

UNIwersytet Medyczny w Łodzi

Międzywydziałowa Katedra Fiziologii Doświadczalnej i Klinicznej

Zakład Psychiatrii Biologicznej

92-215 Łódź, ul. Mazowiecka 6/8

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. –prof. nadzw. Anna Dietrich-Muszalska

tel. 691700864; fax. 42 272 56 52. E-mail: anna.dietrich-muszalska@umed.lodz.pl

**Ocena dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych
oraz osiągnięcia naukowego – cyklu 6 publikacji nt. mechanizmu zaburzeń
metabolicznych u chorych na schizofrenię leczonych klozapiną**

dr n. med. Adama Wysokińskiego

w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego

doktora habilitowanego

1. Przebieg pracy zawodowej, szkolenia zawodowe, uzyskane specjalizacje oraz dyplomy

Dr n. med. Adam Wysokiński ukończył Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Bydgoszczy w roku 2004 uzyskując tytuł lekarza medycyny. W 2010 roku obronił w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi dysertację nt. „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 kwiapią”, uzyskując stopień doktora nauk medycznych. Promotorem rozprawy był Prof. dr hab. n. med. Wojciech Gruszczyński.

W roku 2013, po złożeniu egzaminu z psychiatrii z najwyższym wynikiem w Polsce, uzyskał dyplom specjalisty w dziedzinie psychiatrii oraz Nagrodę Ministra Zdrowia „Specjalista 2013”.

Przebieg pracy zawodowej:

Dr Wysokiński rozpoczął pracę w lecznictwie psychiatrycznym w roku 2006 początkowo, jako młodszy asystent w Oddziale Specjalistycznego Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Pabianicach następnie, jako doktorant Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w Klinice Psychiatrii Dorosłych Szpitala im. J. Babińskiego. W latach 2010 - 2013 był zatrudniony w Centralnym Szpitalu Klinicznym Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (CSK IS UM) w ramach etatu rezydenckiego. W tym czasie pracował również w Poradni Zdrowia Psychicznego kilku Niepublicznych Zespołów Opieki Zdrowotnej. W 2013 roku rozpoczął pracę w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, początkowo na stanowisku asystenta, a następnie starszego asystenta, a od stycznia 2014 roku również w Poradni Zdrowia Psychicznego CSK IS UM.

W ramach podnoszenia kwalifikacji w maju 2014 roku odbył szkolenie z zakresu metod pomiaru składu ciała w Institute of Human Nutrition and Food Science, Kilonia, Niemcy.

Uczestniczył jako badacz w projekcie Healthy Ageing Research Centre (HARC) realizowanym w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki nt. „ Wpływ sarkozyny na objawy pozytywne, negatywne, afektywne oraz funkcje poznawcze, parametry metabolizmu mózgu i stresu oksydacyjnego w schizofrenii”. Brał aktywny udział w zorganizowaniu Łódzkich Warsztatów Psychogeriatrycznych. Pełnił funkcję opiekuna pracy doktorskiej nt. ”Wpływ leczenia kwetiapiną na parametry metaboliczne i skład ciała” oraz sprawował opiekę nad lekarzami specjalizującymi się w dziedzinie psychiatrii.

Dr Adam Wysokiński jest członkiem Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego a także rad wydawniczych pięciu międzynarodowych czasopism naukowych (*Journal of Schizophrenia Disorders and Therapy, Journal of Psychology and Psychotherapy Research, World Journal of Clinical Case Conference, Journal of Blood Disorders, International Journal of Neurology Research*).

Recenzował prace w międzynarodowych czasopismach naukowych, w tym w pięciu znajdujących się na liście filadelfijskiej.

Jego dominującym obszarem badawczym, w ostatnich latach, jest problematyka związana z mechanizmem zaburzeń metabolicznych u osób chorych na schizofrenię, leczonych kłozapiną uwieńczona cyklem sześciu publikacji stanowiących przedmiot rozprawy habilitacyjnej.

Ponadto jest autorem lub współautorem 60 prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym lub krajowym, jednej monografii i 10 prezentacji posterowych przedstawianych na konferencjach międzynarodowych.

