przyjmujących klozapinę w porównaniu z osobami zdrowymi (odpowiednio $178,4 \pm 138,4$ oraz $277,4 \pm 218,1$ pg/mL, $p = 0,034$). Stężenie PYY(1-36) korelowało z szeregiem parametrów antropometrycznych (masa ciała: $r = -0,36$, wskaźnik BMI: $r = -0,41$, obwód talii: $r = -0,47$, wskaźnik WHR: $r = -0,44$), laboratoryjnych (stężenie trójglicerydów: $r = -0,34$, cholesterolu całkowitego: $r = -0,40$, homocysteiny: $r = -0,49$) oraz składem ciała (wielkość tkanki tłuszczowej: $r = -0,34$, wskaźnik FMI [*fat mass index*]: $r = -0,32$). Stężenie PYY(1-36) było niższe u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej (zdefiniowaną jako wartość FMI >6 dla kobiet i >9 dla mężczyzn) - $192,0 \pm 163,4$ pg/mL w porównaniu z $278,3 \pm 210,8$ pg/mL u osób z prawidłową wartością FMI ($p = 0,04$), u osób z otyłością lub nadwagą (wartość BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) - odpowiednio $190,3 \pm 155,3$ oraz $290,6 \pm 222,3$ pg/mL ($p = 0,03$) oraz u osób z otyłością brzuszną - odpowiednio $195,9 \pm 171,5$ oraz $281,3 \pm 205,3$ pg/mL ($p = 0,04$).

W kilku wcześniejszych publikacjach nie wykazano wpływu olanzapiny na stężenie PYY. (Vidarsdottir i wsp. 2010; Zwaal i wsp. 2012; Weston-Green i wsp. 2011). Jednakże, w porównaniu z olanzapiną klozapina ma silniejsze działanie antycholinergiczne, a jak wykazali Lin i wsp. (2004) uwalnianie PYY przez tłuszcz znajdujący się w jelicie jest zależne od szlaku cholinergicznego, w związku z tym klozapina może silniej hamować uwalnianie PYY. Tym samym, obniżone stężenie PYY(1-36) na czczo może się przekładać na niższe poposiłkowe stężenie tego peptydu u pacjentów przyjmujących klozapinę i wpływać na słabsze hamowanie łaknienia przez bodźce pokarmowe, czego skutkiem może być spożywanie większych ilości pożywienia. Możliwe jest również, że obniżenie stężenia PYY(1-36) było wtórne do bardziej nasilonej w grupie pacjentów przyjmujących klozapinę otyłości ogólnej (wyrażonej wartością BMI) oraz otyłości centralnej (ocenianej w oparciu o wskaźnik WHR oraz obwód brzucha).

Ad 4.

Wysokiński A, Kaźmierski J, Kloszewska I. Serum levels of AgRP protein in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Metabolic Brain Disease* 2014. doi:10.1007/s11011-014-9592-6

Białko AgRP (*agouti-related peptide*) jest jednym z hormonów podwzgórza, produkowanym przez neurony NPY/AgRP jądra łukowatego. Białko AgRP powoduje zwiększenie łaknienia oraz zmniejszenie przemiany materii i wydatkowania energii. Mechanizm działania białka AgRP obejmuje antagonizm wobec receptorów MC3-R i MC4-R dla melanokortyny (Ollmann i wsp. 1997). W ten sposób neurony NPY/AgRP zwiększają łaknienie w dwóch komplementarnych mechanizmach: bezpośrednio poprzez działanie NPY oraz pośrednio - poprzez hamowanie przez AgRP transmisji melanokortynowej (Morton i Schwartz

2001). Aktywność neuronów NPY/AgRP jest modulowana przez tkankę tłuszczową za pośrednictwem insuliny i leptyny (Schwartz i wsp. 2000).

