

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: **Tomasz Pawełczyk**
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:
 1. Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Łodzi na Wydziale Lekarskim, 1996 r.
 2. Dyplomy specjalisty:
 - i) w dziedzinie medycyny rodzinnej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 15.04.2002 r.
 - ii) w dziedzinie psychiatrii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 04.12.2008 r.
 3. Stopień naukowy doktora nauk medycznych. Praca doktorska obroniona na Wydziale Lekarskim, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 09.01.2007 r.

Temat pracy doktorskiej: *„Zaburzenia i objawy afektywne, nasilenie lęku, sprawność wybranych funkcji poznawczych oraz jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, w trakcie i po zakończeniu leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną”.*

Promotor: Prof. dr hab. med. Jolanta Rabe-Jabłońska.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych:

- 1.10.2009 – nadal: adiunkt w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 1.10.2007 – 30.09.2009: asystent w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 1.10.97 – 30.04.1998: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi ul. Kniaziewiczza 1/5 91-347 na stanowisku asystenta.

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.):

1. tytuł osiągnięcia naukowego:

Cykl publikacji poświęconych roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 w etiopatogenezie i terapii psychoz schizofrenicznych: od pracy pogładowej do randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego

2. (autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

1. **Tomasz Pawełczyk**, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne. *Farmakoter. Psychiat. Neurol.* 2007: T. 23, z. 4, s. 195-205.

Punktacja MNiSW: 4.

2. **Tomasz Pawełczyk**, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Uzupełnianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie może modyfikować przebieg schizofrenii: dane z badań epidemiologicznych i klinicznych otwartych. *Psychiat. Psychol. Klin.* 2009: Vol. 9, nr 4, s. 262-269.
Punktacja MNiSW: 6.
3. **Tomasz Pawełczyk**, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Potencjalna rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w terapii schizofrenii oraz profilaktyce wtórnej wśród osób zagrożonych rozwojem psychozy: dane z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oraz metaanaliz. *Psychiat. Psychol. Klin.* 2009: Vol. 9, nr 4, s. 270-277.
Punktacja MNiSW: 6.
4. **Tomasz Pawełczyk**, Elżbieta Trafalska, Agnieszka Pawełczyk and Magdalena Kotlicka-Antczak. Differences in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid consumption in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia, and in healthy controls. *Early Interv Psychiatry.* 2015 Aug 16. DOI: 10.1111/eip.12267.
Punktacja: IF 1,95, MNiSW 25
5. Aneta Balcerczyk, Agnieszka Gajewska, Ewa Macierzyńska-Piotrowska, **Tomasz Pawełczyk**, Grzegorz Bartosz, Janusz Szemraj. Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules.* 2014: T. 19, nr 9, s. 14794-14808
Punktacja: IF 2,416; MNiSW 30
6. **Tomasz Pawełczyk**, Bożena Szymańska Marta Grancow-Grabka, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Pawełczyk. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Jun 22;11:1493-503. DOI: 10.2147/NDT.S82468
Punktacja: IF 1,741; MNiSW 25
7. **Tomasz Pawełczyk**, Marta Grancow, Magdalena Kotlicka-Antczak, Elżbieta Trafalska, Piotr Gębski, Janusz Szemraj, Natalia Żurner, Agnieszka Pawełczyk. Omega-3 fatty acids in first-episode schizophrenia - a randomized controlled study of efficacy and relapse prevention (OFFER): rationale, design, and methods. *BMC Psychiatry.* 2015: Vol. 15, art. nr 97, 13 s. DOI: 10.1186/s12888-015-0473-2
Punktacja IF 2,21; MNiSW 30
8. **Tomasz Pawełczyk**, Marta Grancow-Grabka, Magdalena Kotlicka-Antczak, Elżbieta Trafalska, Agnieszka Pawełczyk. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research.* DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.013
Punktacja IF 3,957; MNiSW 40

Łączna punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor prac umieszczonych w dysertacji:

5 publikacji oryginalnych o wartości 150 punktów MNiSW oraz współczynnika IF = 12,274

3 publikacje poglądowe o wartości 16 punktów MNiSW oraz współczynnika IF = 0

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

Wstęp:

Eksperti Światowej Organizacji Zdrowia oceniają, że schizofrenia jest jedną z dziesięciu najczęstszych przyczyn niesprawności wśród mieszkańców krajów rozwiniętych.

Szczegółowo oszacowane koszty związane z leczeniem tego schorzenia w Stanach Zjednoczonych ocenione w 2012 roku na ponad 75 miliardów dolarów odzwierciedlają znaczne następstwa ekonomiczne tej choroby dla gospodarki, nie wspominając o skutkach społecznych czy niemożliwym do oceny cierpieniu pacjentów i ich rodzin. Wskaźniki śmiertelności wśród pacjentów chorych na schizofrenię są ponad dwukrotnie wyższe niż w populacji generalnej a spodziewana długość życia krótsza o 12-20 lat będąc często następstwem doświadczanego przez pacjentów zaniedbania, biedy oraz dokonanych samobójstw.

Obecnie, pomimo dostępności leków przeciwpsychotycznych z różnych grup, możliwości leczenia schizofrenii są jednak ograniczone. Badania epidemiologiczne wskazują, że około 20-30% pacjentów nie odpowiada adekwatnie na leczenie a podobny odsetek pacjentów doświadcza nawrotu choroby pomimo stosowania się do zaleceń lekarskich. Do czynników, które usposabiają do nawrotu choroby należy między innymi utrzymywanie się objawów resztkowych oraz brak remisji funkcjonalnej po leczeniu pierwszego epizodu. Kolejne nawroty charakteryzują się zwykle cięższym przebiegiem i większą opornością na stosowane leczenie. W przypadku znacznej części chorych rokowanie odległe pogarsza się wraz z każdym nawrotem choroby. Ograniczona skuteczność dostępnych obecnie leków przeciwpsychotycznych stosowanych w monoterapii sprawia, że klinicyści chcąc uzyskać remisję choroby, bądź istotną poprawę kliniczną coraz częściej korzystają z łączenia leków przeciwpsychotycznych z różnych grup. Polifarmakoterapia zaś wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym także poważnych, zagrażających życiu pacjentów. Dlatego od wielu lat badacze poszukują substancji, których zastosowanie jako jedynej terapii albo jako uzupełnienie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia schizofrenii, a w szczególności jej pierwszego epizodu, którego leczenie w znacznym stopniu determinuje rokowanie odległe. Do takich substancji należą wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT), które mają tę dodatkową zaletę, że charakteryzują się bardzo dobrą tolerancją i znaczną akceptacją wśród chorych a koszty ich zastosowania nie należą do wygórowanych.

WKT omega-3 (n-3) i omega-6 (n-6) należą do głównych składników błon komórkowych. Szczególnie wysoką zawartość tych substancji obserwuje się w błonach komórek nerwowych. Wchodząc w skład fosfolipidów błonowych WKT n-3 i n-6 modulują wiele mechanizmów biologicznych, wśród których do najważniejszych należą: zapewnienie właściwej płynności błon komórkowych, regulacja neurotransmisji dopaminergicznej, serotoninerdycznej, cholinergicznej i glutaminianergicznej, modulowanie odczynów zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, procesów apoptozy, starzenia się komórek, ekspresji genów, plastyczności neuronalnej oraz nerurogenezy. WKT n-3 i n-6 są także niezbędne do prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Substancje te nie mogą być efektywnie produkowane w organizmie człowieka i w związku z tym muszą być dostarczane wraz z dietą w postaci prekursorów. Długołańcuchowe WKT są źródłem aktywnych biologicznie substancji o silnych właściwościach modulujących procesy zapalne, takich jak prostaglandyny, leukotrieny, lipoksyny, protektyny, resolwiny, przy czym pochodne WKT n-6 wykazują działanie prozapalne, zaś pochodne WKT n-3 hamują i ograniczają odczyny zapalne. Z tego względu dla prawidłowego przebiegu wspomnianych wyżej procesów modulowanych przez WKT niezbędne jest zapewnienie właściwej ich zawartości w diecie oraz ich stosunku ilościowego (n-6/n-3). Wykazano też że, dieta mieszkańców większości krajów europejskich nie zapewnia wystarczającej ilości WKT oraz charakteryzuje się nadmiarem tłuszczów pochodzenia roślinnego zawierających znaczne ilości WKT n-6, co może prowadzić do zaburzenia prawidłowego stosunku n-6/n-3 i sprzyjać rozwojowi procesów zapalnych, które wraz z nadprodukcją wolnych rodników odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób psychicznych, w tym także schizofrenii. Powyższe dane płynące z dziedzin podstawowych zachęciły badaczy do wykonania w grupie chorych na schizofrenię badań suplementacyjnych otwartych oraz randomizowanych, kontrolowanych placebo (RCT). Pomimo pozytywnych wyników badań otwartych, przeprowadzone badania interwencyjne RCT z wykorzystaniem WKT przyniosły jednak niespójne wyniki, co uniemożliwiało szersze wykorzystanie WKT n-3 w terapii chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.

