

AUTOREFERAT

1. Imiona i nazwisko: Dominik Dragomir Strzelecki

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

- 2007 - specjalista psychiatra
- 2005 – doktor nauk medycznych, obrona pracy doktorskiej pt. „Wpływ glicyny na objawy pozytywne, negatywne i afektywne oraz funkcje poznawcze i ruchy gałek ocznych w schizofrenii”, realizowanej w ramach stacjonarnego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 1999 – lekarz, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Łodzi, dyplom lekarski z wyróżnieniem

2b. Praca kliniczna

- od 2012, nadal - **ordynator Oddziału Chorób Afektywnych**
- 2008-2012 - zastępca ordynatora tego Oddziału
- od 2001, nadal – zatrudnienie w Oddziale Chorób Afektywnych

2c. Praca naukowo-dydaktyczna

- Od 06.2014, nadal - **p. o. kierownika Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**
2009-2015 - **kierownik i główny wykonawca grantu** badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (następnie Narodowego Centrum Nauki) pt. „Wpływ sarkozyny na objawy pozytywne, negatywne, afektywne oraz funkcje poznawcze, parametry metabolizmu mózgu i stresu oksydacyjnego w schizofrenii”.
- 2011 - adiunkt Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
- 2006 - asystent Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
- 2000–2005 - Studium Doktoranckie Akademii Medycznej (w 2002 roku przemianowanie na Uniwersytet Medyczny) w Łodzi

- 1995-1999 - Studenckie Koło Naukowe, przewodniczący Koła

2d. Praca na rzecz Towarzystw, udział w gremiach krajowych

- 2015 – powołanie przez Dyrektora Centrum Egzaminów Medycznych na **Członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej** w dziedzinie Psychiatria
- Od 2014, nadal - **Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Psychiatrii dla Województwa Łódzkiego**
- Od 2014 członek Komisji Orzeczniczej Okręgowej Izby Lekarskiej w Łodzi
- 2010-2013 - **Sekretarz** Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) i reprezentant Oddziału w Zebraniach Walnych Delegatów
- Od 2010, nadal - członek Zarządu Łódzkiego Oddziału PTP
- Od 2000 - członek PTP

3. 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

„Wpływ sarkozyny - inhibitora transportera glicyny - na parametry spektroskopowe, metaboliczne i kliniczne u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego.”

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

Publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej:

1. **Dominik Strzelecki**, Michał Podgórski, Olga Kałużyńska, Ludomir Stefańczyk, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Gmitrowicz, Piotr Grzelak
Adding sarcosine to antipsychotic treatment in patients with stable schizophrenia changes neuronal and glial metabolites concentrations in left dorsolateral prefrontal cortex.
International Journal of Molecular Sciences 2015; 16: 24475-24489
[IF 2.862; MNiSW 30] Mój udział w pracy szacuję na 70%

2. **Dominik Strzelecki**, Michał Podgórski, Olga Kałużyńska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka, Ludomir Stefańczyk, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Gmitrowicz, Piotr Grzelak
Supplementation of antipsychotic treatment with the amino acid sarcosine influences proton magnetic resonance spectroscopy parameters in left frontal white matter in patients with schizophrenia.
Nutrients 2015; 7: 8767-8782
[IF 3.27; MNiSW 30] Mój udział w pracy szacuję na 70%

3. **Dominik Strzelecki**, Michał Podgórski, Olga Kałużyńska, Oliwia Gawlik-Kotelnicka, Ludomir Stefańczyk, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Gmitrowicz, Piotr Grzelak
Supplementation of antipsychotic treatment with sarcosine - GlyT1 inhibitor - causes changes of glutamatergic 1NMR spectroscopy parameters in the left hippocampus in patients with stable schizophrenia.
Neuroscience Letters 2015; 606: 7-12
[IF 2.03; MNiSW 20] Mój udział w pracy szacuję na 70%

4. **Dominik Strzelecki**, Olga Kałużyńska, Justyna Szyburska, Agata Wlazło, Adam Wysokiński.
No changes of cardiometabolic and body composition parameters after 6-month add-on treatment with sarcosine in patients with schizophrenia.
Psychiatry Research 2015; 230: in press.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.040>
[IF 2.467; MNiSW 30] Mój udział w pracy szacuję na 70%

5. **Dominik Strzelecki**, Justyna Szyburska, Jolanta Rabe-Jabłońska
Two grams of sarcosine – is it too much? A potential role of glutamate – serotonin interaction.
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014; 10: 263-266
[IF 1.741; MNiSW 25] Mój udział w pracy szacuję na 90%.

6. **Dominik Strzelecki**, Justyna Szyburska, Magdalena Kotlicka-Antczak, Olga Kałużyńska
Hypomania after augmenting venlafaxine and olanzapine with sarcosine in a patient with schizophrenia: a case study.
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2015; 11: 533-536
[IF 1.741; MNiSW 25] Mój udział w pracy szacuję na 90%.

Sumaryczny **Impact Factor** prac składających się na osiągnięcie naukowe:

14,111

Sumaryczna **punktacja MNiSW** prac składających się na osiągnięcie naukowe:

160

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Niniejsza praca habilitacyjna składa się z sześciu publikacji opracowanych na podstawie danych uzyskanych podczas realizacji randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania klinicznego (RCT), w którym oceniałem wpływ sarkozyny w grupie chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

Projekt objął pacjentów ze schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi (nasilenie każdego objawu z podskali objawów negatywnych oceniono na co najmniej 3 punkty w skali PANSS, the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) w stabilnym stanie psychicznym, którym do dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego została dołączona sarkozyna (2 gramy na dobę) lub placebo.

6-miesięczne badanie ukończyło 60 chorych, w grupie badanej 30 osób i 30 osób w grupie placebo.

Celem badania była ocena zmiany nasilenia objawów klinicznych, monitorowane były również parametry metaboliczne mózgu z użyciem spektroskopii rezonansu magnetycznego (temat 3 artykułów włączonych w skład rozprawy habilitacyjnej) oraz parametry kardiometaboliczne (1 praca).

W dwóch pozostałych pracach opisane zostały sytuacje wyraźnej zmiany w zakresie objawów afektywnych u pacjentów przyjmujących sarkozynę wraz z lekami o potencjale serotonergicznym. Wskazujemy w tych pracach na możli-

wość występowania interakcji lub działania synergistycznego, mogącego mieć istotne znaczenie kliniczne.

Projekt został zarejestrowany w bazie Clinicaltrials.gov pod numerem NCT01503359, jego realizacja była możliwa dzięki uzyskaniu grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a następnie Narodowego Centrum Nauki (nr N402268836).

Wstęp

Układ glutaminianergiczny – główny pobudzający układ ludzkiego mózgu – odgrywa istotną rolę w patogenezie schizofrenii a hipoteza glutaminianergiczna ma ugruntowaną pozycję uzupełniając koncepcję dopaminergiczną. Obecnie uważa się, że pierwotną przyczyną zaburzeń przekazywania (obok innych zmian, m.in. dotyczących cytoarchitektury, funkcji neuronów, ich połączeń, dysfunkcji receptorowych) jest nieprawidłowa funkcja receptora NMDA (N-metyl-D-asparagianu) umiejscowionego na hamujących interneuronach GABAergicznym. Interneurony te pracują w ścisłej zależności z pobudzającymi neuronami glutaminianergicznymi, ich wzajemna interakcja warunkuje prawidłowy balans między pobudzaniem i hamowaniem impulsów. Wg tej koncepcji w sytuacji niedostatecznego hamowania związanego z hipofunkcją receptora NMDA na interneuronach GABAergicznym dochodzi do przewagi pobudzania i wzrostu szumu informacyjnego klinicznie objawiającego się pojawieniem się objawów pozytywnych, negatywnych i kognitywnych schizofrenii.

Sarkozyna (N-metylglicyna) jest aminokwasem hamującym transporter glicynowy. Poprzez zwiększenie stężenia glicyny będącej koagonistą receptora NMDA modyfikuje przekazywanie zależne od kwasu glutaminowego.

Podstawy teoretyczne oraz wstępne wnioski uzyskane na podstawie kilku niewielkich i krótkookresowych badań wskazują na możliwą skuteczność sarkozyny (2 gramy na dobę, *per os*) w leczeniu objawów negatywnych i kognitywnych schizofrenii. Wspomniane objawy w największym stopniu determinują funkcjonowanie i ogólne rokowanie chorych, natomiast dotychczas stosowane leczenie modyfikuje nasilenie tej symptomatologii w najmniejszym, najczęściej niezadowalającym stopniu.