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia białka AgRP w surowicy pacjentów chorych na schizofrenię przewlekłe leczonych klozapiną. Biorąc pod uwagę zwiększające łaknienie działanie białka AgRP założyliśmy, że pacjenci przyjmujący klozapinę powinni mieć wyższy poziom AgRP w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem AgRP, a parametrami antropometrycznymi (masa ciała, obwód brzucha, bioder, wskaźnik WHR [*waist-to-hip ratio*]), laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia) oraz wynikami analizy składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej (wielkość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, zawartość wody). Stężenie białka AgRP mierzono na czczo w surowicy krwi przy użyciu metody ELISA. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Wyniki tego badania wykazały brak różnic w zakresie stężenia AgRP pomiędzy pacjentami przyjmującymi klozapinę oraz osobami z grupy kontrolnej (odpowiednio $15,00 \pm 8,65$ oraz $15,33 \pm 6,82$ pg/mL, $p = 0,37$). Stężenie AgRP było niższe u kobiet ($12,53 \pm 5,65$ w porównaniu z $17,80 \pm 8,66$ pg/mL, $p = 0,009$), co może potwierdzać hipotezę innych badaczy, iż jądra są istotnym miejscem obwodowej syntezy AgRP (Shutter i wsp. 1997). Stwierdziliśmy ponadto, że stężenie AgRP było ujemnie skorelowane z wielkością tkanki tłuszczowej ($r = -0,48$) oraz dodatnio z wielkością tkanki beztłuszczowej ($r = 0,49$) oraz podstawową przemianą materii ($r = 0,42$). Pośrednio potwierdza to zatem, iż wydzielanie AgRP jest regulowane przez adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową. Ponadto, stężenie AgRP było niższe u osób z otyłością centralną ($13,46 \pm 6,50$ w porównaniu z $16,92 \pm 6,93$ pg/mL, $p = 0,04$). Nie stwierdziliśmy natomiast korelacji z pozostałymi ocenianymi parametrami klinicznymi, antropometrycznymi oraz laboratoryjnymi.

Ad 5.

Wysokiński A, Kloszewska I. Blood serum levels of CART peptide in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Psychiatry Research* 2014; 220: 170-174. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.017

Białko CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*) jest produkowane przez neurony jądra łukowatego podwzgórza wraz z pro-opiomelanokortyną (POMC) (Valassi i wsp. 2008). CART wywiera działanie hamujące na łaknienie (Murphy, 2005), może również wpływać na dystrybucję tkanki tłuszczowej (Challis i wsp. 2000). Mechanizm działania CART może obejmować hamowanie odpowiedzi na zwiększający łaknienie neuropeptyd Y (NPY) (Vrang i wsp. 1999). Z nielicznych prac innych autorów wynika, że klozapina, ale nie haloperidol, hamuje ekspresję CART mRNA w jądrze półleżącym szczurów (Beaudry i wsp. 2004), podczas gdy olanzapina zwiększa ekspresję CART mRNA u szczurów (Fatemi i wsp. 2006). Istnieje jednak szereg wątpliwości co do pochodzenia obwodowego CART, być może w większym stopniu niż mózg jego źródłem są gruczoły endokrynne, co może oznaczać, że zmiany ekspresji CART w mózgu nie będą odzwierciedlane w zmianach obwodowego stężenia CART.

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia CART w surowicy pacjentów chorych na schizofrenię przewlekłe leczonych klozapiną. Biorąc pod uwagę zwiększające łaknienie działanie klozapiny założyliśmy, że pacjenci przyjmujący klozapinę powinni mieć niższy poziom CART w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, celem pracy była ocena zależności