Dlatego celem wieloletniego i kilkietapowego projektu badawczego streszczonego w przedstawionym cyklu publikacji było przeanalizowanie dostępnego piśmiennictwa na temat roli WKT n-3 i n-6 w etiopatogenezie schizofrenii i podsumowanie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wraz z identyfikacją ich ograniczeń, co umożliwiło uzyskanie funduszy na przeprowadzenie kolejnego, odmiennie zaplanowanego eksperymentu klinicznego. Po wykonaniu tego wstępnego etapu projektu zakończonego

uzyskaniem grantu z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, kolejnym celem było przeprowadzenie wstępnych oznaczeń dietetycznych i biochemicznych pozwalających na szczegółowe zaplanowanie i przeprowadzenie długoterminowego randomizowanego i kontrolowanego placebo badania oceniającego skuteczność WKT omega-3 w terapii pierwszego epizodu schizofrenii i wykorzystującego interwencję złożoną z oleju rybiego bogatego w kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA). Uzyskanie pozytywnych wyników zaplanowanego badania wraz z ich replikacją mogłoby skutkować ważnymi implikacjami klinicznymi, tj. wykorzystaniem WKT n-3 w terapii chorych na schizofrenię, a także poprawą rokowania w tej chorobie oraz zmniejszeniem jej skutków zdrowotnych i kosztów społecznych.

Cele, metody i wyniki:

Opisywane osiągnięcie zostało przeprowadzone w trzech następujących po sobie i dopełniających się etapach, które scharakteryzowano poniżej.

Etap 1.

Ad 1. Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne. *Farmakoter. Psychiat. Neurol.* 2007: T. 23, z. 4, s. 195-205.

Celem opisywanej publikacji było zebranie i przeanalizowanie dostępnego piśmiennictwa na temat budowy i funkcji WKT omega-3 i omega-6 w organizmie człowieka. Przeanalizowano także dane płynące z badań epidemiologicznych, eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* wskazujące na istnienie związków pomiędzy zmianami zawartości oraz zaburzeniami metabolizmu WKT a procesami odgrywającymi istotne znaczenie w patogenezie schizofrenii. W publikacji opisano szczegółowo budowę fosfolipidów błonowych oraz WKT, ich metabolizm w organizmie człowieka wraz z charakterystyką szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za ich przemiany ustrojowe. Scharakteryzowano także aktywne biologicznie metabolity WKT wraz z podkreśleniem odmiennych i często przeciwstawnych ról biologicznych pochodnych kwasów n-3 i n-6. W kolejnej części artykułu opisano mechanizmy odpowiedzialne za transport WKT do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i mechanizmy enzymatyczne odpowiedzialne za wbudowywanie WKT n-3 i n-6 do fosfolipidów błonowych. Następnie opisano rolę biologiczną WKT w rozwoju mózgu oraz wielu procesach biologicznych kluczowych dla zachowania czynności OUN,

jak: (a) zapewnianie odpowiedniej struktury i płynności błon komórkowych niezbędnej dla prawidłowego funkcjonowania m.in. receptorów i transporterów błonowych oraz kanałów jonowych, (b) udział w powstawaniu eikozanoidów – substancji o wysokiej aktywności biologicznej a także (c) udział w transdukcji sygnału z receptorów metabotropowych błony komórkowej do wnętrza komórki – czyli jako tzw. drugich przekaźników. Wspomniano również o roli WKT i ich metabolitów w procesach migracji neuronów, redukcji połączeń dendrytycznych i plastyczności synaptycznej, które zgodnie z teorią neurorozwojową, przebiegają w sposób upośledzony w schizofrenii, co jest elementem w łańcuchu patogenetycznym powstawania tej choroby. W kolejnej części artykułu streszczono i scharakteryzowano dane pochodzące z badań epidemiologicznych, które wskazują na istnienie związków pomiędzy spożyciem WKT a ryzykiem rozwoju i nasileniem objawów schizofrenii: na co wskazywały m.in. ochronny efekt karmienia naturalnego oraz dane pochodzące z badań opartych na analizie związków spożycia pokarmów bogatych w WKT a ciężkością przebiegu schizofrenii. Podkreślono ograniczenia metodologiczne dostępnych badań epidemiologicznych, które nie pozwalają w sposób jednoznaczny wiązać spożycia WKT z ryzykiem rozwoju schizofrenii z uwagi na potencjalny wpływ czynników zakłócających. Kolejną część pracy stanowi omówienie wyników badań opisujących upośledzoną reaktywność chorych na schizofrenię w teście niacynowym, co wskazuje na (a) zaburzenia zawartości substancji będących pochodnymi WKT i – w sposób pośredni – (b) na istnienie zaburzeń metabolizmu WKT. Podkreślono i uwypuklono także wkład polskich badaczy w rozwój badań wykorzystujących test niacynowy w różnych grupach chorych. Następnie podsumowano badania autopsyjne chorych na schizofrenię wskazujące na występowanie u nich zaburzeń metabolizmu WKT oraz opisano wyniki badań oceniających zawartość WKT w krwinkach czerwonych u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Przytoczono też dane z badań wykorzystujących fosforową spektroskopię rezonansu magnetycznego wskazujące na występowanie u chorych na schizofrenię upośledzenia wbudowywania WKT w błony neuronalne oraz zwiększoną degradację WKT zawartych w fosfolipidach błonowych. Podkreślono w publikacji także opisywane w badaniach zaburzenia metabolizmu WKT także u nieleczonych chorych z pierwszym epizodem choroby. Przedstawiono również wyniki dotychczas wykonanych badań oceniających występowanie wśród chorych na schizofrenię zaburzeń aktywności fosfolipazy A2 (PLA2) – enzymu kluczowego dla metabolizmu fosfolipidów błonowych oraz uwalniania długołańcuchowych WKT n-3 i n-6 z połączeń z diacyloglicerolem. Podkreślono, że wiele danych eksperymentalnych wskazuje, że opisywane zwiększenie

aktywności PLA2 jest obserwowane zwłaszcza w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, co implikuje ewentualne zastosowanie interwencji suplementacyjnej właśnie w tej grupie chorych. Wspomniano również o związkach pomiędzy nasileniem stresu oksydacyjnego a zaburzeniami metabolizmu długołańcuchowych WKT. Na zakończenie artykułu przybliżono sformułowaną przez Davida Horrobina hipotezę błonową schizofrenii, zgodnie z którą zmiany składu błon komórkowych w zakresie zawartości WKT n-3 i n-6 prowadzą u osób podatnych do zmian aktywności szlaków biochemicznych i właściwości fizykochemicznych błon komórkowych, co może dalej prowadzić do zmian w zakresie neurotransmisji i w konsekwencji typowych dla schizofrenii objawów klinicznych. Zdaniem D. Horrobina hipoteza błonowa może stanowić podłoże biochemiczne procesów etiopatogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój schizofrenii zgodnie z teorią neurorozwojową tej choroby. Ostatnim elementem pracy było sformułowanie wniosków wskazujących na istnienie możliwych związków etiopatogenetycznych pomiędzy zaburzeniami metabolizmu WKT n-3 i n-6 i rozwojem schizofrenii. Podkreślenia wymaga fakt, iż publikacja jest bogato ilustrowana samodzielnie wykonanymi przez autora licznymi schematami, tabelami, rycinami, które podnoszą wartość dydaktyczną pracy i ułatwiają zapoznanie się z treściami prezentowanymi w artykule.