Podsumowując, można stwierdzić, że dr n. med. Adam Wysokiński szybko przechodził przez kolejne szczeble rozwoju naukowego, rozwijając swoje zainteresowania naukowe.

2. Ocena osiągnięć naukowych

2.1. Praca habilitacyjna

Rozprawa habilitacyjna Dr Wysokińskiego stanowi 6 prac doświadczalnych zamieszczonych w formie odbitek publikacji, w których Habilitant jest we wszystkich pierwszym autorem (w jednej jedynym autorem). W dołączonym aneksie zawarte są oświadczenia Habilitanta dotyczące wkładu w powstanie pracy, podpisane przez współautorów pracy. Udział procentowy Habilitanta w pracach wynosi nie mniej niż 70% .

Wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej zostały opublikowane w latach 2013-2015 w znaczących czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym a ich sumaryczny wskaźnik wpływu (IF, impact factor) wynosi 13,255 pkt., łączna punktacja MNiSW – 150 punktów.

Są to artykuły:

1. Wysokiński A., Kłoszewska I.: Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Neurochemical Research* 2013, 38: 2056-2062. 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. Impact factor: 2,168; MNiSW: 25
4. Wysokiński A., Kazimierski 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. 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. Impact factor: 1,836; MNiSW: 25

Przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna poświęcona jest mechanizmom zaburzeń metabolicznych (MeS, metabolic syndrome) u osób chorych na schizofrenię, w trakcie przewlekłego leczenia kłozapiną.

Pacjenci ze schizofrenią należą do grupy osób szczególnie narażonej na występowanie zaburzeń metabolicznych i związanych z nimi powikłań prowadzących do zwiększonego ryzyka śmiertelności głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów ze schizofrenią, przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, może wystąpić otyłość brzuszna (trzewna, centralna), zaburzenia metabolizmu lipidów a także i inne cechy zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny występuje u chorych na schizofrenię częściej niż w populacji ogólnej i w konsekwencji zwiększa ryzyko wystąpienia chorób serca, udaru mózgu czy powikłań cukrzycy.

Dr Adam Wysokiński w przedstawionych do oceny pracach zwraca szczególną uwagę na zespół metaboliczny występujący u chorych na schizofrenię w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi oraz skutki zdrowotne, zwłaszcza powikłania sercowo-naczyniowe prowadzące do wysokiego wskaźnika umieralności. W swoich badaniach skoncentrował uwagę na osobach leczonych kłozapiną – skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym zalecanym dla chorych na schizofrenię w przypadku niedostatecznego efektu leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi (lekooporność).

Mechanizmy odpowiedzialne za powikłania metaboliczne u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi są złożone i nie są w pełni wyjaśnione. Jak wskazują wyniki badań kluczowym elementem w rozwoju zespołu metabolicznego (MeS) w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi jest wzrost łaknienia prowadzący do otyłości brzusznej.

Badania prowadzone przez dr Wysokińskiego miały na celu poznanie i wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększenie masy ciała pacjentów chorych na schizofrenię i

rozwój zaburzeń metabolicznych w trakcie leczenia klozapiną, lekiem związanym ze znacznym ryzykiem wystąpienia polekowej otyłości, zaburzeń lipidowych i cukrzycy.