pomiędzy stężeniem CART, a parametrami antropometrycznymi (masa ciała, obwód brzucha, bioder, wskaźnik WHR [*waist-to-hip ratio*]), laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia) oraz wynikami analizy składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej (wielkość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, zawartość wody). Stężenie białka CART mierzono na czczo w surowicy krwi przy użyciu metody ELISA. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Co ciekawe, wyniki naszej pracy wskazują, że stężenie CART było wyższe w grupie pacjentów przyjmujących klozapinę w porównaniu z osobami zdrowymi (odpowiednio $262,76 \pm 359,91$ oraz $90,40 \pm 169,90$ pg/mL, $p = 0,049$). Ponadto, stężenie CART było wyższe u osób z zespołem metabolicznym ($377,73 \pm 401,09$ w porównaniu z $88,58 \pm 172,35$ pg/mL, $p = 0,002$), co może być wtórnym mechanizmem protekcyjnym, chroniącym przed dalszym rozwojem otyłości. Nie wykazaliśmy jednakże wpływu wieku, parametrów antropometrycznych, dawki i długości leczenia klozapiną, wyników badań laboratoryjnych oraz analizy składu ciała na stężenie CART.

Ponieważ w nielicznych pracach na ten temat inni autorzy (Yanik i wsp. 2013; Ak i wsp. 2013) nie wykazali wpływu risperidonu lub olanzapiny na stężenie CART, bardziej prawdopodobne jest, że w przebiegu schizofrenii może dochodzić do zmian aktywności neuronów produkujących CART. Wcześniejsze badania wskazują, że CART może aktywować mezolimbiczny szlak dopaminergiczny (Jaworski i Jones 2006), a w obszarze brzusznej nakrywki CART działa niczym endogenne psychostymulant, a jego działanie jest blokowane przez antagonistów receptora dopaminowego (Jaworski i wsp. 2003). Tym samym wzrost syntezy CART może być jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie objawów psychotycznych w przebiegu schizofrenii.

Ad 6.

Wysokiński A. Fasting serum levels of neuropeptide Y (NPY) in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. Clinical Neuropharmacology 2014.

Neuropeptyd Y jest jedną z najsilniej działających substancji zwiększających łaknienie. NPY jest produkowany głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, przez neurony NPY/AgRP jądra łukowatego podwzgórza (Morton i Schwartz, 2001). Produkcja i wydzielanie tego przekąźnika są regulowane między innymi przez hormony regulujące łaknienie pochodzenia obwodowego (leptyna - wpływ hamujący i grelina - wpływ pobudzający) (Schwartz i wsp. 2000). Oprócz bezpośredniego wpływu na łaknienie, NPY zmniejsza aktywność ruchową, nasila adipogenezę i zmniejsza termogenezę w brązowej tkance tłuszczowej, co prowadzi do rozwoju otyłości, szczególnie brzusznej. Dostępne są jedynie pojedyncze doniesienia na temat wpływu leczenia klozapiną na poziom NPY w modelach zwierzęcych, brak jest badań z udziałem ludzi.

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia NPY w surowicy pacjentów chorych na schizofrenię przewlekłe leczonych klozapiną. Biorąc pod uwagę zwiększające łaknienie działanie klozapiny założyliśmy, że pacjenci przyjmujący klozapinę powinni mieć wyższy poziom NPY w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem NPY, a parametrami antropometrycznymi (masa ciała, obwód brzucha, bioder, wskaźnik WHR [*waist-to-hip ratio*]), laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia) oraz wynikami analizy składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji

elektrycznej (wielkość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej, zawartość wody). Stężenie białka NPY mierzono na czczo w surowicy krwi przy użyciu metody ELISA. Do badania włączono grupę 24 pacjentów chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w monoterapii (ograniczenie to dotyczyło zarówno leków psychotropowych, jak i innych) przez okres minimum 2 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły 24 zdrowe osoby, dopasowane do pacjentów pod względem wieku i płci.

Głównym rezultatem niniejszej pracy było wykazanie, że pacjenci przyjmujący klozapinę nie mieli wyższego stężenia NPY w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (odpowiednio $323,33 \pm 138,50$ oraz $295,83 \pm 25,28$ pg/mL, $p = 0,25$). Nie stwierdziliśmy ponadto, aby stężenie NPY korelowało z wiekiem, masą ciała, wskaźnikami BMI, FMI, WHR, obwodem brzucha, wynikami badań laboratoryjnych lub analizy składu ciała. Ponadto, nie stwierdziliśmy związku wielkością dawki klozapiny lub długością leczenia tym lekiem. Na podstawie uzyskanych wyników nie możemy potwierdzić, aby przewlekłe leczenie klozapiną było związane z podwyższeniem stężenia NPY. Wydaje się zatem, że peptyd ten ma niewielkie znaczenie w indukowanym klozapiną wzroście łaknienia i zmianie masy ciała.