Zaplanowane i przeprowadzone przeze mnie 6-miesięczne badanie kliniczne jest badaniem najdłuższym (pozostałe to projekty 6-tygodniowe) i jednym z najliczniejszych. Jako jedyne nie ocenia działania sarkozyny jedynie w kontekście krótkookresowym.

Głównym celem badania oprócz oceny skuteczności (ocena z użyciem skali PANSS) była ocena wpływu tej substancji na parametry metaboliczne oceniane bezpośrednio w ważnych z perspektywy patofizjologii schizofrenii okolic mózgu (spektroskopia RM) oraz bezpieczeństwo metaboliczne sarkozyny.

Opisywany projekt jest pierwszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego sarkozyną, jednocześnie oceniającym zmiany metaboliczne w obrębie tkanki mózgowej ważnych z perspektywy schizofrenii okolic mózgu.

Część spektroskopowa

Spektroskopia protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego ($^1\text{H-NMR}$) jest a nieinwazyjnym badaniem obrazowym umożliwiającym ocenę stężeń metabolitów w mózgu. Może być również wykorzystana do oceny zmian wyindukowanych farmakologicznie. W naszym badaniu używaliśmy aparatu RM o polu 1.5 Tesli. Spektroskopię wykonano 2 razy – przed i bezpośrednio po okresie leczenia sarkozyną. Ocenialiśmy typowe parametry dla spektroskopii $^1\text{H-NMR}$: N-acetyloasparaginian (NAA), kompleks glutaminianu, glutaminy i GABA (Glx), mio-inozytol (mI), kreatynę (Cr), cholinę (Cho). NAA, Glx i mI były porównywane jako stosunek do Cr i Cho. Stan psychiczny wszystkich pacjentów był również oceniany dwukrotnie z użyciem skali PANSS. Dokonano porównania wyników między grupami oraz w obrębie grup w obu punktach czasowych. Badaniem $^1\text{H-NMR}$ objęliśmy 50 chorych (po 25 w obu grupach), z uwagi na charakter badania rezonansem magnetycznym nie wszyscy pacjenci włączeni do głównego projektu wyrazili zgodę na przeprowadzenie tej procedury, ponadto nie wszystkie widma (mimo powtórzeń) nadawały się do dalszej obróbki. Badanie spektroskopowe objęło 3 istotne i wzajemnie morfologicznie oraz funkcjonalnie powiązane okolice ośrodkowego układu nerwowego - lewą grzbietowo-boczną korę przedczołową (DLPFC), lewą czołową istotę białą (WM) i lewy hipokamp (wszyscy pacjenci byli praworęczni). Jak wiadomo zaburzenia

funkcji DLPFC i hipokampa mają podstawowe znaczenie dla procesów będących podłożem symptomatologii schizofrenii, natomiast istota biała płata czołowego zbudowana jest z włókien aferentnych i eferentnych łączących korę okolicy czołowej z innymi okolicami, m.in. hipokampem.

Mimo minimalnych różnic w obrębie grup opisywanych podczas badania ogólne konkluzje dotyczące stanu psychicznego aktualne są dla wszystkich 3 prac dotyczących spektroskopii. Wynika to z nieznaczących różnic dotyczących analizowanych widm w grupach (np. u pacjenta do analizy nadawały się tylko widma z 2 okolic).

Na początku badania nie było istotnych różnic między grupami w całkowitej punktacji PANSS (71.4 ± 14 vs. 73.3 ± 13 punktów odpowiednio dla grupy sarkozyny i placebo; $p=0.6736$). Pacjenci z grupy sarkozyny osiągnęli istotnie niższą punktację na końcu badania (57.7 ± 15 vs. 71.5 ± 13 punktów odpowiednio dla grupy sarkozyny i placebo; $p=0.00487$). Analogiczne zmiany odnotowaliśmy w zakresie objawów negatywnych. W pierwszym badaniu nie było istotnych różnic między grupami w punktacji podskali objawów negatywnych PANSS (25.4 ± 5.2 vs. 26.1 ± 5 punktów dla grupy sarkozyny i placebo, odpowiednio; $p=0.45085$). Punktacja podskali objawów negatywnych PANSS obniżyła się istotnie w obu grupach (z 25.4 ± 5.2 do 18.6 ± 6.1 w grupie sarkozyny, $p=0.0000$; natomiast z 26.1 ± 5 do 25.4 ± 4.7 w grupie placebo, $p=0.03031$), jednak poprawa była istotnie większa w grupie sarkozyny (18.6 ± 6.1 vs. 25.4 ± 4.7 ; $p=0.00001$). Pacjenci w grupie sarkozyny osiągnęli również istotnie większą poprawę w zakresie punktacji podskali ogólnej psychopatologii w porównaniu do grupy placebo. Nie było z kolei różnic w punktacjach podskal objawów pozytywnych między grupami i między obiema ocenami w obrębie grup. Wyniki wskazują na skuteczność sarkozyny jako metody augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego w stabilnej fazie schizofrenii.

Publikacja nr 1, dotycząca lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej

Poważne zaburzenia funkcji kory przedczołowej w schizofrenii są współodpowiedzialne za obecność objawów negatywnych i kognitywnych. Jako że neurony glutaminianergiczne stanowią większość neuronów kory, podawanie sarkozyny

modyfikującej ich działanie może mieć znaczenie dla funkcjonowania tej okolicy oraz może zmieniać obraz kliniczny chorych.

W tej pracy celem było dokonanie oceny wpływu 6-miesięcznego podawania sarkozyny na stężenia metabolitów (NAA, Glx, mI, Cr i Cho) w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (DLPFC) u pacjentów w stabilnej fazie schizofrenii. NAA nie jest obecny w komórkach glejowych, jego stężenie ściśle koreluje z metabolizmem glukozy, dlatego jest uznawany za najlepszy marker aktywności i żywotności neuronów. Mio-inozytol jest markerem funkcji komórek glejowych. Wyniki pierwszej spektroskopii (przed rozpoczęciem podawania sarkozyny lub placebo) nie różniły się pomiędzy grupami. Po 6 miesiącach NAA/Cho, mI/Cr i mI/Cho były istotnie wyższe w grupie sarkozyny w porównaniu do placebo. Wartości współczynników NAA/Cr, NAA/Cho, mI/Cr oraz mI/Cho wzrosły istotnie w porównaniu do wartości początkowych w tej grupie. W grupie placebo w porównaniu do wartości początkowych wzrosła wartość NAA/Cr. Wykazaliśmy ponadto negatywną korelację między różnicą w punktacji podskali objawów negatywnych PANSS i współczynnikami NAA/Cho and mI/Cho w grupie sarkozyny, co wskazuje na związek między stężeniami NAA i mI a stopniem poprawy w zakresie objawów negatywnych wskutek zastosowania aminokwasu. We wnioskach wskazujemy, że 6-miesięczna augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego sarkozyną podnosi stężenia substancji markerowych neuronów (NAA) i gleju (mI), przy jednoczesnej poprawie objawowej. Jest to pierwsza praca w piśmiennictwie światowym oceniająca wpływ modulacji receptora NMDA na objawy i parametry spektroskopowe (jako pochodnej funkcji neuronów i gleju), przy jednoczesnym wykazaniu korzystnych zmian w wyniku takich oddziaływań.

Publikacja nr 2, dotycząca lewej czołowej istoty białej

Istota biała (WM) płata czołowego jest częściowo złożona z aksonów glutaminianergicznych neuronów piramidalnych oraz komórek glejowych, których funkcja jest modulowana m.in. przez znajdujące się na nich receptory glutaminianergiczne.

Parametry spektroskopowe podczas pierwszego badania (przed rozpoczęciem podawania sarkozyny lub placebo) nie różniły się pomiędzy grupami. Po 6

miesiącach współczynniki Glx/Cr oraz Glx/Cho były istotnie obniżone w WM w grupie sarkozyny w porównaniu do grupy placebo. Ponadto w grupie sarkozyny końcowy współczynnik NAA/Cr zwiększył się istotnie, natomiast wartość stosunku Glx/Cr istotnie obniżyła się w porównaniu do wartości początkowych. Wnioskujemy, że augmentacja sarkozyny u chorych z rozpoznaniem schizofrenii może zmniejszyć niekorzystną nadmierną stymulację zależną od glutaminianu i szum informacyjny, jak również jednocześnie poprawić parametry neuronalne (NAA/Cr) w okolicy lewej czołowej WM.