Ad 2. Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Uzupełnianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie może modyfikować przebieg schizofrenii: dane z badań epidemiologicznych i klinicznych otwartych. *Psychiat. Psychol. Klin.* 2009: Vol. 9, nr 4, s. 262-269.

Kolejna praca stanowi w znacznej części przegląd systematyczny badań epidemiologicznych oraz interwencyjnych otwartych wykorzystujących suplementację złożoną z WKT n-3 i n-6 w grupie chorych na schizofrenię. We wstępnych częściach artykułu scharakteryzowano bliżej argumenty pochodzące z badań epidemiologicznych wiążące niedobory egzogennych WKT n-3 i n-6 z procesami patogenetycznymi postulowanymi w hipotezie neurorozwojowej schizofrenii. Scharakteryzowano bliżej egzogenne i warunkowo egzogenne WKT opisując uwarunkowania nieefektywnego przekształcania kwasów linolowego i alfa-linolenowego w długołańcuchowe, warunkowo egzogenne WKT, takie jak kwas arachidonowy, eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy, których pochodne wykazują silne działanie biologiczne w organizmie człowieka. Następną część artykułu stanowi podsumowanie roli WKT n-3 w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego i możliwych implikacji niedoborów WKT na wczesnych etapach rozwoju mózgu. Szczególny nacisk położono na przedstawienie

roli kwasu dokozaheksaenowego w procesach rozwoju mózgu. Ponadto przedstawiono dane z obserwacyjnych badań epidemiologicznych dotyczących konsekwencji niedoborów WKT w diecie. Podkreślono występowanie ochronnego efektu karmienia naturalnego i suplementacji DHA w zakresie ryzyka zachorowania na schizofrenię, przy czym ten korzystny efekt badacze obserwowali w populacjach osób predysponowanych do zachorowania. W populacji generalnej nie zaobserwowano podobnej zależności. Te obserwacje wskazują na istotną ochronną rolę WKT w grupach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na schizofrenię. Przedstawiono także dane epidemiologiczne pochodzące z prowadzonego w ośmiu krajach badania IPSS (*International Pilot Study of Schizophrenia*), w którym obserwowano istotną ujemną korelację pomiędzy spożyciem tłuszczów bogatych w WKT a nasileniem objawów schizofrenii. Przedstawiono też w pracy wyniki innych badań żywieniowych, które replikowały i uszczegóławiały w dużej mierze obserwacje poczynione we wcześniejszych badaniach. W kolejnym podrozdziale pracy przedstawiono podłużne dane epidemiologiczne oceniające ryzyko rozwoju psychoz schizofrenicznych w grupach dzieci, których okres płodowy i wczesnodziecięcy przypadła na czas klęsk głodu mających miejsce w XX wieku w Holandii i Chinach. Na podstawie wieloletnich obserwacji podłużnych tych kohort wykazano, że częstość rozwoju schizofrenii była ponad dwukrotnie wyższa w grupach dotkniętych klęską głodu. Powyższe dane, po uwzględnieniu ograniczeń badań obserwacyjnych, wskazywały na możliwość istnienia związków pomiędzy częstością występowania schizofrenii a doświadczanym prenatalnie niedoborem substancji odżywczych, w tym m.in. WKT. Następnie omówiono wyniki dostępnych badań suplementacyjnych otwartych prowadzonych w grupie osób chorych na schizofrenię o przebiegu przewlekłym. Wyniki tych krótkoterminowych badań, przeprowadzonych na małych, bo liczących 17-33 osób grupach, sugerowały, że uzupełnianie WKT n-3 w diecie może wiązać się m.in. z redukcją nasilenia objawów choroby, poprawą parametrów stresu oksydacyjnego, czemu towarzyszyły zmiany jakościowe w zakresie zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w fosfolipidach błonowych. Jednak opisywane badania charakteryzowały się znaczną różnorodnością zarówno w zakresie zastosowanych interwencji terapeutycznych, jak również uzyskiwanych wyników klinicznych i biochemicznych. Fakt ten uniemożliwił aplikację kliniczną ich wyników. Na zakończenie artykułu sformułowano wnioski płynące z przygotowanego przeglądu uwypuklając istnienie w piśmiennictwie badań wskazujących na istnienie licznych związków epidemiologicznych pomiędzy występowaniem i nasileniem schizofrenii a spożyciem i metabolizmem WKT n-3, co znalazło częściowe potwierdzenie w badaniach interwencyjnych otwartych.

Ad 3. Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Potencjalna rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w terapii schizofrenii oraz profilaktyce wtórnej wśród osób zagrożonych rozwojem psychozy: dane z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oraz metaanaliz. *Psychiat. Psychol. Klin.* 2009; Vol. 9, nr 4, s. 270-277.

W kolejnej pracy zebrano i przeanalizowano wyniki badań interwencyjnych randomizowanych, kontrolowanych placebo wykorzystujących WKT n-3 w terapii chorych na schizofrenię. Szczegółowo przeanalizowano te badania pod kątem charakterystyki badanych populacji, rodzaju zastosowanych interwencji terapeutycznych oraz użytego placebo, czasu ich trwania, skuteczności oraz tolerancji. Oddzielnie opisano badania, w których WKT n-3 były stosowane (a) jako uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego, (b) w monoterapii chorych na schizofrenię oraz (c) w grupie osób zagrożonych rozwojem psychozy (*At Risk Mental State*). Na koniec podsumowano wyniki meta-analiz przygotowanych na podstawie dostępnych badań randomizowanych. Wyniki podsumowano w tabeli ułatwiającej porównanie szczegółów metodologicznych wykonanych badań. Przedstawione meta-analizy wskazywały, iż zastosowanie kwasów tłuszczowych n-3 pozostaje nadal w sferze eksperymentalnej i konieczne są dalsze, dobrze zaplanowane badania, z liczniejszymi grupami pacjentów aby ocenić użyteczność tych związków w postępowaniu z chorymi na schizofrenię. Omawiane podsumowanie przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych i kontrolowanych placebo wykazało, iż ich wyniki nie są jednorodne. Możliwą przyczyną odmiennych wyników badań mogły być różnice w ich metodologii dotyczące odmienności składu stosowanych preparatów, substancji użytych jako placebo, populacji włączonych do badań, długości stosowanych interwencji. Artykuł kończą wnioski płynące z przygotowanego przeglądu systematycznego wskazujące na potencjalną możliwość zastosowania WKT n-3 w terapii oraz profilaktyce wtórnej schizofrenii.

Podsumowanie etapu pierwszego

Niezbędna do przygotowania trzech powyższych artykułów analiza dostępnego piśmiennictwa miała kluczowe znaczenie dla realizacji planowanego badania składającego się na osiągnięcie naukowe. Zgromadzona wiedza na temat roli WKT w rozwoju i czynności ośrodkowego układu nerwowego, związków epidemiologicznych pomiędzy występowaniem niedoborów WKT w diecie i zaburzeniami metabolizmu WKT a wzrostem ryzyka schizofrenii i ciężkością jej przebiegu oraz analiza zalet i ograniczeń dotychczas przeprowadzonych interwencyjnych badań eksperymentalnych były podstawą dla

przygotowania zakrojonego na kilka lat projektu badania klinicznego. Został on zgłoszony w konkursie projektów badawczych organizowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Po szczegółowej analizie i uzyskaniu recenzji niezależnych recenzentów, projekt został przeznaczony do finansowania (numer rejestracyjny grantu N N402 243435).

Uzyskanie środków finansowych w postaci grantu z MNiSW stanowiło zwieńczenie etapu I opisywanego osiągnięcia naukowego. Wspomniane finansowanie pozwoliło na przeprowadzenie dalszych oznaczeń i analiz oraz organizację badania klinicznego, które opisano dalej w kolejnych etapach i publikacjach.

Etap 2.

Ad. 4. Tomasz Pawełczyk, Elżbieta Trafalska, Agnieszka Pawełczyk and Magdalena Kotlicka-Antczak. Differences in omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid consumption in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia, and in healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. 2015 Aug 16. doi: 10.1111/eip.12267.