Podsumowanie:

1. Przedstawiony cykl prac wykazał, że spośród szeregu przebadanych czynników, jedynie stężenia dwóch z nich (CART i PYY(1-36)) różniły się pomiędzy pacjentami chorymi na schizofrenię i leczonymi przewlekłe klozapiną oraz osobami zdrowymi. Stężenia homocysteiny, greliny des-acylowanej, NPY oraz AgRP nie różniły się pomiędzy obiema grupami.
2. W porównaniu z grupą kontrolną, w grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych klozapiną w monoterapii stężenie na czczo w surowicy krwi białka CART było wyższe, zaś białka PYY(1-36) było niższe.
3. Analiza korelacji wykazała istnienie szeregu zależności pomiędzy częścią z badanych białek, a ocenianymi parametrami antropometrycznymi, składem ciała lub wynikami badań laboratoryjnych.
4. Pacjenci chorzy na schizofrenię przyjmujący przewlekłe klozapinę nie mają podwyższonego stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą osób zdrowych. Znaczenie stężenia homocysteiny jako czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych potwierdza natomiast związek jej stężenia z wielkością wskaźnika WHR.
5. Korelacja stężenia homocysteiny z ilością beztłuszczowej masy ciała tłumaczy wyższe stężenie homocysteiny u mężczyzn.
6. Nie możemy potwierdzić, aby przewlekłe leczenie klozapiną było związane z obniżeniem stężenia greliny des-acylowanej. Wydaje się zatem, że peptyd ten ma niewielkie znaczenie w indukowanym klozapiną wzroście łaknienia i zmianie masy ciała.
7. Stwierdzony w grupie pacjentów związek pomiędzy stężeniem greliny des-acylowanej i wartością wskaźnika WHR prawdopodobnie wynika z faktu, że w porównaniu z grupą kontrolną wartość wskaźnika WHR była istotnie większa u osób chorych na schizofrenię.
8. Obniżone stężenie PYY(1-36) na czczo może się przekładać na niższe poposiłkowe stężenie tego peptydu u pacjentów przyjmujących klozapinę i wpływać na słabsze hamowanie łaknienia przez bodźce pokarmowe, czego skutkiem może być spożywanie większych porcji w przebiegu leczenia klozapiną.

9. Niższe stężenie AgRP u kobiet może potwierdzać hipotezę, iż jądra są istotnym miejscem obwodowej syntezy AgRP.
10. Ujemna korelacja pomiędzy stężeniem AgRP a wielkością tkanki tłuszczowej oraz dodatnia z wielkością tkanki beztłuszczowej wskazuje, iż wydzielanie AgRP jest regulowane przez adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową.
11. Wyższe stężenie CART u osób z zespołem metabolicznym może być wtórnym mechanizmem protekcyjnym, chroniącym przed dalszym rozwojem otyłości.
12. W przebiegu schizofrenii może dochodzić do zmian aktywności neuronów produkujących CART, co może być jednym z mechanizmów uczestniczących w powstawaniu objawów psychotycznych.
13. Nie możemy potwierdzić, aby przewlekłe leczenie klozapiną było związane ze zwiększeniem stężenia NPY. Wydaje się zatem, że peptyd ten ma niewielkie znaczenie w indukowanym klozapiną wzroście łaknienia i zmianie masy ciała.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Autorstwo lub współautorstwo monografii, publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż wyszczególnione w cyklu prac stanowiącym „osiągnięcie naukowe”:

Autor lub współautor 60 prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach recenzowanych.