Wyniki naszego badania wskazują, że występujące w schizofrenii „przestymulowanie” glutaminianergiczne może być odwracalne dzięki zastosowaniu sarkozyny, jednocześnie wspierając założenia hipotezy glutaminianowej schizofrenii. Wykazaliśmy wystąpienie korzystnych zmian metabolicznych w obrębie czołowej istoty białej w grupie sarkozyny przy jednoczesnej poprawie objawowej u tych pacjentów.

Niniejsza praca jest pierwszym opisem zmian metabolicznych w obrębie czołowej WM w schizofrenii pod wpływem substancji modulującej działanie układu glutaminianergicznego.

Publikacja nr 3, dotycząca lewego hipokampa

Hipokamp jest częścią układu limbicznego położona w obrębie płata skroniowego. Odgrywa on kluczową rolę w konsolidacji śladu pamięciowego z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej oraz w mechanizmach pamięci i orientacji przestrzennej.

Jedną ze składowych procesów psychotycznego jest zaburzone przekąźnictwo glutaminianergiczne w obrębie zakrętu zębatego hipokampa (bogatego w komórki i receptory glutaminianowe), w efekcie prowadzące do nadmiernej transmisji zależnej od glutaminianu w polach CA1, CA3 i *subiculum* hipokampa. Uważa się, że zmiany funkcjonalne w neuronach obszaru CA3 mogą prowadzić do wzmożonego pobudzenia neuronów, nieprawidłowych zmian plastycznych, m.in. zaburzeń procesu długotrwałego wzmocnienia, kluczowego dla procesów mnesticznych.

Hipoteza hipofunkcji receptora NMDA zakłada, że zaburzone procesy hamowania wynikające z niedostatecznej aktywności receptora NMDA na interneuronach

GABAergicznym prowadzą do nadmiernej stymulacji glutaminianergicznej i pojawienia się zaburzeń uwagi i innych objawów kognitywnych. Niewystarczająca kontrola pobudzenia zależna od układu glutaminianergicznego może być również odpowiedzialna za pojawienie się omamów, urojeń i formalnych zaburzeń myślenia charakteryzujących ostry stan psychiatryczny.

Wyniki pierwszej spektroskopii (przed podawaniem sarkozyny lub placebo) nie różniły się pomiędzy grupami.

Po 6 miesiącach okresie w grupie sarkozyny istotnie obniżyły się wartości współczynników Glx/Cr oraz Glx/Cho w lewym hipokampie, natomiast pozostałe badane parametry pozostawały stabilne w czasie badania, jak również nie różniły się znacząco pomiędzy grupami.

Wyniki potwierdzają zaangażowanie układu kwasu glutaminianowego w patogenezę schizofrenii i ukazują korzystny wpływ hamowania transportera glicynowego na metabolizm wewnątrz hipokampa i objawy przy obserwowanej jednocześnie poprawie objawowej.

Jest to wg naszej wiedzy pierwsze badanie, którego wyniki wskazują na możliwość farmakologicznego (w tym przypadku z użyciem sarkozyny) obniżenia patologicznie zwiększonego przekąźnictwa glutaminianergicznego w obrębie kompleksu hipokampa w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.

Część dotycząca bezpieczeństwa kardiometabolicznego

Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego jest wyższe u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w porównaniu do populacji ogólnej i m.in. dlatego śmiertelność wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi związana ze zwiększonym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowym (np. zawału serca, nagłej śmierci sercowej lub udaru) jest podwyższona. Wzrost śmiertelności w tej populacji może być częściowo tłumaczony metabolicznymi skutkami stosowanych leków. Dlatego tak ważne jest opracowanie nowych metod terapeutycznych o bezpiecznym profilu metabolicznym.

Nasz projekt jest pierwszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym oceniane jest bezpieczeństwo metaboliczne sarkozyny u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Nie było dotychczas pracy tak kompleksowo oceniającej wpływ sarkozyny na parametry kardiometaboliczne. Przedstawione

wyniki wskazują, że leczenie tym aminokwasem jest skuteczne i bezpieczne pod względem kardiologicznym i metabolicznym.

W mojej ocenie może przyczynić się to do istotnego zwiększenia zainteresowania terapią sarkozyną, czy innymi substancjami o podobnych właściwościach.

Publikacja nr 4, dotycząca parametrów kardiometabolicznych

Celem tej pracy była ocena zmian parametrów metabolicznych (ciśnienia tętniczego krwi, stężenia glukozy, szczegółowego profilu lipidowego, parametrów antropometrycznych i składu ciała) w podczas 6-miesięcznego stosowania 2 gramów sarkozyny (30 pacjentów) lub placebo (29 pacjentów) w porównywalnych grupach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii przyjmujących stabilne dawki leków przeciwpsychotycznych.

Na podstawie uzyskanych danych wnioskujemy, że sarkozyna nie miała istotnego wpływu na żaden z ocenianych przez nas parametrów kardiometabolicznych: wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, lipidogram (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, triglicerydów) oraz stężenie glukozy na czczo.

Dodatkowo augmentacja z użyciem sarkozyny nie wpływała na parametry składu ciała: masę ciała, wartość wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index) i wskaźnika tkanki tłuszczowej (FMI, fat mass index), stosunek obwodu talii do obwodu bioder (WHR, waist-to-hip ratio), obwód brzucha, obwód talii, obwód bioder, obwód uda, całkowitą zawartość tłuszczu w organizmie oraz masę ciała bez tkanki tłuszczowej.

Nie było istotnych różnic w zakresie wartości początkowej punktacji w skali PANSS: 68.9 ± 13.6 (63.8–74.0) vs. 72.6 ± 12.5 (67.8–77.4), jak również w podskali objawów pozytywnych: 10.1 ± 2.8 (9.1–11.2) vs. 10.3 ± 3.3 (9.1–11.5), objawów negatywnych: 25.2 ± 5.2 (23.3–27.2) vs. 26.2 ± 4.9 (24.3–28.1) oraz podskali ogólnej psychopatologii: 33.6 ± 8.0 (30.6–36.6) vs. 36.2 ± 7.4 (33.3–38.9) odpowiednio między grupą sarkozyny i placebo.

W grupie sarkozyny obserwowaliśmy istotnie większą poprawę w zakresie objawów ocenianych PANSS na końcu badania w porównaniu do grupy placebo (redukcja całkowitej punktacji skali o 13.0 ± 8.6 vs. 2.1 ± 8.8 , $p < 0.001$; redukcja w punktacji podskali objawów negatywnych o 6.6 ± 3.6 vs. 0.8 ± 1.9 , $p < 0.001$;

redukcja w punktacji podskali ogólnej psychopatologii o 5.7 ± 5.7 vs. 1.3 ± 5.6 , $p=0.004$).

W celu wyjaśnienia należy dodać, że w powyższych artykułach opisywane są grupy badane nieco mniejsze od tej opisanej we wstępie (60 chorych). Mniejsza liczebność grup (50 osób w badaniach dotyczących spektroskopii i 59 w badaniu parametrów kardiometabolicznych) wyniknęła z typowych sytuacji, na które napotykają badacze: nie wszyscy pacjenci, jak wspomniano, zgodzili się na wykonanie obu, bądź jednego badania NMR, w kilku przypadkach mimo starań uzyskane widma nie nadawały się do oceny mimo wdrożenia procedury powtórnego badania spektroskopowego. W badaniu dotyczącym badania bezpieczeństwa kardiometabolicznego jeden chory z grupy placebo nie miał wykonanych wszystkich badań z zaplanowanego panelu.

Część dotycząca istotnej klinicznie interakcji układów glutaminianergicznego i serotoninowego

Układ glutaminianergiczny będąc głównym pobudzającym układem ludzkiego mózgu pozostaje w dynamicznej interakcji z innymi układami, w tym układami szczególnie ważnymi z punktu widzenia patofizjologii schizofrenii – dopaminergicznym i serotonergicznym.