Autor badał działanie wybranych czynników: homocysteiny, deacylowanej greliny, peptydu YY(1-36), AgRP, białka CART i neuropeptydu Y (NPY) oraz ich wpływ na parametry antropomorficzne, przede wszystkim na wskaźnik talia – biodra (WHR, waist- hip ratio), który jest dobrym wskaźnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjenci ze schizofrenią (24 osoby) byli leczeni od dłuższego czasu (minimum 2 miesiące) klozapiną, jako jedynym lekiem przeciwpsychotycznym. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe (n=24). Badania stężenia homocysteiny (Hcy) u pacjentów chorych na schizofrenię leczonych klozapiną (monoterapia) wykazały, że w porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów nie obserwowano istotnego podwyższenia stężenia homocysteiny (**praca 1**). Homocysteina jest niebiałkowym aminokwasem powstającym z metioniny w reakcji demetylacji. W kolejnych etapach szlaku metabolicznego Hcy ulega transsulfuracji do cysteiny lub remetylacji tworząc wyjściową metioninę. Zaburzenie tych procesów powoduje wzrost Hcy. Stężenie Hcy w prawidłowo funkcjonującym organizmie, dzięki zachodzącym procesom transsulfuracji i remetylacji wspomaganym obecnością folianów, betainy, wit. B₆, B₁₂, utrzymywane jest na stałym poziomie, tj. 5-15 umol/l w osoczu krwi. W przeciwieństwie do prac innych autorów wskazujących, że u pacjentów ze schizofrenią występuje podwyższone stężenie Hcy w osoczu (m.in. z powodu bezpośredniego wpływu niektórych leków przeciwpsychotycznych, niskiego spożycia kwasu foliowego czy mutacji genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR)) autor nie obserwował jednak wzrostu stężenia Hcy u pacjentów leczonych klozapiną w sposób przewlekły.

Kolejna **praca (2)** przedstawia wyniki badań deacylowanej greliny mierzonej metodą ELISA u pacjentów ze schizofrenią przewlekłe leczonych klozapiną i ocenę zależności między stężeniem deacylowanej greliny a parametrami antropometrycznymi tj. masą ciała, obwodem talii, bioder, wskaźnikiem WHR a także laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak profil lipidowy, stężenie glukozy, insuliny, homocysteiny, kwasu moczowego, wapnia oraz wynikami analizy składu ciała (metoda bioimpedancji elektrycznej).

Grelina jest hormonem peptydowym produkowanym głównie przez komórki błony śluzowej żołądka. Występuje w formie acylowanej, która silnie zwiększa łaknienie, w przeciwieństwie do formy deacylowanej, która hamuje łaknienie, redukuje też masę ciała i stężenie glukozy, ma

przeciwstawne działanie do acylowanej greliny. Przeprowadzone badania nie wykazały wpływu przewlekłego leczenia klozapiną na poziom deacylowanej greliny.

Celem kolejnej **pracy (3)** było ustalenie wpływu przyjmowania klozapiny przez pacjentów ze schizofrenią na stężenie hamujące łaknienie peptydu YY w formie PYY(1-36) (oznaczanego metodą ELISA) produkowanego przez komórki jelita oraz ustalenie zależności między stężeniem PYY (1-36) a parametrami antropometrycznymi. Dr Wysokiński wykazał, że u badanych pacjentów stężenie peptydu PYY(1-36) było niższe niż u osób zdrowych i korelowało z badanymi parametrami antropometrycznymi (masa ciała, wskaźnik BMI, obwód talii, wskaźnik WHR, laboratoryjnymi i składem ciała (wielkością tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem FMI (fat mass index)). Badania wykazały, że obniżenie stężenia PYY(1-36) u pacjentów przyjmujących klozapinę może wpływać na słabsze hamowanie łaknienia przez bodźce pokarmowe, czego skutkiem może być spożywanie większych ilości pożywienia, może też być wtórne do bardziej nasilonej w tej grupie chorych otyłości (wyrażonej wartością BMI, wskaźnikiem WHR oraz zwiększonym obwodem talii).

Kolejnym badanym związkiem odpowiedzialnym za zwiększenie łaknienia oraz zmniejszenie przemiany materii i wydatkowania energii u pacjentów leczonych klozapiną było białko AgRP- jeden z hormonów podwzgórza, produkowany przez neurony NPY/AgRP jądra łukowatego . Przeprowadzone badania miały na celu oznaczenie poziomu białka AgRP w obu badanych grupach i zbadanie zależności między stężeniem a wybranymi parametrami .

Wyniki przeprowadzonych badań zostały opisane w **pracy (4)**. Wykazano, że leczenie klozapiną nie ma wpływu na stężenie AgRP. Poziom tego białka był ujemnie skorelowany z wielkością tkanki tłuszczowej a dodatkowo z wielkością tkanki beztłuszczowej i podstawową przemianą materii. Wyniki badań potwierdziły, że wydzielanie AgRP jest regulowane przez adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową.