W opisywanym badaniu dokonano oceny występowania różnic w deklarowanym spożyciu WKT n-3 i n-6 w grupach osób z wysokim ryzykiem rozwoju schizofrenii, pierwszym epizodem tej choroby i w grupie kontrolnej. Dane żywieniowe uzyskano od 100 uczestników drogą wywiadu żywieniowego wykonanego przez dietetyka z wykorzystaniem uznanego kwestionariusza żywieniowego. Po wykonaniu niezbędnych wyliczeń zawartości WKT w diecie osób badanych, obliczono proporcje spożycia WKT n-3 i n-6. Następnie porównano deklarowane spożycie długołańcuchowych WKT oraz obliczonych wskaźników w grupach osób badanych. W badaniu wykazano po raz pierwszy występowanie istotnych różnic w deklarowanym spożyciu WKT n-3 i n-6 w grupach osób z pierwszym epizodem schizofrenii, wysokim ryzykiem rozwoju psychozy oraz osób z grupy kontrolnej. Deklarowane spożycie WKT i WKT n-3 w grupie osób z pierwszym epizodem schizofrenii okazało się być istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: $p < 0,001$ i $p < 0,05$). Osoby z grupy kontrolnej deklarowały istotnie niższe spożycie kwasu alfa-linolenowego niż osoby z pierwszym epizodem schizofrenii ($p < 0,05$). Badane grupy nie różniły się w zakresie spożycia długołańcuchowych WKT: kwasu dokozaheksaenowego i eikozapentaenowego. Wyraźnie większe różnice pomiędzy badanymi grupami obserwowano w zakresie deklarowanego spożycia WKT n-6 ($p < 0,0001$). Istotnie wyższe spożycie WKT n-6 deklarowały osoby z pierwszym epizodem schizofrenii i ryzykownym stanem psychicznym w porównaniu z grupą kontrolną. Co więcej, wspomniane grupy deklarowały istotnie wyższe spożycie kluczowych WKT n-6, tj. linolowego, dihomo- γ -linolenowego i arachidonowego w porównaniu z grupą

kontrolną. Opisywane różnice w deklarowanym spożyciu WKT n-3 i n-6 znalazły również odzwierciedlenie w wyliczanych wskaźnikach spożycia WKT: osoby z pierwszym epizodem schizofrenii charakteryzowały się istotnie wyższym współczynnikiem spożycia n-6/n-3 niż osoby z grupy kontrolnej. Przeprowadzono wnikliwą i szczegółową dyskusję uzyskanych wyników, postulując możliwe mechanizmy patogenetyczne wiążące obserwowane różnice w spożyciu WKT z zaburzeniami mechanizmów biologicznych związanych z rozwojem schizofrenii, jak: zaburzenia immunologiczne, odczyny zapalne, zmieniona ekspresja genów, produkcja wolnych rodników i obrona antyoksydacyjna. Opisano również szczegółowo możliwe ograniczenia badania. Pomimo swego przekrojowego charakteru, wyniki badania pozwalają na postulowanie istnienia związków pomiędzy strukturą spożycia WKT n-3 i n-6 a rozwojem schizofrenii. Ponadto, opisywane badanie może mieć ważne implikacje dla klinicystów, ponieważ pośrednio wskazuje na możliwość ochronnego wpływu interwencji żywieniowej w grupie osób zagrożonych rozwojem psychozy i z pierwszym epizodem schizofrenii.

Ad. 5. Aneta Balcerczyk, Agnieszka Gajewska, Ewa Macierzyńska-Piotrowska, **Tomasz Pawelczyk**, Grzegorz Bartosz, Janusz Szemraj. Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules*. 2014: T. 19, nr 9, s. 14794-14808.

Kolejny artykuł stanowi opis wyników badania interwencyjnego otwartego, w którym oceniano zmiany różnorodnych parametrów biologicznych w trakcie dwunastotygodniowej interwencji żywieniowej złożonej m.in. z WKT n-3 oraz innych substancji wykazujących działanie antyoksydacyjne. Badanie przeprowadzono w grupie sześćdziesięciu sześciu zdrowych kobiet w wieku 35-55 lat. Interwencja żywieniowa zawierała m.in. 1350 mg/d WKT n-3, w tym 900 mg/d EPA+DHA. Przed rozpoczęciem badania (t_0) oraz po 12 tygodniach interwencji żywieniowej (t_1) oznaczono parametry biochemiczne, w tym (a) wybrane wskaźniki homeostazy oksydacyjno-redukcyjnej (dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationu, całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza, peroksydacja lipidów, 8-oksyl-2'-deoksyguanozyna), (b) wskaźniki procesów starzenia (ekspresja sirtuin 1 i 2), czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (BDNF), poziom telomerazy, długość telomerów w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej) oraz (c) poziom witaminy D. Badanie wykazało, iż zastosowana interwencja żywieniowa wiązała się z istotnymi korzystnymi zmianami w zakresie nasilenia stresu oksydacyjnego oraz wskaźników procesów starzenia. Wykazano m.in. istotny i wysoki, bo ponad

dwudziestopięcioprocentowy, wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza. Ponadto wykazano wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej erytrocytów ($p < 0,001$), istotną redukcję peroksydacji lipidów w erytrocytach ($p < 0,02$), którą oceniano za pomocą pomiaru zawartości malonyldialdehydu (MDA). Opisywana interwencja wiązała się również ze zmianami w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w zakresie zawartości telomerazy ($p < 0,001$) oraz ekspresji genów istotnych m.in. dla procesów starzenia, tj. kodujących sirtuiny 1 i 2 ($p < 0,001$). Sirtuiny (białka Sir, *Silent information regulator*) należą do enzymów katalizujących reakcję odszczepienia reszty kwasu octowego od białkowych substratów. Biorą one udział m.in. w regulacji procesów zapalnych, starzenia się komórek, czynności komórek śródbłonna, procesów apoptozy i rytmów biologicznych poprzez deacetylację czynników transkrypcyjnych oraz białek histonowych jądra komórkowego. W opisywanym badaniu wykazano istotny, około dwudziestopięcioprocentowy wzrost ekspresji obu sirtuin w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej po dwunastotygodniowej interwencji żywieniowej. Wykazano również istotny wzrost poziomu BDNF w osoczu ($p < 0,001$), zawartości telomerazy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej ($p < 0,001$) oraz poziomu witaminy D w osoczu ($p < 0,001$). W trakcie trwania badania nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie długości telomerów, zawartości substancji tiobarbiturozależnych w osoczu, aktywności peroksydazy glutationowej erytrocytów oraz stężenia 8-oksy-2'-deoksyguanozyny – markera uszkodzenia DNA w następstwie działania stresu oksydacyjnego. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały, że interwencja żywieniowa złożona m.in. z WKT n-3 u zdrowych kobiet w średnim wieku wiąże się z korzystnymi zmianami części parametrów równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, wskaźników starzenia się komórek oraz zawartości witaminy D, a więc parametrów biologicznych, których zaburzenia są postulowane również w etiopatogenezie schizofrenii.

Ad. 6. Tomasz Pawełczyk, Bożena Szymańska Marta Grancow-Grabka, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Pawełczyk. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Jun 22;11:1493-503.