Autor monografii: *Przyrost masy ciała indukowany lekami psychotropowymi - podłoże neurobiologiczne, mechanizmy działania leków, przeciwdziałanie*. Continuo, Wrocław 2012, ISBN: 978-83-62182-23-7.

Przewodnik jest podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów odpowiedzialnych za regulację łaknienia, ich zmian w przebiegu leczenia lekami psychotropowymi (przeciwpowrotowymi, przeciwdepresyjnymi oraz stabilizującymi nastrój) oraz dostępnych metod przeciwdziałania oraz leczenia polekowego przyrostu masy ciała. Książka jest także podsumowaniem mojej dotychczasowej pracy badawczej, a przede wszystkim próbą popularyzowania wiedzy na temat wpływu leków psychotropowych na występowanie zaburzeń metabolicznych. Ma to duże znaczenie praktyczne ze względu na ich znaczne rozpowszechnienie wśród chorych przyjmujących leki z tej grupy oraz poważne skutki zdrowotne, głównie w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo ważnym wkładem w rozwój wiedzy dotyczącej powikłań metabolicznych związanych z leczeniem lekami psychotropowymi są prace:

1. **Wysokiński A**, Kowman M, Kłoszewska I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics - a retrospective medical records review. *Psychiatria Danubina* 2012; 24(3): 314-22. (IF = 0,633, MNiSW = 15)
2. **Wysokiński A**, Kłoszewska I. Level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with acute schizophrenia, unipolar depression or bipolar disorder. *Neurochemical Research* 2014; 39: 1245-1253. (IF = 2,551, MNiSW = 20)
3. **Wysokiński A**, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive Protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nordic*

Ad 1.

W pracy tej oceniliśmy rozpowszechnienie zespołu metabolicznego oraz jego składowych zdefiniowanych zgodnie z kryteriami IDF (*International Diabetes Federation*) w grupie 62 hospitalizowanych pacjentów ze schizofrenią. Ocenialiśmy takie parametry jak: wzrost i masa ciała, obwód brzucha, palenie papierosów, profil lipidowy, glikemię, ciśnienie tętnicze, stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, hipoglikemizujących oraz hipolipemizujących. Stwierdziliśmy wysokie (wynoszące niemal 42%) rozpowszechnienie zespołu metabolicznego. Szczególnie często stwierdzaną komponentą była otyłość lub nadwaga (obecne u 70% badanych) oraz otyłość centralna (obecna u 75% badanych, w tym u niemal 90% kobiet). W oparciu o zebrane dane dokonaliśmy oszacowania wartości wskaźników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych Framingham. Niemal wszystkie z analizowanych wskaźników były istotnie zwiększone w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym, zaś ich wartości rosły wraz ze wzrostem liczby spełnionych kryteriów zespołu metabolicznego. Wskazuje to na fakt, że wyeliminowanie nawet jednego z kryteriów może znacząco zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Innym, bardzo ważnym z punktu widzenia praktyki klinicznej odkryciem było to, że ponad 60% pacjentów ze stwierdzoną dyslipidemią nie otrzymywało żadnego leczenia hipolipemizującego. Potwierdza to obserwacje innych grup badawczych i wskazuje, że znaczący odsetek pacjentów z powikłaniami metabolicznymi nie otrzymuje właściwego leczenia wykrywanych u nich zaburzeń. Niedostateczne leczenie tych zaburzeń jest prawdopodobnie dodatkową, obok niewłaściwego trybu życia oraz niekorzystnego wpływu leków, przyczyną znacznego rozpowszechnienia powikłań metabolicznych w tej grupie chorych.

Ad 2.