Zaburzenia równowagi między układem glutaminianergicznym i ściśle z nim związanym hamującym układem GABAergicznym wg najnowszych koncepcji mają stanowić jedną z podstawowych biologicznych przyczyn pojawienia się objawów schizofrenii. Wskutek tych dysfunkcji dochodzić ma również do nieprawidłowego kontrolowania neuronów dopaminowych i serotoninowych, prowadząc do wystąpienia objawów pozytywnych, negatywnych, kognitywnych i afektywnych. Podczas prowadzenia projektu odnotowaliśmy 2 poważne epizody afektywne, z których jeden spełniał kryteria hipomanii. Jako że oboje chorzy przyjmowali oprócz sarkozyny i leku przeciwpsychotycznego również lek przeciwdepresyjny, a objawy pojawiły się z pewnym opóźnieniem po włączeniu sarkozyny, wraz z zespołem doszliśmy do wniosku, że inhibitor transportera glicynowego może wchodzić w synergistyczną interakcję z lekami o potencjale serotonergicznym i/lub sam może posiadać potencjał przeciwdepresyjny.

Publikacja nr 5, opisująca potencjalnie ważną klinicznie interakcję sarkozyny z lekami serotoninowymi

W tym artykule opisujemy przypadek 23-letniego mężczyzny z rozpoznaniem schizofrenii przyjmującego kwetiapinę i citalopram, który zaakceptował dołączenie do tego zestawu sarkozynę. 2 tygodnie po rozpoczęciu przyjmowania 2 gramów sarkozyny na dobę aktywność i nastrój pacjenta poprawiły się, w kolejnych 2 tygodniach natomiast pacjent zaczął skarżyć się na nieco wzmożony napęd, aktywność, libido, nieprzyjemne wewnętrzne napięcie oraz rozdrażnienie.

W naszej ocenie pacjent nie spełniał kryteriów hipomanii. Podjęliśmy decyzję o zmniejszeniu dobowej dawki sarkozyny do 1 grama na dobę, co spowodowało zmniejszenie napędu i drażliwości. Aktywność i nastrój pozostały lepsze niż przed włączeniem sarkozyny.

W pracy opisujemy potencjalnie istotną interakcję między układem glutaminianergicznym i serotoninerгіcznym, która wystąpiła po dodaniu sarkozyny do dotychczasowego leczenia i doprowadziła do poważnego dyskomfortu.

Obniżenie dawki sarkozyny o połowę przyniosło w tej sytuacji korzystne efekty.

Publikacja nr 6, opisująca potencjalnie ważną klinicznie (hipomania) interakcję sarkozyny z lekiem serotoninowym

W tej pracy opisujemy przypadek 34-letniej kobiety z rozpoznaniem schizofrenii z objawami negatywnymi i kognitywnymi o umiarkowanym nasileniu, leczonej olanzapiną (25 mg na dobę) i wenlafaksyną (75 mg na dobę). Przez pierwsze 10 tygodni po włączeniu sarkozyny w dobowej dawce 2 gramów obserwowaliśmy stopniową poprawę w zakresie aktywności i nastroju, jednak w kolejnych 2 tygodniach pacjentka relacjonowała obecność typowych objawów hipomaniakalnych (mimo stosowania wysokiej dawki olanzapiny): obniżoną potrzebę snu, istotnie podwyższony nastrój, libido i poziom ogólnej aktywności. Dobowa dawka wenlafaksyny została obniżona do 37.5 mg, co doprowadziło do normalizacji nastroju i aktywności w czasie około 7 dni. Mimo niższej dawki leku przeciwdepresyjnego aktywność i nastrój pozostały stabilne, nadal lepsze niż przed podawaniem sarkozyny. Co również wydaje się nam istotne, nie doszło później do rozwinięcia się objawów depresyjnych.

To pierwsze tego typu doniesienia. Treść obu wymienionych artykułów była opisana w czasopiśmie „Reactions Weekly”, które poświęcone jest publikowaniu ważnych interakcji lekowych i wydawane przez koncern Springer.

Sarkozyna jest prostą substancją, aminokwasem, którego dostępność jest powszechna (jako czysta substancja chemiczna, składnik odżywek dla sportowców, itp.) i chorzy z różnych krajów, często na własną rękę, suplementują ją sobie. Opisanie powyżej sytuacji mogą zatem zdarzyć się u innych chorych prowadząc do potencjalnie poważnych konsekwencji. Z tego powodu uznałem, że prace powinny ukazać się w trybie open access, by mogły być dostępne dla każdej zainteresowanej osoby, zawierając możliwe spodziewane objawy i sugerowany sposób postępowania na wypadek pojawienia się komplikacji. Z drugiej jednak strony powyższe obserwacje mogą być przyczynkiem do zbadania przeciwdepresyjnych właściwości sarkozyny (i szerzej inhibitorów transportera glicynowego) i wykorzystania synergistycznej interakcji między układem glutaminianergicznym i serotoninowym w klinice, np. w przypadkach lekoopornych.

Podsumowanie:

Wnioski badawcze:

1. Na podstawie 6-miesięcznego okresu obserwacji wnioskujemy, że augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego sarkozyną w dobowej dawce 2 gramów prowadzi do istotnej poprawy klinicznej wyrażonej zmniejszeniem punktacji w skali PANSS - w podskali objawów negatywnych, ogólnej psychopatologii oraz całkowitej punktacji w porównaniu do placebo. (*Publikacje nr 1-4*)
2. W okolicy lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej po 6 miesiącach obserwacji u chorych z grupy sarkozyny doszło do istotnego zwiększenia wartości parametrów NAA/Cho (co wskazuje na poprawę funkcji neuronów), mI/Cr i mI/Cho (poprawa funkcji gleju). Wartości parametrów NAA/Cr, NAA/Cho, mI/Cr oraz mI/Cho na końcu badania były istotnie wyższe niż na początku projektu w tej grupie. W grupie placebo w porównaniu do wartości wyjściowych wzrósł współczynnik NAA/Cr. Wykazaliśmy negatywną

- korelację między stężeniami NAA i ml w tej okolicy a stopniem poprawy w zakresie objawów negatywnych w grupie sarkozyny. *(Publikacja nr 1)*
3. W okolicy lewej czołowej istoty białej po 6 miesiącach współczynniki Glx/Cr oraz Glx/Cho (związane z przekaźnictwem glutamianianergicznym) uległy obniżeniu w grupie sarkozyny. W grupie sarkozyny wartość współczynnika NAA/Cr zwiększyła się na końcu badania, natomiast wartość Glx/Cr obniżyła się w porównaniu do wartości początkowych. *(Publikacja nr 2)*
 4. W okolicy lewego hipokampa po 6 miesiącach badania wartości współczynników Glx/Cr oraz Glx/Cho w grupie sarkozyny obniżyły się. *(Publikacja nr 3)*
 5. Na początku badania i po 6-miesięcznym okresie obserwacji obie grupy (sarkozyny i placebo) nie różniły się pod względem parametrów kardiometabolicznych. *(Publikacja nr 4)*
 6. Podczas stosowania sarkozyny obserwowaliśmy 2 epizody afektywne, jeden z nich spełniał kryteria hipomanii. Dotyczyło to pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne i inne substancje o działaniu serotoninowym. *(Publikacje nr 5 i 6)*
 7. Wnioski z tych prac stanowią w mojej ocenie istotny wkład w poznanie mechanizmów działania leków modulujących transmisję glutamianianergiczną oraz poszerzają wiedzę na temat zaangażowania układu glutamianianergicznego w patogenezę schizofrenii i mogą mieć znaczenie dla dalszych badań w zakresie farmakologii i etiopatogenezy tej psychozy.

Wnioski praktyczne:

1. Sarkozyna może być rozważana jako skuteczna opcja augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi w stabilnym stanie psychicznym. *(Publikacje nr 1-4)*
2. Zmiany w zakresie parametrów spektroskopowych badanych w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej po 6 miesiącach stosowania sarkozyny wskazują na poprawę funkcji i żywotności neuronów oraz komórek glejowych w tej okolicy, korelując z nasileniem objawów negatywnych. *(Publikacja nr 1)*

3. W okolicy lewej czołowej istoty białej i lewym hipokampie w grupie sarkozyny parametry przewodnictwa glutaminianergicznego uległy obniżeniu po 6 miesiącach badania. Wskazuje to korzystny wpływ sarkozyny na nadmierną aktywność glutaminianergiczną w istocie białej i hipokampie w schizofrenii. *(Publikacje nr 2-3)*
4. Wykazaliśmy, że substancje o potencjale glutaminianergicznym mają potencjał normalizacji istotnych parametrów biochemicznych mózgu przy jednoczesnej poprawie objawowej w trzech kluczowych okolicach ośrodkowego układu nerwowego. *(Publikacje nr 1-3)*
5. Stosowanie sarkozyny jest bezpieczne pod względem kardiometabolicznym. *(Publikacja nr 4)*
6. Wskazujemy na możliwość wystąpienia efektu synergistycznego podczas stosowania sarkozyny z lekami o działaniu serotoninowym. *(Publikacje nr 5-6)*
7. Przydatność sarkozyny, i szerzej inhibitorów transportera glicyny, powinna zostać zweryfikowana dużymi badaniami III fazy. Substancje o tym działaniu mogą pomóc w leczeniu objawów schizofrenii szczególnie opornych na obecnie stosowane oddziaływania terapeutyczne.