Kolejny artykuł stanowi opis przekrojowego badania klinicznego przeprowadzonego w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Celem tej pracy była ocena długości telomerów w grupie chorych z przewlekłym przebiegiem choroby i pacjentów chorujących na schizofrenię krócej niż dwa lata od pierwszego pojawienia się objawów pozytywnych, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez R. Khana i wykorzystanymi w

wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu EUFEST. Drugim celem badania była ocena ewentualnych związków pomiędzy nasileniem objawów i ciężkością przebiegu schizofrenii a długością telomerów. Do badania włączono 86. pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii postawionym zgodnie z obowiązującą w Polsce klasyfikacją ICD-10 (wykorzystano kryteria badawcze dla rozdziału piątego ICD-10) hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby. Długość telomerów w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oceniono za pomocą metody qPCR. Analizy jednowymiarowe wykazały istotny związek pomiędzy długością telomerów a wiekiem badanych. W analizach jednowymiarowych nie wykazano istotnych związków pomiędzy płcią badanych ani statusem palenia tytoniu. Ponadto obserwowano istotny związek pomiędzy długością telomerów a zmiennymi charakteryzującymi nasilenie objawów chorobowych (podskala objawów negatywnych i całkowity wynik w skali PANSS) i ciężkość przebiegu choroby (liczba hospitalizacji oraz liczba epizodów psychotycznych). Następnie w analizach wykorzystano techniki wielowymiarowe umożliwiające statystyczne kontrolowanie potencjalnych zmiennych zakłócających. Korzystając z analizy kowariancji (ANCOVA) porównano długość telomerów w grupach wyróżnionych ze względu na czas trwania choroby, przy czym analizy kontrolowano ze względu na zmienne demograficzne (wiek, płeć). Analiza kowariancji kontrolująca wpływ wieku i płci wykazała istotne różnice w zakresie długości telomerów pomiędzy grupami wyróżnionymi ze względu na czas trwania choroby, przy czym pacjenci z przewlekłym przebiegiem charakteryzowali się istotnie krótszą względną długością telomerów w porównaniu z grupą pacjentów z dwuletnim i krótszym wywiadem objawów pozytywnych ($F[1,82] = 47,08, p < 0,001$). W kolejnym etapie analizy wykorzystano metodę krokowej regresji wielowymiarowej. Metoda ta pozwala na kontrolowanie w analizach wielu zmiennych i znalezienie modelu liniowego wyjaśniającego związku pomiędzy długością telomerów a zmiennymi demograficznymi i charakteryzującymi przebieg i nasilenie objawów choroby. Wielowymiarowa regresja liniowa postępująca i wsteczna prowadziły do uzyskania modelu zawierającego taką samą kombinację zmiennych pozwalającą na istotną statystycznie predykcję długości telomerów ($F(4,85) = 23,263, p < 0,0001$). Trzy zmienne okazały się być istotnie związane z długością telomerów: przewlekłość przebiegu choroby, połączona liczba epizodów psychotycznych i hospitalizacji oraz płeć żeńska. Co więcej, wymienione zmienne, wraz z wiekiem włączonym do modelu, wyjaśniały ponad 50% zmienności w zakresie długości telomerów. W obszernej dyskusji uzyskanych wyników porównano obserwacje uzyskane w przedstawianym badaniu z dostępnym piśmiennictwem oraz zaproponowano możliwe wyjaśnienie uzyskanych wyników. Przedstawiono dane sugerujące, że skrócenie telomerów obserwowane w

schizofrenii może mieć związek ze stresem oksydacyjnym, procesami zapalnymi oraz spożyciem i metabolizmem WKT n-3, które łącznie mogą mieć znaczenie w patogenezie schizofrenii a także chorób częściej występujących u chorych na schizofrenię, jak miażdżyca, cukrzyca i ich powikłania, pod postacią incydentów sercowo-naczyniowych, które mają istotne znaczenie dla obserwowanego w schizofrenii skrócenia dalszej przewidywanej długości życia o około 15-20 lat. Przedstawiono również i poddano dyskusji ograniczenia badania, których uwzględnienie i świadomość są niezbędne przed wyciąganiem wniosków. Na zakończenie podsumowano wyniki, wskazując, że ciężkość przebiegu choroby może być związana ze skracaniem telomerów, co może stymulować procesy degeneracyjne pod postacią przedwczesnego starzenia się komórek i apoptozy prowadzące do rozwoju chorób związanych z wiekiem i ich poważnych, zagrażających życiu powikłań, co może być odpowiedzialne za skrócenie przewidywanej długości życia chorych na schizofrenię. Podkreślenia wymaga fakt, że było to pierwsze badanie porównujące długość telomerów u chorych w grupach wyróżnionych ze względu na przewlekłość choroby oraz oceniające związek pomiędzy jej ciężkością a długością telomerów.

Podsumowanie etapu drugiego

Drugi etap realizacji opisywanego osiągnięcia naukowego służył potwierdzeniu występowania w populacji polskiej związków epidemiologicznych pomiędzy spożyciem WKT a ryzykiem rozwoju schizofrenii oraz procesami biologicznymi, których przebieg ulega zaburzeniu u chorych na schizofrenię. Uzyskane w drugim etapie wyniki posłużyły do przygotowania i opublikowania szczegółowego planu badania, co zostało zrealizowane w trzecim etapie. Publikacja planu badawczego była, zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami w sprawie publikacji badań klinicznych (CONSORT statement), warunkiem niezbędnym do przeprowadzenia metodologicznie poprawnego badania randomizowanego, kontrolowanego placebo i opublikowania jego wyników w recenzowanym czasopiśmie psychiatrycznym o międzynarodowym zasięgu.

Etap 3.

Ad. 7. Tomasz Pawełczyk, Marta Grancow, Magdalena Kotlicka-Antczak, Elżbieta Trafalska, Piotr Gębski, Janusz Szemraj, Natalia Żurner, Agnieszka Pawełczyk. Omega-3 fatty acids in first-episode schizophrenia - a randomized controlled study of efficacy and relapse prevention (OFFER): rationale, design, and methods. *BMC Psychiatry*. 2015: Vol. 15, art. nr 97, 13 s.

Przedstawiana publikacja stanowi szczegółowy opis protokołu badania randomizowanego, kontrolowanego placebo oceniającego skuteczność WKT n-3 jako terapii uzupełniającej leczenie przeciwpsychotyczne u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii.

Przygotowanie protokołu badania było efektem zgromadzenia literatury i wnikliwej refleksji nad dotychczas przeprowadzonymi badaniami (opisanymi w etapie pierwszym) oraz wynikami własnych badań (opisanych w etapie drugim), które umożliwiły wybór drugorzędowych punktów końcowych badania i włączenie ich do protokołu badania klinicznego. W artykule, po krótkim przedstawieniu dotychczasowych badań i zagadnień kluczowych dla planu badawczego, dokonano kolejno: (a) uzasadnienia merytorycznego zaplanowanego badania z wyszczególnieniem elementów nowatorskich planu badawczego i powodów, dla których je wprowadzono, (b) przedstawienia głównych pytań badawczych, (c) charakterystyki metodologicznej planowanego badania z uwzględnieniem wyliczeń liczebności populacji badanej, sposobu randomizacji i zaślepienia badania, rodzaju stosowanych interwencji i powodów dla których podjęto decyzję o wyborze zarówno rodzaju i dawek dobowych WKT n-3 oraz placebo, długości planowanej interwencji wraz z uzasadnieniem takiej decyzji, metod oceny przestrzegania zalecanego dawkowania badanych substancji. W kolejnej części pracy scharakteryzowano kliniczne narzędzia diagnostyczne, pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe badania, wraz z uzasadnieniem ich wyboru, szczegółowo opisano planowaną procedurę statystycznej analizy danych oraz metody oceny tolerancji stosowanej interwencji. W tabeli przedstawiono szczegółowy harmonogram wizyt kontrolnych i procedur badawczych planowanych do wykonania. W końcowej części artykułu przedstawiono ograniczenia i zalety planowanego badania. Przy planowaniu badania zwrócono szczególną uwagę na zachowanie zgodności planu badawczego oraz sposobu jego opisu z wytycznymi w sprawie publikacji wyników badań randomizowanych i kontrolowanych (CONSORT statement). Wśród zalet planowanego badania wskazano zastosowanie procedury badawczej z wykorzystaniem randomizacji oraz placebo, co stanowi obecnie tzw. złoty standard dla oceny skuteczności interwencji terapeutycznych w medycynie. Ponadto, do zalet należy również wykorzystanie podłużnej oceny wybranych parametrów biochemicznych, neuropsychologicznych oraz strukturalnych, co pozwoli na obserwację postulowanych mediatorów oraz moderatorów spodziewanych zmian klinicznych. Kolejną zaletę badania stanowi wykorzystanie interwencji złożonej z EPA i DHA w stosunku 1,5:1 i dawce dotychczas nie stosowanej w badaniach interwencyjnych w populacji chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. Użycie planowanej interwencji jest uzasadnione wynikami badań podstawowych oraz przeprowadzonych w grupach osób z

ryzykiem rozwoju psychozy (*At Risk Mental State*). Ponadto zastosowanie okresu obserwacji po zakończeniu interwencji umożliwia ocenę jej odległych następstw w zakresie częstości nawrotów w porównywanych grupach.