Celem tej pracy była retrospektywna ocena stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) u pacjentów ze schizofrenią, chorobą afektywną jedno- oraz dwubiegunową. Badaniem objęto łącznie 1685 pacjentów (głównie ze schizofrenią, $n = 769$, oraz depresją jednobiegunową, $n = 651$). Stwierdziliśmy obecność istotnych różnic w zakresie stężenia TSH pomiędzy badanymi grupami: schizofrenia 1,71 $\mu\text{IU/mL}$, depresja jednobiegunowa 1,63 $\mu\text{IU/mL}$, depresja dwubiegunowa 2,00 $\mu\text{IU/mL}$, mania 1,38 $\mu\text{IU/mL}$ ($p = 0,009$). Znaczący odsetek pacjentów miał poziom TSH poniżej lub powyżej normy, przy czym odsetek ten był większy w przypadku pacjentów z zaburzeniami afektywnymi. Stwierdziliśmy również, że poziom TSH maleje wraz z wiekiem chorych ($r = -0,23$, $p < 0,001$). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci z zaburzeniami afektywnymi są bardziej narażeni na występowanie dysfunkcji tarczycy. W kontekście zaburzeń metabolicznych u pacjentów ze schizofrenią, wyniki te wskazują, że zaburzenia czynności tarczycy mogą stanowić jedynie drugorzędowy czynnik wpływający na rozwój takich zaburzeń metabolicznych, jak otyłość lub dyslipidemia.

Ad 3.

W pracy tej oceniliśmy stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) u pacjentów ze schizofrenią, chorobą afektywną jedno- oraz dwubiegunową. Uważa się obecnie, że podwyższony ($>3 \text{ mg/L}$) poziom CRP jest dobrym markerem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Obok postulowanego udziału białek ostrej fazy w etiopatogenezie chorób psychicznych, ważnym aspektem jest opisywany bezpośredni wpływ leków psychotropowych na procesy zapalne, m.in. poprzez zjawisko stresu oksydacyjnego (Lepping i wsp. 2011), ale również pośrednio - poprzez polekowe zaburzenia metaboliczne (Klemettilla i wsp. 2014). Badaniem objęto łącznie 950 pacjentów (głównie ze schizofrenią, $n = 485$, oraz depresją jednobiegunową, $n = 319$). Nie stwierdziliśmy obecności istotnych różnic w zakresie

stężenia CRP pomiędzy badanymi grupami: schizofrenia 5,30 mg/L, depresja jednobiegunowa 5,61 mg/L, depresja dwubiegunowa 3,82 mg/L, mania 7,36 mg/L ($p = 0,58$). We wszystkich grupach klinicznych odsetek pacjentów, u których poziom CRP przekraczał górną granicę normy był wysoki (schizofrenia 35,7%, depresja jednobiegunowa 38,6%, depresja dwubiegunowa 40,4%, mania 40,6%). O ile nie stwierdziliśmy różnic w zakresie stężenia CRP pomiędzy mężczyznami i kobietami, to w każdej z grup klinicznych odsetek pacjentów z poziomem CRP przekraczającym górną granicę normy był wyższy w przypadku kobiet. Analiza metodą regresji logistycznej nie wykazała, aby któraś z badanych grup klinicznych miała większe ryzyko występowania podwyższonego poziomu CRP. Stężenie CRP jest natomiast słabo skorelowane z wiekiem chorych ($r = 0,10$, $p = 0,002$). Istotnym z klinicznego punktu widzenia odkryciem jest fakt, że ponad jedna trzecia (37,4%) wszystkich pacjentów miała poziom CRP wynoszący >3 mg/L, co wskazuje na podwyższonego ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej dużej podgrupie chorych.

Ponadto, tłumaczenia książek wydanych w języku polskim:

1. E. Tsapakis: Schizofrenia - podręcznik. Current Medicine Group, 2006.
2. G. Barkis: Mikroalbuminuria - marker choroby nerek. Current Medicine Group, 2007.
3. K. Dean: Schizofrenia: wykłady. Current Medicine Group, 2007.
4. G. Goodwin, G. Sachs: Fast Facts: Choroba afektywna dwubiegunowa. Asteria, Gdańsk 2010.
5. S. Stahl: Stahl's Illustrated. Leki stabilizujące nastrój. Asteria, Gdańsk 2011.