Zmiany stężenia białka CART u pacjentów leczonych klozapiną były przedmiotem **pracy (5)**. Białko CART, produkowane przez neurony jądra łukowatego podwzgórza ma działanie hamujące łaknienie i wpływa na dystrybucję tkanki tłuszczowej. Badano stężenie białka CART w surowicy pacjentów leczonych klozapiną i wykazano u nich wyższe stężenie tego białka niż w grupie kontrolnej. Autorzy pracy zasugerowali, że wzrost syntezy białka CART może być jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie objawów psychotycznych w schizofrenii.

Ostatnia **praca (6)**, w której Habilitant jest jedynym autorem, poświęcona jest ocenie działania neuropeptydu Y, jednego z najsilniej działających związków zwiększających łaknienie. NPY jest wytwarzany głównie w ośrodkowym układzie nerwowym przez neurony NPY/AgRP jądra łukowatego podwzgórza. Wydzielanie i synteza NPY jest regulowana przez leptynę (hamowanie) i grelinę (pobudzenie). Należy podkreślić, że brak jest badań oceniających wpływ leczenia klozapiną osób chorych na schizofrenię na stężenie tego neuropeptydu.

Przeprowadzone badania nie wykazały wzrostu stężenia NPY u badanych pacjentów leczonych klozapiną. Stężenie NPY nie korelowało również z oznaczanymi parametrami antropometrycznymi, i laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz analizą składu ciała przy użyciu metody bioimpedancji elektrycznej.

Podsumowując: wyniki badań opisane w pracach wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej Dr Wysokińskiego wykazały, że spośród sześciu badanych czynników tylko stężenia dwóch związków, tj. CART i PYY (1-36) w grupie pacjentów różniły się od stężeń w grupie kontrolnej. Stężenia białka CART na czczo w surowicy u pacjentów ze schizofrenią leczonych klozapiną było wyższe, a białka PYY(1-36) niższe niż w grupie kontrolnej.

W przebiegu schizofrenii może dochodzić do zmian aktywności neuronów produkujących CART, co może być jak uważają Autorzy jednym z mechanizmów uczestniczących w powstawaniu objawów psychotycznych. Wyższe stężenia CART u osób z zespołem metabolicznym mogą też być wtórnym mechanizmem protekcyjnym, chroniącym przed dalszym rozwojem otyłości. Z kolei obniżone stężenie PYY (1-36) na czczo może wiązać się z niższym poposiłkowym stężeniem tego peptydu u pacjentów leczonych klozapiną i wpływać na słabsze hamowanie łaknienia przez bodźce pokarmowe a więc w konsekwencji powodować spożywanie większych ilości pożywienia w przebiegu leczenia klozapiną. Dr Adam Wysokiński nie stwierdził związku między przewlekłym leczeniem klozapiną chorych na schizofrenię i stężeniem deacylowanej greliny, co wskazuje na jej niewielkie znaczenie na zmiany masy ciała indukowane przez klozapinę. Ustalił, że u chorych na schizofrenię, przewlekle leczonych klozapiną nie występuje zwiększenie stężenia NPY, co wskazuje na niewielki wpływ tego peptydu na wzrost łaknienia i zmianę masy ciała u tych chorych w trakcie leczenia klozapiną. Podobnie nie wykazał istotnej różnicy w stężeniu białka AgRP w tej grupie chorych w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych.

Habilitant uzyskał wyniki ważne z punktu widzenia poznawczego wykazując zróżnicowaną rolę badanych związków na wzrost łaknienia i zmianę masy ciała u chorych na schizofrenię leczonych klozapiną i mogące mieć wpływ na leczenie tym lekiem chorych na schizofrenię. Podjął bardzo ważne badania, gdyż poznanie mechanizmu powstawania zmian metabolicznych u chorych na schizofrenię w przebiegu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, w tym klozapiną jest istotnym zagadnieniem dla praktyki klinicznej. Część z tych badań ma charakter nowatorski, zwłaszcza oznaczenia stężenia neuropeptydu Y u osób chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną, ocena zależności pomiędzy stężeniem tego neuropeptydu a parametrami antropometrycznymi i laboratoryjnymi wskaźnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wyniki analizy składu ciała przy pomocy metody bioimpedancji elektrycznej.