Należy podkreślić, że długość zaplanowanej interwencji (6 miesięcy) czyni badanie pierwszym długoterminowym badaniem interwencyjnym z użyciem WKT n-3 w populacji chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.

Ad. 8. Tomasz Pawełczyk, Marta Grancow-Grabka, Magdalena Kotlicka-Antczak, Elżbieta Trafalska, Agnieszka Pawełczyk. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. DOI:

10.1016/j.jpsychires.2015.11.013

Artykuł przedstawia wyniki pierwszego długoterminowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego oceniającego skuteczność sześciomiesięcznej interwencji z użyciem WKT n-3 jako terapii uzupełniającej leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Opisywana publikacja zawiera opis wyników oceny pierwszorzędowego punktu końcowego badania, jakim była skuteczność oleju rybiego bogatego w WKT n-3 w redukcji nasilenia objawów schizofrenii mierzonego za pomocą skali PANSS. Ponadto przedstawiono wyniki oceny wtórnych klinicznych punktów końcowych badania. Niniejszy artykuł stanowi podstawę dla późniejszej publikacji prac oceniających pozostałe wtórne punkty końcowe badania. Do badania włączono 71 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z założonymi kryteriami włączania i wyłączenia. Interwencja aktywna składała się z oleju rybiego bogatego w WKT n-3, w tym 1,32 g/d EPA oraz 0,88 g/d DHA. W artykule przedstawiono w sposób szczegółowy zawartość różnych kwasów tłuszczowych w stosowanym preparacie. Jako placebo użyto oliwy z oliwek zawierającej istotne ilości jednonienasyconych oraz nieznaczne ilości nasyconych kwasów tłuszczowych. Pacjenci byli przydzielani do ramion badania w sposób losowy. Wykorzystano metodę stratyfikacji z randomizacją blokową celem uzyskania grup o wysokim stopniu jednorodności pod względem cech demograficznych, co stanowiło nowatorskie podejście umożliwiające lepsze oddzielenie w badaniu sygnału od szumu, a zatem sprzyjało minimalizacji błędów i uzyskaniu istotnych wyników. Zmiany nasilenia objawów klinicznych mierzono za pomocą skali PANSS. Oceniano także funkcjonowanie pacjentów za pomocą skali GAF. Nasilenie objawów depresyjnych mierzono za pomocą odpowiedniej dla badanej populacji skali CDSS. Oceniano też pacjentów za pomocą skali

ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Oceny kliniczne były dokonywane przez dwóch doświadczonych klinicystów przeszkolonych w zakresie stosowania tych skal. Zgodność ocen klinicznych dokonywanych przez niezależnych badaczy była sprawdzana przed rozpoczęciem badania oraz okresowo podczas jego trwania. Nasilenie objawów oraz funkcjonowanie pacjentów było badane zgodnie z harmonogramem wizyt kontrolnych. W analizie statystycznej wyników badania wykorzystano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (mixed models repeated measures, MMRM). Zastosowano inną metodę statystyczną niż wcześniej planowano w opublikowanym protokole badania, gdzie przewidywano wykorzystanie analizy kowariancji (ANCOVA). Przyczyną zmiany metody statystycznej było ukazanie się w sierpniu 2015 r. w renomowanym periodyku medycznym (*JAMA Psychiatry*) krytyki stosowania analizy kowariancji, jako potencjalnego źródła błędów systematycznych w randomizowanych badaniach klinicznych. MMRM, pomimo bardziej złożonej metodologii i obliczeń, stanowi obecnie tzw. złoty standard w analizie danych pochodzących z badań klinicznych RCT. Celem przedstawienia istotności klinicznej uzyskanych wyników obliczano również tzw. siłę efektu przedstawiając ją jako współczynnik d Cohena.

W wyniku przeprowadzonych analiz uzyskano wyniki mające istotne znaczenie kliniczne. W trakcie interwencji wykazano istotne różnice w zakresie zmiany nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali PANSS, przy czym istotnie wyższą redukcję objawów obserwowano w grupie otrzymującej WKT n-3 w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,016$; d Cohena = 0,29). Ponadto analiza wtórnych punktów końcowych badania wykazała istotne różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie (a) nasilenia psychopatologii ogólnej PANSS ($p = 0,009$; $d = 0,32$); (b) nasilenia objawów depresyjnych ($p = 0,006$; $d = 0,34$); (c) ogólnego poziomu funkcjonowania ($p = 0,01$; $d = 0,32$) oraz (d) skali ogólnego wrażenia klinicznego ($p = 0,046$; $d = 0,29$). We wszystkich powyższych przypadkach większą redukcję objawów i poprawę funkcjonowania obserwowano w grupie otrzymującej aktywną interwencję. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano także wyliczając odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 25% i 50% redukcję objawów. Wykorzystano przy tym nowatorskie podejście zaproponowane przez S. Leuchta, które bierze pod uwagę fakt, iż brak psychopatologii w skali PANSS oznacza uzyskanie 30 punktów. Stosując tą metodę wykazano, iż co najmniej 25% redukcję objawów obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej aktywną interwencję już w 6. tygodniu leczenia. Natomiast na zakończenie badania, tj. w 26. tygodniu terapii istotnie częściej obserwowano co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą skali PANSS. Liczba pacjentów, u

których należy zastosować interwencję aktywną oprócz leczenia przeciwpsychotycznego aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego chorego, wyniosła 4 (95% CI 2-14). Ten wynik (NNT = 4) należy do wskaźników wysokich, co wskazuje na istotne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników. Podkreślenia wymaga fakt, iż zastosowanie WKT n-3 oprócz leków przecipsychotycznych wiązało się nie tylko z redukcją nasilenia objawów, ale także prowadziło do istotnej poprawy w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów, w porównaniu do grupy otrzymującej leki przeciwpsychotyczne i placebo. W tym miejscu warto zaznaczyć, że remisja funkcjonalna w schizofrenii stanowi coraz częściej wymieniany cel leczenia tej przewlekłej choroby.

Ocena tolerancji stosowanej interwencji za pomocą skali nasilenia objawów niepożądanych (Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale) wykazała, że WKT n-3 były dobrze tolerowane przez pacjentów. Jedynie zaparcia były relacjonowane przez badanych otrzymujących skoncentrowany olej rybi istotnie rzadziej niż grupie otrzymującej placebo ($p = 0,021$). Ponadto niewielki odsetek pacjentów wcześniej kończących badanie i duża akceptacja badania przez chorych wskazywały na dobrą tolerancję stosowanej interwencji i akceptację badania.

Na zakończenie artykułu przeprowadzono dyskusję wyników, porównując je z przeprowadzonymi wcześniej badaniami i przedstawiając możliwe mechanizmy biologiczne mogące leżeć u podłoża uzyskanych obserwacji klinicznych.

Wymieniono także zalety oraz ograniczenia badania. Wśród zalet badania można wymienić m.in. (a) relatywnie dużą liczebność populacji badanej biorąc pod uwagę jednośrodkowy charakter badania, (b) wykorzystanie metodologii badania randomizowanego, kontrolowanego placebo, (c) zastosowanie metody stratyfikacji z randomizacją blokową, (d) analizę statystyczną za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (MMRM), (e) znaczną zgodność z wytycznymi CONSORT, (f) długość i skład stosowanej interwencji aktywnej, (g) zastosowanie oliwy z oliwek jako placebo, (h) ocenę tolerancji stosowanej interwencji, (i) szczegółowy opis ograniczeń badania, (j) wyliczenie wskaźników (d Cohena i NNT) ułatwiających podejmowanie decyzji klinicznych na podstawie wyników badania. Głównym ograniczeniem badania stanowił brak realnej możliwości wykonania oceny zawartości WKT w błonach komórkowych erytrocytów, pomimo zaplanowania takiej procedury na etapie przygotowania projektu badawczego. Uniemożliwiło to obiektywną weryfikację stosowania się badanych do zaleconego dawkowania i obserwację zmian zawartości WKT w błonach komórkowych pod wpływem stosowanej interwencji. Aby częściowo wypełnić ten

brak, zaplanowano i przeprowadzono ocenę stosowania się do zaleceń poprzez obliczanie wykorzystanych kapsułek przy każdej kolejnej wizycie kontrolnej.