W latach 2009-2015 byłem **kierownikiem i głównym wykonawcą grantu** badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (następnie Narodowego Centrum Nauki) N402 268836, pt. „Wpływ sarkozyny na objawy pozytywne, negatywne, afektywne oraz funkcje poznawcze, parametry metabolizmu mózgu i stresu oksydacyjnego w schizofrenii”.

Jest to projekt obejmujący oceną znacznie szerszy zakres zagadnień niż wynikałoby to z prezentowanych tutaj publikacji. Jako osiągnięcie naukowe przedstawiłem tutaj części opisujące wyniki uzyskane dzięki spektroskopii rezonansu magnetycznego oraz ocenie parametrów kardiometabolicznych w kontekście zmian nasilenia objawów w odstępie 6 miesięcy, jak również kazuistykę, która może wskazywać na potencjał przeciwdepresyjny sarkozyny.

Do dalszego opracowania pozostaje dokładny opis zmian stanu psychicznego w obrębie grup, który oceniany był w przebiegu 11 wizyt (1 wizyta przed włącze-

niem suplementacji, 9 przez 6 miesięcy przyjmowania przez pacjentów sarkozyny lub placebo i 1 miesiąc po zakończeniu badanego leczenia) z użyciem:

- PANSS,
- CDSS (skala Calgary do oceny objawów depresji w schizofrenii),
- HDRS (skala depresji Hamiltona),
- HAMA (skala lęku Hamiltona),
- WHOQoL-Bref (krótka skala WHO do oceny jakości życia),
- ASEX (skala Arizona do oceny życia seksualnego),
- SAS (skala Simpson-Angus do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych).

Oprócz opracowanych i wymienionych powyżej parametrów na początku i końcu suplementacji pacjenci mieli wykonywane:

- badania neuropsychologiczne (test sortowania kart Wisconsin, test śledzenia punktów i inne, mgr Dorota Pabich),
- badania elektrookulograficzne (test śledzenia, sakadowy i antysakadowy w Zakładzie Układu Równowagi, I Katedra Otolaryngologii, kierownik: Prof. M. Józefowicz-Korczyńska),
- pobieranie próbek krwi (do oznaczeń stężeń sarkozyny, glicyny, BDNF, MMP-9, TNF alfa, IL-1b, IL-2, IL-6 w Centralnym Laboratorium Naukowym Corelab UM, kierownik: Prof. Zofia Pawłowska oraz kilkunastu parametrów stresu oksydacyjnego w Zakładzie Fizjologii Człowieka, kierownik: Prof. Jan Błaszczuk).

Oprócz, co oczywiste, kwestii dotyczących randomizacji i wydawania pacjentom sarkozyny lub placebo, co leżało w zakresie obowiązków oddelegowanego do tego personelu, koncepcja i zaplanowanie badania (w tym metodologia statystyczna), jego zorganizowanie, skoordynowanie, przeprowadzenie (począwszy od przeglądu baz z danymi pacjentów, rekrutacji i kolejnych badań psychiatrycznych, ustalania terminów badań w innych Zakładach, oceny współpracy pacjentów w leczeniu do kwestii logistycznych dotyczących zadań poszczególnych laboratoriów i pracowni) oraz w efekcie opublikowanie jest moim osobistym osiągnięciem. Nie znaczy to oczywiście, że dokonałem tego sam. Przy projekcie pracowała (i nadal pracuje przy opracowywaniu danych) grupa

kilkunastu osób, bez których przeprowadzenie badania nie doszłoby do skutku. Szczególne słowa wdzięczności i uznania należą się śp. Pani Profesor Jolancie Rabe-Jabłońskiej, która zainspirowała mnie do zajęcia się tą tematyką, i co może ważniejsze, służyła pomocą i wsparciem na każdym etapie jego prowadzenia.

Projekt ten był w tych latach jedynym badaniem sarkozyny w obrębie Unii Europejskiej i jednym z kilku na świecie, przeprowadzenie podobnego badania jest aktualnie planowane w Niemczech pod kierownictwem Prof. Michaela Wagnera (Department of Psychiatry, University of Bonn), który zwrócił się do mnie z pytaniami w kwestiach naukowych, organizacyjnych i technicznych związanych z prowadzeniem tego rodzaju badania.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Analiza bibliometryczna (szczegółowa w Załączniku 6):

Sumaryczna wartość Impact Factor (wraz z pracami z cyklu habilitacyjnego):

27,186

Sumaryczna liczba punktów MNiSW (wraz z pracami z cyklu habilitacyjnego):

452, w tym **273** pkt przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne.

Wartość Impact Factor prac, w których jestem pierwszym autorem:

- łącznie **19,048**, w tym
 - artykuły oryginalne: **14,417**
 - kazuistyczne **4,631**

Liczba cytowań według bazy Web of Science (na dzień 26.10.2015): **22**

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (na dzień 26.10.2015): **3**

Liczba cytowań według bazy Scopus (na dzień 26.10.2015): **27**

Indeks Hirscha według bazy Scopus (na dzień 26.10.2015): **3**

Dodatkowo:

- współautorstwo monografii „Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania”, (9 rozdziałów)
- autorstwo 2 rozdziałów w książkach „Ryzykowny stan psychiczny” (red. Jolanta Rabe-Jabłońska i Magdalena Kotlicka-Antczak, 2012)

oraz „Trudne diagnozy psychiatryczne: analiza przypadków” (red. Jolanta Rabe-Jabłońska, 2014).

b) opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych:

4.1 Układ glutaminianergiczny

Od samego początku działalności naukowej (od 2000 roku), którą rozpocząłem pod kierunkiem P. Prof. Jolanty Rabe-Jabłońskiej, moje zainteresowania skupiały się na głównym pobudzającym układzie ludzkiego mózgu - układzie glutaminianergicznym. W tamtym czasie pojawiały się pierwsze doniesienia na temat istotnego zaangażowania dysfunkcji tego układu w patogenezę schizofrenii i jego znaczenia dla symptomatologii negatywnej i kognitywnej tej psychozy.

W ramach pracy doktorskiej przeprowadziłem 10-tygodniowe badanie kliniczne, w którym pacjenci z dominującymi objawami negatywnymi do dotychczasowego leczenia przeciwpsychotyczne otrzymywali doustnie glicynę (w dawce 0.8 g/kg masy ciała/dobę, maksymalnie 60 g/dobę). Badanie typu otwartego objęło 29 pacjentów. Stan psychiczny i bezpieczeństwo leczenia oceniane były skalami PANSS, skalą depresji Hamiltona oraz skalą Simpson-Angus (SAS) do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych. Dokonaliśmy również oceny funkcji poznawczych (test sortowania kart Wisconsin, test łączenia punktów - TMT i test Stroopa) i zaburzeń okoruchowych (testy śledzenia, sakadowy i antysakadowy). Wyniki badania były opublikowane w czasopismach naukowych oraz prezentowane na zjazdach międzynarodowych (ECNP) oraz krajowych.

Wyniki wskazują (przy uwzględnieniu ograniczeń wynikających z metodologii) na skuteczność wysokich glicyny w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnej psychopatologii mierzonych skalą PANSS (odnotowaliśmy istotną poprawę w zakresie objawów pozytywnych (o 7.8%, $p < 0.05$), negatywnych (o 16.1%, $p < 0.001$), ogólnej psychopatologii (o 12.2%, $p < 0.001$), istotnie zmieniła się również całkowita punktacja PANSS (o 12.8%, $p < 0.001$).