5.2. Analiza bibliometryczna sporządzona w dniu przez Dyrektora Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

a) suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **652**, w tym **499** pkt przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne; ~~innych, dodatkowych prac wynosi w sumie 40,908~~, w tym **35,451** przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne.

• dodatkowo, **4** publikacje w suplementach o wartości **74** punktów MNiSW oraz współczynnika IF **7,368**

b) liczba cytowań publikacji według bazy Scopus: **51**

c) indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Scopus: **4**

d) kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi lub udział w takich projektach:

Udział w realizacji Projektu Badawczego "Wpływ sarkozyny na objawy pozytywne, negatywne, afektywne oraz funkcje poznawcze, parametry metabolizmu mózgu i stresu oksydacyjnego w schizofrenii" finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

e) międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność odpowiednio naukową albo artystyczną:

1. **Nagroda Ministra Zdrowia "Specjalista 2013"**

f) ogłoszenie referatów na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych:

1. Wykłady i prezentacje tematyczne na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

• **Łódzkie Warsztaty Psychogeriatryczne, Łódź**

Dr n. med. Adam Wysokiński
Specjalista psychiatra
2034376
tel. 609 676 178

- Konferencja "Współczesne problemy psychiatrii biologicznej - od molekuł do skutecznego leczenia", Łódź
- Warsztaty psychoedukacyjne dla rodzin osób z otępieniem prowadzone w ramach Łódzkiego Towarzystwa Alzheimerowskiego
- Warsztaty lekowe prowadzone w ramach oddziału dziennego zaburzeń psychiatrycznych Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi

5.3. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz współpraca międzynarodowa

a) uczestnictwo w programach europejskich i innych programach międzynarodowych lub krajowych:

Od grudnia 2013 jestem badaczem w projekcie międzynarodowym HARC (*Healthy Ageing Research Centre*). W ramach tego dużego projektu uczestniczę w realizacji kilku projektów badawczych realizowanych w ramach Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego oraz Zaburzeń Psychotycznych, a także w dużych projektach realizowanych przy współpracy z innymi Klinikami Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz partnerami zagranicznymi.

b) udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych lub udział w komitetach organizacyjnych tych konferencji:

1. Czynny udział w licznych konferencjach krajowych i zagranicznych.
2. Członek komitetu organizacyjnego odbywających się corocznie **Łódzkich Warsztatów Psychogeriatrycznych**.

c) członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych;

1. Członek Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.

d) opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji:

1. Opiekun naukowy lekarzy na stażu podyplomowym i lekarzy rezydentów w toku specjalizacji z psychiatrii.

e) opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego (z podaniem tytułów rozpraw doktorskich):

1. Opiekun naukowy doktorantki (planowana rola promotora pomocniczego), rozprawa doktorska zatytułowana: "Wpływ leczenia kwetiapiną na parametry metaboliczne i skład ciała".

f) staże w zagranicznych lub krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich:

1. Maj 2014, Institute of Human Nutrition and Food Science, Kilonia, Niemcy - szkolenie z zakresu metod pomiaru składu ciała.

g) udział w zespołach eksperckich i konkursowych:

Członek Zespołu Ekspertkiego ds. Przeciwdziałania Zdarzeniom Niepożądanym w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Łodzi

h) recenzowanie projektów międzynarodowych lub krajowych oraz publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych:

Członek rad wydawniczych międzynarodowych czasopism naukowych:

1. Journal of Schizophrenia Disorders And Therapy
2. Journal of Psychology and Psychotherapy Research

3. World Journal of Clinical Case Conference
4. Journal of Blood Disorders
5. International Journal of Neurology Research

Recenzent w międzynarodowych czasopismach naukowych:

1. Biological Psychiatry (IF: 9,472)
2. Psychoneuroendocrinology (IF: 5,591)
3. The World Journal of Biological Psychiatry (IF: 4,225)
4. Archives of Medical Science (IF: 1,890)
5. Psychiatria Danubina (IF: 0,653)
6. Annals of Psychiatry and Mental Health
7. World Journal of Clinical Case Conference