Publikację wzbogaca materiał uzupełniający udostępniony na stronie internetowej wydawnictwa Elsevier. Opisano w nim szczegółowo znaczną zgodność artykułu z wytycznymi dobrej praktyki opisu badań klinicznych przygotowanej przez grupę roboczą znaną pod akronimem CONSORT.

Podsumowując warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w opisywanej pracy mogą mieć istotne zastosowanie kliniczne, ponieważ wskazują, iż WKT n-3 jako leczenie uzupełniające są skuteczne w terapii chorych z pierwszym epizodem schizofrenii oraz prowadzą do poprawy codziennego funkcjonowania pacjentów. Dlatego też WKT n-3 stosowane przez 6 miesięcy mogą stanowić w tej grupie wartościową ofertę uzupełniającą leczenie przeciwpsychotyczne. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję, relatywnie niskie koszty oraz znane korzyści metaboliczne WKT n-3, wyniki przeprowadzonego badania OFFER mogą zachęcać klinicystów do wykorzystania tych substancji w praktyce klinicznej u chorych na schizofrenię.

Podsumowanie:

Prezentowany cykl publikacji pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na istnienie licznych związków pomiędzy metabolizmem WKT n-3 i n-6 a procesami postulowanymi w etiopatogenezie schizofrenii.
2. Wyniki badań epidemiologicznych, suplementacyjnych otwartych i randomizowanych, kontrolowanych placebo wskazują na potencjalną możliwość zastosowania WKT n-3 w terapii i profilaktyce wtórnej schizofrenii, także u pacjentów na wczesnych etapach rozwoju tej choroby.
3. W populacji polskiej występują istotne różnice w deklarowanym spożyciu WKT n-3 i n-6 w grupach osób z pierwszym epizodem schizofrenii, wysokim ryzykiem rozwoju psychozy oraz osób z grupy kontrolnej.
 - a. Osoby z pierwszym epizodem schizofrenii deklarowały istotnie wyższe spożycie kwasu alfa-linolenowego niż osoby z grupy kontrolnej.
 - b. Istotnie wyższe spożycie WKT n-6 deklarowały osoby z pierwszym epizodem schizofrenii i ryzykownym stanem psychicznym w porównaniu z grupą kontrolną.

- c. Wspomniane grupy deklarowały także istotnie wyższe spożycie kluczowych WKT n-6, tj. linolowego, dihommo- γ -linolenowego i arachidonowego w porównaniu z grupą kontrolną.
 - d. Ponadto, osoby z pierwszym epizodem schizofrenii charakteryzowały się istotnie wyższym współczynnikiem spożycia WKT n-6/n-3 niż osoby z grupy kontrolnej.
4. Interwencja żywieniowa za pomocą substancji wykazujących działanie antyoksydacyjne, w tym zawierająca 900 mg/d EPA+DHA w grupie zdrowych kobiet w średnim wieku wiązała się z szeregiem korzystnych zmian w zakresie parametrów równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, wskaźników starzenia się komórek oraz zawartości witaminy D, a więc parametrów biologicznych, których zaburzenia są postulowane również w etiopatogenezie schizofrenii. W szczególności obserwowano następujące istotne statystycznie zmiany:
- a. Wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza
 - b. Wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej erytrocytów
 - c. Istotną redukcję peroksydacji lipidów w erytrocytach ocenianą za pomocą zawartości malonyldialdehydu (MDA)
 - d. Wzrost zawartości telomerazy w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej
 - e. Wzrost ekspresji sirtuiny 1 i 2 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej
 - f. Wzrost poziomu czynnika wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (BDNF) w osoczu oraz
 - g. Wzrost poziomu witaminy D w osoczu.

W trakcie trwania badania nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie długości telomerów, zawartości substancji tiobarbiturozależnych w osoczu, aktywności peroksydazy glutationowej erytrocytów oraz stężenia 8-oksy-2'-deoksyguanozyny – markera uszkodzenia DNA w następstwie działania stresu oksydacyjnego.

5. W grupie 86. chorych na schizofrenię wykazano istotny związek pomiędzy długością telomerów a nasileniem objawów choroby (wynik ogólny w skali PANSS) oraz nasileniem objawów negatywnych, ciężkością przebiegu choroby, tj. liczbą epizodów psychotycznych oraz liczbą hospitalizacji, a także wiekiem badanych. W grupie chorych na schizofrenię nie obserwowano istotnych związków pomiędzy stosowaną dawką leków przeciwpsychotycznych przedstawionych w postaci ekwiwalentu dawki chlorpromazyny, nasileniem objawów depresyjnych, funkcjonowaniem chorych oraz nasileniem objawów pozytywnych i psychopatologią ogólną w skali PANSS a długością telomerów.

6. Analiza kowariancji kontrolująca wpływ wieku i płci jako potencjalnych zmiennych zakłócających wykazała, że chorzy na schizofrenię z ponad dwuletnim przebiegiem choroby charakteryzują się istotnym skróceniem względnej długości telomerów w porównaniu z chorymi o krótszym niż dwa lata przebiegu choroby.
7. Wielowymiarowa analiza regresji postępująca i wsteczna wykazała, iż w grupie 86 chorych na schizofrenię trzy zmienne, spośród wymienionych wyżej w pkt. 5, mogą umożliwiać predykcję długości telomerów, tj.: dłuższy przebieg choroby, wyższa połączona liczba epizodów psychiatrycznych i hospitalizacji oraz płeć żeńska wiązały się ze skróceniem telomerów. Wymienione zmienne, wraz z wiekiem włączonym do modelu, wyjaśniały ponad 50% zmienności w zakresie długości telomerów.
8. Badanie randomizowane, kontrolowane placebo wykazało, że sześciomiesięczna suplementacja za pomocą zagęszczonego oleju rybiego bogatego w WKT n-3 stosowana jako uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii jest skuteczną i dobrze tolerowaną interwencją terapeutyczną. W szczególności wykazano, że w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii powyższa interwencja za pomocą WKT n-3:
 - a. Prowadzi do:
 - i. istotnego zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą całkowitej skali PANSS i jej podskali psychopatologii ogólnej.
 - ii. istotnej redukcji nasilenia objawów depresyjnych mierzonych za pomocą skali CDSS.
 - iii. istotnej poprawy funkcjonowania pacjentów mierzonej za pomocą skali GAF.
 - iv. istotnej redukcji nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali CGI.
 - b. Zwiększa szybkość uzyskania poprawy, tj. co najmniej 25% redukcji objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali PANSS.
 - c. Zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących znaczną, tj. co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych.
9. Obserwowane w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo istotne efekty WKT n-3 można uznać, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez J. Cohena, za: (a) małe w przypadku zmian w zakresie PANSS, CGI i GAF oraz (b) umiarkowane w przypadku CDSS oraz psychopatologii ogólnej PANSS.

10. Wskaźnik NNT (*numer needed to treat*), czyli liczba pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, których należy leczyć za pomocą interwencji złożonej z WKT n-3 przez 6 miesięcy aby uzyskać co najmniej 50% redukcję objawów u jednego pacjenta wynosi 4 (NNT = 4).
11. Sześciomiesięczna interwencja terapeutyczna złożona z WKT n-3 w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii charakteryzuje się dobrą tolerancją a jedynym objawem występującym rzadziej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były zaparcia.

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”:

5.1.1. Autorstwo i współautorstwo ponad 120 publikacji naukowych w recenzowanych czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz doniesień zjazdowych, polsko- i anglojęzycznych, w tym znajdujących się w bazie Journal of Citation Reports (JCR).

a. Szczegółowy spis publikacji wraz z oszacowaniem wkładu wnioskodawcy w ich powstanie oraz wykaz pozostałych osiągnięć umieszczono w załączniku nr 6.