Obserwowaliśmy istotną poprawę w zakresie objawów depresyjnych (redukcja punktacji w skali depresji Hamiltona o 25.8%, $p < 0.001$ oraz w punktach skali PANSS do oceny objawów afektywnych) oraz funkcji poznawczych - istotna poprawa dotyczyła parametrów pamięci operacyjnej, uwagi i funkcji werbal-

nych. Podczas wizyty kończącej okres przyjmowania glicyny pacjenci używali mniejszej ilości kart do ukończenia większej ilości kategorii ($p < 0,001$), popełniając mniej błędów perseweracyjnych ($p < 0,001$) i nieperseweracyjnych ($p < 0,01$). Skrócił się również czas potrzebny do ukończenia obu części TMT ($p < 0,01$) oraz drugiej, ważniejszej części testu Stroopa ($p < 0,05$), przy jednocześnie mniejszej liczbie błędów ($p < 0,001$). Odnotowaliśmy również poprawę w zakresie wybranych parametrów EOG (elektrookulograficznych) - zmniejszenie ilości błędów w teście antysakadowym, który odzwierciedla sprawność pamięci operacyjnej. Poprawa w tym zakresie ponadto korelowała z poprawą dotyczącą objawów negatywnych w badanej przez nas grupie. Metodę oceniliśmy jako bezpieczną, również pod względem objawów pozapiramidowych ocenianych z wykorzystaniem skali SAS (istotne obniżenie punktacji, $p < 0,05$), obserwowaliśmy pojedyncze zdarzenia niepożądane o charakterze dolegliwości gastrycznych, prawdopodobnie związanych dużą ilością glicyny przyjmowanej jednorazowo lub połykaniem jej bez wystarczającej ilości płynu.

Oceniane przez nas stężenia glicyny w surowicy były istotnie wyższe pod koniec badania, jednak korelowały one w naszym projekcie jedynie z poprawą w drugiej części TMT ($p = 0,02$), co może wskazywać na związek stężenia glicyny z funkcjonowaniem poznawczym chorych.

Ze względu na brak innych zależności, w tym dotyczących stężeń przed dołączeniem augmentacji glicyny, w naszej ocenie stężenia tego aminokwasu nie mogą być wykorzystane jako predyktor zmiany stanu psychicznego pod wpływem glicyny, jak również parametr uzasadniający jej zastosowanie.

Prace oryginalne:

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska

Zmiana w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz psychopatologii ogólnej u pacjentów ze schizofrenią otrzymujących augmentację leczenia przeciwpsychotycznego glicyną: wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego.

Psychiatria Polska 2011; 45: 825-837

IF: 0.195, MNiSW: 15

Dominik Strzelecki, Olga Kałużyńska, Olga Józefowicz, Tomasz Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska

Initial glycine serum level is not a predictor of the recovery resulting from glycine augmentation of antipsychotic treatment.

Archives of Psychiatry and Psychotherapy 2011; 13: 5-11

MNiSW: 7

Dominik Strzelecki, Paweł Kropiwnicki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego glicyną może zmniejszać nasilenie objawów depresyjnych oraz pozapiramidowych u chorych na schizofrenię - wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego.

Psychiatria Polska 2013; 47: 609-620

IF: 0.753, MNiSW: 15

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Czy osoczowe stężenia glicyny mogą być czynnikiem rokowniczym skuteczności jej stosowania u chorych na schizofrenię?

Psychiatria Polska 2010; 44: 395-404

IF: 0.252, MNiSW: 13

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Wpływ augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi.

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2010; 26: 15-21

MNiSW: 6

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Zmiana parametrów elektrookulograficznych u chorych na schizofrenię leczonych glicyną. Wyniki prospektywnego badania otwartego.

Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2009; 9: 223-232

MNiSW: 6

Jolanta Rabe-Jabłońska, Dominik Strzelecki.
Zmiana nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych oraz psychopatologii ogólnej (PANSS) u chorych na schizofrenię po 6 tygodniach augmentacji terapii lekami przeciwpsychotycznymi - glicyną lub donepezilem.

Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2006; 6: 178-189

MNiSW: 3

W zestawie prac poglądowych i przeglądowych oprócz przybliżenia założeń hipotezy glutaminianergicznej zająłem się bardziej szczegółowym opisaniem możliwości terapeutycznych, które modulują przekąźnictwo glutaminianergiczne poprzez działanie na miejsce glicynowe receptora NMDA bezpośrednio, lub pośrednio przez hamowanie transportera glicynowego typu 1. Jedną pracę poświęciłem ampakinom (agonistom glutaminianergicznego jonotropowego receptora AMPA), ze szczególnym uwzględnieniem CX516 oraz antagoniście NMDA - memantynie i jej zastosowaniu w leczeniu zaburzeń afektywnych.

Prace poglądowe/przeglądowe:

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Memantyna w leczeniu zaburzeń afektywnych.
Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2011; 11: 100-104
MNiSW: 4

Dominik Strzelecki
Ampakiny. Zastosowanie CX516 w leczeniu schizofrenii.
Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2009; 25: 31-35
MNiSW: 6

Dominik Strzelecki
Możliwości oddziaływania terapeutycznego na receptor NMDA układu glutaminergicznego w leczeniu schizofrenii.
Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2008; 25: 243-248
MNiSW: 6

Jolanta Rabe-Jabłońska, Dominik Strzelecki
Rola koagonistów receptora NMDA i transporterów glicyny w normalizacji funkcji układu glutaminergicznego w schizofrenii.
Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2006; 2: 103-110
MNiSW: 3

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Transportery glicyny - potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii.
Postępy Psychiatrii i Neurologii 2006; 15: 117-120
MNiSW: 4

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Rola zaburzeń funkcji układu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii.
Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2004; 4: 4-11
MNiSW: 2

Rozdział w książce:

Dominik Strzelecki
Rola układu glutaminianergicznego w schizofrenii. Możliwe opcje terapeutyczne.
Tytuł całości: Ryzykowny stan psychiczny: czy można zapobiegać schizofrenii?
Redakcja: Praca zbiorowa pod red. Jolanty Rabe-Jabłońskiej i Magdaleny Kotlickiej-Antczak
Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012, s. 103-111

Doniesienia zjazdowe:

Dominik Strzelecki, Paweł Kropiwnicki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Glycine augmentation of antipsychotic treatment may improve depressive symptomatology in schizophrenic patients.
European Neuropsychopharmacology 2012; 22: S343
25th ECNP Congress, Vienna 2012

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Glycine plasma levels are not a useful predictor of recovery in patients treated with glycine and neuroleptics.
European Neuropsychopharmacology 2010; 20: S470-S471
23rd ECNP Congress, Amsterdam

Dominik Strzelecki
Znaczenie układu glutaminianergicznego i transporterów glicyny w leczeniu schizofrenii.
Psychiatria Polska 2010; 44: Suppl., 157
XLIII Zjazd Psychiatrów Polskich, Poznań 2010

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Changes in antisaccadic test, gain and negative symptoms in schizophrenic patients treated with glycine.
European Neuropsychopharmacology 2008; 18: S343
21st ECNP Congress, Barcelona 2008

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Wpływ glicyny na funkcje poznawcze w schizofrenii.
Psychiatria Polska 2007;41: supl., s. 329-330
XLII Zjazd Psychiatrów, Szczecin 2007

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Wpływ glicyny na ruchy gałek ocznych w schizofrenii.
Psychiatria Polska 2007;41: supl., s. 330
XLII Zjazd Psychiatrów, Szczecin 2007

Dominik Strzelecki
Rola układu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii.
Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 162-163
XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Hipoteza glutaminianergiczna schizofrenii, implikacje terapeutyczne.
Konferencja Naukowa Sekcji Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Wisła 2003, s. 8-10

Po ukończeniu projektu doktorskiego i opublikowaniu wyników badań zająłem się projektem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, które metodologicznie będzie odpowiadać najwyższym standardom.

Po uzyskaniu grantu MNiSW zająłem się jego realizacją jako kierownik projektu, główny badacz i koordynator badań przewidzianych projektem.

Uzyskane wyniki stanowią podstawę niniejszej dysertacji.