Przedstawione osiągnięcie naukowe Habilitanta oceniam wysoko. Opublikowane wyniki są oryginalnym osiągnięciem naukowym.

Ad. 2.2 Ogólny dorobek naukowy

Poza przedstawionym cyklem sześciu prac, będących podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dorobek naukowy dr med. Adama Wysokińskiego obejmuje prace m.in. poświęcone zagadnieniom powikłań metabolicznych związanych z leczeniem lekami psychotropowymi, w tym zespołu metabolicznego i stężenia hormonu tyreotropowego u pacjentów ze schizofrenią oraz chorobą jedno- i dwubiegunową. W opublikowanych na ten temat pracach dr Wysokiński wskazał między innymi na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi niż schizofrenią oraz na wpływ zaburzeń czynności tarczycy u chorych na schizofrenię na rozwój zaburzeń metabolicznych takich jak otyłość czy dyslipidemia. Wykazał też w badaniach prowadzonych na dużej grupie chorych (n=950) leczonych z powodu schizofrenii, depresji jedno- i dwubiegunowej oraz manii istotnie zwiększone stężenia białka C-reaktywnego (CRP) u tych pacjentów precyzując wniosek, że 1/3 pacjentów z tymi zaburzeniami psychicznymi może wykazywać zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Ciekawym podsumowaniem stanu wiedzy na temat mechanizmów odpowiedzialnych za regulację łaknienia i ich zmian w przebiegu leczenia lekami psychotropowymi jest opracowana przez dr Adama Wysokińskiego monografia nt. „Przyrost masy ciała indukowany lekami psychotropowymi - podłoże neurobiologiczne, mechanizmy działania leków, przeciwdziałanie”.

Dr n. med. Adam Wysokiński posiada znaczący dorobek naukowy obejmujący 66 publikacji pełno tekstowych, w tym 6 będących przedmiotem habilitacji. W 44 pracach dr Wysokiński jest pierwszym autorem prac o łącznym współczynniku oddziaływania (impact factor, IF) - 40,908 pkt. Suma punktów MNiSW za publikacje dr Adama Wysokińskiego w czasopismach (bez suplementów) wynosi 652pkt., w tym 499 pkt. MNiSW za publikacje oryginalne, w których jest On pierwszym autorem (IF wynosi 35,451). Pozostałe prace Habilitanta to 4 publikacje w suplementach czasopism o wartości 74 pkt. MNiSW (IF 7,368).

Index Hirscha wynosi 3 (21 cytowań) wg ISI Web of Science Core Collection) oraz 4 wg bazy Scopus (51 cytowań).

Podsumowując uważam, że dorobek naukowy dr med. Adama Wysokińskiego jest znaczny. Habilitant podjął oryginalny projekt badawczy, bardzo ważny klinicznie, wykazując umiejętność samodzielnego stawiania celów badawczych i ich rozwiązywania, a także bardzo dobre przygotowanie merytoryczne.

Jego dorobek naukowy oraz rozprawa habilitacyjna stanowią twórczy wkład w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Przedstawiona rozprawa habilitacyjna, całokształt dorobku naukowego oraz działalność dydaktyczno-organizacyjna dr n. med. Adama Wysokińskiego spełniają warunki formalne stawiane kandydatom do tytułu naukowego doktora habilitowanego zgodnie z art.16 Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 15 marca 2003 roku i stanowią podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Adama Wysokińskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. n. med.- prof. nadzw. Anna Dietrich-Muszalska

Kierownik Zakładu Psychiatrii Biologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź 28.06.2015

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Międzywydziałowa Katedra Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
ZAKŁAD PSYCHIATRII BIOLOGICZNEJ
Kierownik

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Anna Dietrich-Muszalska