5.1.2. Dodatkowo istotny wkład w rozwój dziedziny stanowią następujące publikacje nieujęte w dysertacji:

1. **Tomasz Pawełczyk**, Emilia Kołodziej-Kowalska, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Augmentation of Antipsychotics with Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients with Dominant Negative Symptoms: A Pilot Study of Effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014: Vol. 70, nr 3, s. 158-164. **Punktacja: IF 2,261; MNiSW 25**

Praca przedstawia wyniki oceny skuteczności terapii łączonej za pomocą elektrowstrząsów (EW) i leków przeciwpsychotycznych w grupie pacjentów ze schizofrenią lekooporną i dominacją objawów negatywnych w obrazie chorobowym. Badanie przeprowadzone na relatywnie niewielkiej grupie chorych (n=34) wykazało, że dołączenie EW do stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego prowadziło do istotnej redukcji nasilenia objawów klinicznych. U znacznego odsetka pacjentów (58,8%) obserwowano przynajmniej 25% redukcję nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali PANSS. Najwyższa

redukcja nasilenia objawów dotyczyła podskali psychopatologii ogólnej (średnia \pm SD: 11,35 \pm 7,43 pkt.) i objawów pozytywnych PANSS (6,79 \pm 5.23 pkt.). Najniższa, choć istotna statystycznie poprawa dotyczyła objawów negatywnych (5,03 \pm 4,36 pkt.). Obserwowano również istotną redukcję nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą skali CDSS (4,35 \pm 3,61). Pomimo przedstawionych ograniczeń, główną zaletą badania była dokonana po raz pierwszy ocena skuteczności leczenia łączonego za pomocą EW i leków przeciwpsychotycznych w populacji chorych na schizofrenię, którzy z racji oporności na leczenie i dominacji objawów negatywnych należą do najcięższej chorych pacjentów, u których rokowanie jest szczególnie niekorzystne. Badanie wykazało, że augmentacja za pomocą EW dotychczas stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego może stanowić wartościową opcję terapeutyczną, nawet w grupie chorych o niepomyślnym rokowaniu. Badanie ma istotne znaczenie kliniczne, bo daje nadzieję na uzyskanie poprawy także ciężko chorym pacjentom dzięki łączeniu EW i farmakoterapii.

2. Tomasz Pawełczyk, Emilia Kołodziej-Kowalska, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Research* 2014: Vol. 220, nr 1-2, s. 175-180. **Punktacja: IF: 2,467; MNiSW 30**

W pracy przedstawiono wyniki dotyczące czynników predykcyjnych skuteczności łącznej terapii za pomocą EW oraz leków przeciwpsychotycznych w grupie chorych ze schizofrenią oporną na leczenie z dominacją objawów negatywnych. Do analiz włączono zmienne demograficzne, charakteryzujące przebieg choroby oraz nasilenie objawów, które we wcześniejszych analizach wykonanych przez innych badaczy w populacji chorych ze schizofrenią lekooporną jednak bez dominacji objawów negatywnych okazywały się być związane z efektem terapeutycznym. Analizy wykonane w populacji chorych ze schizofrenią lekooporną i dominacją objawów negatywnych wykazały, że jedynym czynnikiem predykcyjnym istotnie związanym z odpowiedzią na stosowane leczenie był czas trwania obecnego epizodu. Pacjenci uzyskujący przynajmniej 25% redukcję nasilenia objawów wg skali PANSS charakteryzowali się istotnie krótszym czasem trwania obecnego epizodu (mediana 4 miesiące) w porównaniu do chorych, u których nie obserwowano odpowiedzi na leczenie (mediana 8 miesięcy). Wyniki przedstawionej pracy mogą mieć istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wskazują, że lepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się, jeśli augmentację za pomocą EW zastosuje się odpowiednio wcześniej. Wyniki badania zachęcać mogą

klinicystów do wczesnego korzystania z EW także u chorych z lekoopornością i obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, jak dominacja objawów negatywnych.

3. Magdalena Kotlicka-Antczak, **Tomasz Pawełczyk**, Jolanta Rabe-Jabłońska, Agnieszka Pawełczyk. PORT (Programme of Recognition and Therapy): the first Polish recognition and treatment programme for patients with an at-risk mental state. *Early Interv. Psychiatry* 2014, Apr 11, s. 1-4. **Punktacja: IF: 1,95; MNiSW 25**

W tej poglądowej publikacji opisano pierwszy w Polsce program opieki nad pacjentami z ryzykownym stanem psychicznym (*at risk mental state, ARMS*). Został on powołany do istnienia w 2009 staraniem autorów publikacji. Szczególnie cenny dla wnioskodawcy jest fakt, iż mógł brać udział w tworzeniu tego pierwszego w naszym kraju programu opieki nad osobami z podwyższonym ryzykiem rozwoju psychozy. Podobne programy rozwijają się na świecie od kilkunastu lat, co wiąże się ze zmianą paradygmatu dominującego w psychiatrii. Za sprawą pionierskich prac badaczy niemieckich i australijskich, do których później dołączyli także Amerykanie, coraz więcej danych wskazuje na możliwość wypracowania skutecznych metod profilaktycznych w zakresie schizofrenii a także innych zaburzeń psychotycznych i afektywnych. Nurt wczesnej interwencji rozwija się bardzo dynamicznie i w wielu krajach powstają ośrodki wczesnej interwencji oraz rośnie w postępie geometrycznym liczba publikacji opisujących skuteczność różnorodnych, złożonych interwencji stosowanych w profilaktyce zaburzeń i chorób psychicznych. W publikacji opisano szczegółowe cele programu, zasady identyfikacji osób z ryzykownym stanem psychicznym, kryteria włączania do programu, stosowane procedury diagnostyczne i opcje terapeutyczne, działalność badawczą, edukacyjną i popularyzatorską prowadzoną w ośrodku oraz zasady finansowania programu. PORT ma znaczenie dla klinicystów praktykujących w regionie, ponieważ umożliwia konsultacje i leczenie osób doświadczających przemijających lub atenuowanych objawów psychotycznych a także osób obciążonych wywiadem schizofrenii w rodzinie, u których doszło do istotnego pogorszenia funkcjonowania, którzy jednak w większości nie spełniają kryteriów diagnostycznych zaburzeń psychicznych wg. ICD-10, których stwierdzenie umożliwia uzyskanie pomocy w placówkach psychiatrycznych finansowanych ze środków publicznych.

5.1.3. Analiza bibliometryczna sporządzona w Bibliotece Głównej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Punktacja została wykonana na podstawie spisu publikacji przedstawionego przez osobę zainteresowaną, przy użyciu list Impact Factor i MNiSW za rok publikacji artykułu.

Punktacja łączna prac w czasopismach

- Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **789**, w tym **297** pkt przypada na prace oryginalne i kazuistyczne, w których **dr n. med. Tomasz Pawelczyk** występuje jako pierwszy autor
- impact factor prac wynosi w sumie **43,782** w tym **19,575** przypada na prace oryginalne, w których **dr n. med. Tomasz Pawelczyk** występuje jako pierwszy autor

Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor prac umieszczonych w dysertacji:

5 publikacji oryginalnych o wartości **150** punktów MNiSW oraz współczynnika IF = **12,274**

3 publikacje poglądowe o wartości **16** punktów MNiSW oraz współczynnika IF = **0**

Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor (z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji):

Prace oryginalne: MNiSW = **499** pkt oraz IF = **26,497**

Prace kazuistyczne: MNiSW = **74** pkt oraz IF = **5,011**

Prace poglądowe: MNiSW = **56** pkt oraz IF = **0**

Dodatkowo:

- autorstwo 1 monografii,
- 1 praca o charakterze edytorskim.
- Łącznie **90** cytowań, indeks Hirscha wynosi **4** (Źródło: ISI Web of Science Core Collection).
- Łącznie **145** cytowań, indeks Hirscha wynosi **6** (Źródło: Scopus).

5.1.4 Pozostałe osiągnięcia naukowe, dydaktyczne oraz w dziedzinie popularyzacji nauki przedstawiono w załączniku nr 6.

Tomasz Pawelczyk