4.2 Spektroskopia rezonansu magnetycznego

Wraz z kolegami z Zakładu Radiologii UM w Łodzi (kierownik Prof. L. Stefańczyk) porównywaliśmy parametry spektroskopowe (*N*-acetyloasparaginian (NAA), myo-inozytol (mI), parametry przewodnictwa glutaminianergicznego (Glx), cholina (Cho), and kreatyna (Cr)) w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, lewej czołowej istocie białej i lewym hipokampie w dwóch porównywalnych grupach (po 25 osób) pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii różniących się przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych (LPD). Pacjenci otrzymywali stabilne dawki leków przeciwpsychotycznych i pozostawali w stabilnym stanie psychicznym. Równolegle porównywane były parametry kliniczne z użyciem PANSS oraz CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia). W obrębie kory przedczołowej parametry NAA/Cr i NAA/Cho w grupie osób przyjmujących LPD były istotnie wyższe, co może wskazywać na korzystniejszy profil metabolizmu neuronalnego w tej okolicy. W lewej czołowej istocie białej w tej grupie obserwowaliśmy istotnie wyższe wartości parametru uznawanego za marker funkcji gleju – mI/Cr. W okolicy lewego hipokampa pacjenci przyjmujący LPD wykazywali niższe wartości Glx/Cr i Glx/Cho, co wskazuje na osłabienie obserwowanego w schizofrenii nadmiernego neuroprzewodnictwa zależnego od glutaminianu. Są to pierwsze porównania tego typu, co więcej, profil wartości parametrów spektroskopowych w grupie pacjentów przyjmujących LPD okazał się być korzystniejszy. Wspiera to tendencję do coraz częstszego wykorzystywania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią. Klinicznie LPD korzystnie wpływają na często obecne objawy afektywne, tym samym poprawiając jakość życia. Jak wskazują wnioski metaanaliz (choć ostatecznie niejednoznaczne), leki przeciwdepresyjne mogą zmniejszać nasilenie objawów negatywnych i kognitywnych, przy, jak dowiedziono ostatnio, niskim ryzyku indukowania zaostrzenia psychotycznego. Dodatkowo, co również niesie implikacje kliniczne, dawki leków przeciwpsychotycznych (i spodziewane nasilenie objawów niepożądanych, często poważniejszych niż wywoływanych przez LPD) były niższe mimo porównywalnego nasilenia objawów w grupie z LPD. Metodologia badania (jeden punkt oceny) nie pozwala na poważniejsze konkluzje, choć stosowanie niższych dawek leków przeciwpsychotycznych w grupie pacjentów stosujących LPD przy porównywalnym nasileniu objawów

psychopatologicznych może wskazywać na korzystne efekty stosowania takiego połączenia (efekt synergistyczny?).

Praca oryginalna:

Dominik Strzelecki, Piotr Grzelak, Michał Podgórski, Olga Kałużyńska, Ludomir Stefańczyk, Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Gmitrowicz. Comparison of metabolite concentrations in the left dorsolateral prefrontal cortex, the left frontal white matter and the left hippocampus in patients in stable schizophrenia treated with antipsychotics and with or without antidepressants. 1H-NMR spectroscopy study.

International Journal of Molecular Sciences 2015; 16: 24387-24402

IF 2.862; MNiSW 30

Oprócz badań, których byłem głównym realizatorem, byłem i jestem zaangażowany w projekty kolegów z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych oraz osób naukowo współpracujących z Kliniką.

We współpracy z Zakładem Radiologii realizowaliśmy również projekt badawczy w populacji pacjentek z jądłowstrętem psychicznym.

Analizowaliśmy widma pochodzące z dwóch lokalizacji: istoty białej płatów ciemieniowych i istoty szarej płatów potylicznych.

Zebrane dane wskazują na występowanie istotnej redukcji sygnału choliny w istocie białej i szarej u pacjentek w ostrej fazie jądłowstrętu psychicznego, która miała tendencję do zmniejszania się wskutek skutecznej terapii. Większa redukcja sygnału choliny w istocie białej wskazuje, że zmiany w większym stopniu dotyczą komórek glejowych.

Praca oryginalna:

Piotr Grzelak, Witold Gajewicz, **Dominik Strzelecki**, Agata Majos, Marek Olszycki, Ludomir Stefańczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska

Zmiany poziomu choliny w mózgowiu pacjentek z jądłowstrętem psychicznym w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H-MRS).

Postępy Psychiatrii i Neurologii 2007; 16: 193-199

MNiSW: 4

4.3 Zaburzenia metaboliczne

Badania prowadzone przez dr hab. Adama Wysokińskiego, w które byłem zaangażowany, koncentrowały się na ocenie zaburzeń metabolicznych w dużych

populacjach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzeń afektywnych (choroby dwubiegunowej i zaburzeń depresyjnych nawracających).

Wyniki badania 2305 pacjentów wskazują na dużą częstość występowania zaburzeń lipidowych i zaburzeń metabolizmu glukozy u tych chorych, przy czym ustaliliśmy, że najwyższe ryzyko ich wystąpienia dotyczyło populacji powyżej 40. roku życia oraz kobiet.

Praca oryginalna:

Wysokiński A, Strzelecki D, Kłoszewska I.

Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder.

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2015; 9: 168-176

W drugiej pracy wykazaliśmy brak istotnych różnic między stężeniami białka C-reaktywnego (CRP) w populacji 950 pacjentów w zaostrzeniu psychotycznym schizofrenii, manii lub depresji w przebiegu zaburzeń nawracających lub choroby dwubiegunowej. U 37.4% badanych chorych stężenie CRP było wyższe od 3 mg/l, powyżej którego istotnie rośnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.

Praca oryginalna:

Adam Wysokiński, Aleksandra Margulska, **Dominik Strzelecki**, Iwona Kłoszewska

Tytuł: Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder

Nordic Journal of Psychiatry 2015; 69: 1-8

IF: 1.339, MNiSW: 20

4.4 Witamina D w zaburzeniach afektywnych

Byłem zaangażowany w projekt oceny stężeń pochodnych witaminy D - 25(OH)D w populacji pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających kierowanych przez dr Olgę Józefowicz. W porównaniu do osób zdrowych stężenia 25(OH)D były w grupie badanej istotnie niższe, co wskazuje na ryzyko niedoboru tej witaminy i w wymiarze praktycznym ma skłaniać do pomiaru jej stężeń i ewentualnej suplementacji.

W badanej grupie stężenia 25(OH)D w surowicy nie korelowały z wiekiem, płcią, wzrostem, wskaźnikiem BMI, długością trwania choroby, liczbą dotychczasowych epizodów, rodzajem stosowanych leków ani ze skutecznością tego leczenia.

Praca oryginalna:

Olga Józefowicz, Jolanta Rabe-Jabłońska, Anna Woźniacka, **Dominik Strzelecki**
Analysis of Vitamin D Status in Major Depression.
Journal of Psychiatric Practice 2014; 20: 329-337
IF: 1.349, MNiSW: 25

4.5 Zaburzenia afektywne i kognitywne w WZW C

Jako pomysłodawca, następnie jako współbadacz realizowałem z dr Tomaszem Pawełczykiem badanie w Klinice Chorób Zakaźnych UM w Łodzi (kierownik: Prof. D. Dworniak), w którym ocenialiśmy nasilenie objawów depresyjnych i zaburzeń funkcji poznawczych w populacji pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem alfa i rybawiryną. Wyniki badań zostały opublikowane w serii artykułów i zaprezentowane na konferencjach międzynarodowych.

Prace oryginalne:

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta Rabe-Jabłońska
Pegylated interferon alfa and ribavirin therapy may induce working memory disturbances in chronic hepatitis C patients.
General Hospital Psychiatry 2008; 30: 501-508
IF: 2.117, MNiSW: 20

Tomasz Pawełczyk, Jolanta Białkowska, Maciej Jabłkowski, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta Rabe-Jabłońska, Daniela Dworniak
Zaburzenia i objawy depresyjne towarzyszące leczeniu chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.
Polski Merkurusz Lekarski 2008; 24: 516-520
MNiSW: 4

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Białkowska, Maciej Jabłkowski, **Dominik Strzelecki**, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Zaburzenia procesów poznawczych obserwowane u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w trakcie terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.
Psychiatria Polska 2008; 42: 925-941
MNiSW: 6

Tomasz Pawełczyk, Jolanta Białkowska, Maciej Jabłkowski, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta Rabe-Jabłońska, Daniela Dworniak
Zaburzenia uwagi utrzymujące się u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C po zakończeniu leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.
Polski Merkurusz Lekarski 2008; 25: 226-229
MNiSW: 4

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta Białkowska, Maciej Jabłkowski, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Clinical manifestation of interferon alpha-induced depression.
Clinical and Experimental Medical Letters 2007; 48: 121-125
MNiSW: 4

Prace pogładowa:

Dominik Strzelecki, Tomasz Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska
Zaburzenia depresyjne w przebiegu leczenia przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby interferonem alfa.
Postępy w Psychiatrii i Neurologii 2005; 14: 229-237
MNiSW: 4

Doniesienia zjazdowe:

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Maciej
Jabłkowski, Jolanta Białkowska, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Zaburzenia poznawcze towarzyszące leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby
typu C (pzw C) pegylowanym IFN alfa i rybawiryną (peg-IFN alfa/RBW).
Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 302-303
XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta
Białkowska, Maciej Jabłkowski, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Cognitive dysfunctions observed during pegylated interferon alpha and ribavirin
therapy may persist after treatment discontinuation.
European Neuropsychopharmacology 2007; 17: suppl 4, s. S527-S528
20th ECNP Congress, Vienna 2007

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Maciej
Jabłkowski, Jolanta Białkowska, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Obraz kliniczny zaburzeń depresyjnych towarzyszących leczeniu przewlekłego
zapalenia wątroby typu C (pzw C) pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.
Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 301-302
XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Maciej
Jabłkowski, Jolanta Białkowska, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Organiczne zaburzenia nastroju towarzyszące leczeniu przewlekłego zapalenia
wątroby typu C pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.
Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 301
XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Jolanta
Białkowska, Maciej Jabłkowski, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Peg-interferon alpha and ribavirin therapy may induce working memory
disturbances in chronic hepatitis C patients.
European Neuropsychopharmacology 2007; 17: suppl. 4, s. S526-S527
20th ECNP Congress, Vienna 2007

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**, Maciej Jabłkowski, Jolanta Białkowska, Daniela Dworniak, Jolanta Rabe-Jabłońska
Ustępowanie zaburzeń poznawczych po leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C) peg-interferonem alfa i rybawiryną (peg-INFalfa/RBW).
Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 303
XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

4.6 Psychofarmakologia

Psychofarmakologia stanowi jedno najważniejszych narzędzi psychiatrii w codziennej pracy klinicznej. Naszą ambicją było stworzenie nowoczesnego i praktycznego podręcznika, który będzie pomagał podejmować decyzje terapeutyczne w oparciu o najnowszą wiedzę ze szczególnym uwzględnieniem kwestii bezpieczeństwa. Monografia spotkała się z bardzo dobrym przyjęciem, jest chętnie wykorzystywana i ceniona przez psychiatrów.

Jest również pozycją zalecaną jako lektura do egzaminu specjalizacyjnego z psychiatrii. (http://cem.edu.pl/podreczniki_spec/lektury_psychiatria.pdf)

Podręcznik:

Jolanta Rabe-Jabłońska, Tomasz Pawełczyk, **Dominik Strzelecki**
Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania.
Via Medica, Gdańsk 2010
Stron: 258. Wyd. I

W książce jestem autorem 9 rozdziałów:

1. Zespół antycholinergiczny
2. Uszkodzenie nerek
3. Napady padaczkowe
4. Zespoły hipoosmolalności. Hiponatremia
5. Zaburzenia hormonalne
6. Odstawienie wybranych leków psychotropowych (wraz z dr T. Pawełczykiem)
7. Zaburzenia funkcji seksualnych
8. Ryzyko zachowań samobójczych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych
9. Zatrucie litem

Ostatni wymieniony rozdział książki opisuje toksyczne działania litu.

W wymienionym poniżej artykule (i wykładzie) zwróciłem uwagę na jego ważne objawy niepożądane natury metabolicznej i endokrynologicznej. Artykuł ma wymiar praktyczny, zawiera zalecenia mające zwiększyć bezpieczeństwo stosowania tego pierwiastka, który przy obecności pewnych uciążliwości ciągle

posiada ogromny potencjał terapeutyczny, w tym udowodnione działanie antysuicydalne.

Praca pogładowa:

Dominik Strzelecki

Zaburzenia hormonalne i metaboliczne związane ze stosowaniem litu.

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2006; 22: 159-166

MNiSW: 4

Doniesienie zjazdowe:

Dominik Strzelecki

Zaburzenia hormonalne po litoterapii.

Psychiatria Polska 2007; 41: supl., 162

Wystąpienie oraz doniesienie zjazdowe na XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Brałem również udział w pracach zespołu dr Oliwii Gawlik-Kotelniczkiej nad wpływem litu i haloperidolu na parametry stresu oksydacyjnego. Wyniki naszych badań na osoczu ludzkim *in vitro* nie wskazują, aby lit w stężeniach stosowanych w psychiatrii zmieniał parametry stresu oksydacyjnego (markery peroksydacji lipidów, całkowitą zdolność antyoksydacyjną). Wykazaliśmy z kolei statystycznie wyższy poziom wskaźników peroksydacji w próbkach zawierających kombinację litu oraz haloperidolu w stosunku do próbek z samym litem lub haloperidolem. Zgodnie z naszą wiedzą jest to zaledwie trzecie badanie rozpatrujące mechanizm toksyczności, szczególnie neurotoksyczności (zaburzenia świadomości, objawy pozapiramidowe, objawy mózdkowe), kombinacji litu i haloperidolu w kontekście zmienionych parametrów stresu oksydacyjnego. Wyniki te mogą sugerować, iż substancja międzykomórkowa może odgrywać niezależną rolę w mediowaniu neurotoksyczności tej kombinacji leków. Przeprowadzone przez nas badania na liniach komórkowych neuroblastoma SH-SY5Y częściowo potwierdziły rezultaty uzyskane w badaniu z udziałem osocza ludzkiego. Wykazaliśmy wyższy poziom markerów peroksydacji lipidów w próbkach poddanych działaniu kombinacji litu i haloperidolu w stosunku do prób kontrolnych, prób z samym litem lub samym haloperidolem, zarówno podczas inkubacji w warunkach obojętnych, jak i wyindukowanego stresu oksydacyjnego. Powyższe rezultaty wskazują na konieczność ostrożnego stosowania kombinacji litu i haloperidolu w praktyce klinicznej.

W badaniach z udziałem neuroblastoma zaobserwowaliśmy także niższy poziom markerów peroksydacji lipidów w próbkach z litem niż w środowisku kontrolnym, lecz tylko w warunkach wyindukowanego stresu oksydacyjnego, a nie w warunkach obojętnych. Świadczyć to może to potencjale ochronnego działania litu względem podwyższonego poziomu peroksydacji. Oceniając z kolei aktywność metaboliczną komórek SH-SY5Y poddanych działaniu badanych leków wykazaliśmy, że linie komórkowe w środowisku litu cechują się wyższą żywotnością w stosunku do kontroli, co może być zarówno wynikiem sugerowanego powyżej przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu, jak i indukowania proliferacji komórek przez lit.

Podsumowując, wyniki naszych badań mogą okazać się znaczące dla przyszłych projektów badawczych nad potencjalnymi lekami w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Prace oryginalne:

Oliwia Gawlik-Kotelnicka, Wojciech Mielicki, Jolanta Rabe-Jabłońska, **Dominik Strzelecki**

Impact of lithium alone or in combination with haloperidol on selected oxidative stress parameters in human plasma in vitro.

Redox Report 2015 Jul 20. [Epub ahead of print]

IF: 1.522, MNiSW: 15

Oliwia Gawlik-Kotelnicka, Wojciech Mielicki, Jolanta Rabe-Jabłońska, Jerry Lazarek, **Dominik Strzelecki**

Impact of lithium alone or in combination with haloperidol on oxidative stress parameters and cell viability in SH-SY5Y cell culture.

Acta Neuropsychiatrica 2015 Aug 19 [Epub ahead of print]

IF: 0.802, MNiSW: 15

Możliwości modulacji funkcji układu cholinergicznego jest obecnie intensywnie badana w schizofrenii, w naszej klinice ocenialiśmy skuteczność dołączenia donepezylu do leków przeciwpsychotycznych II generacji u pacjentów ze schizofrenią.

Praca oryginalna:

Jolanta Rabe-Jabłońska, Krzysztof Jęczkowski, Anna Śmiech, Anna Wyszogrodzka-Kucharska, **Dominik Strzelecki**

Wpływ łączonej terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (risperidonem, olanzapiną) i donepezilem na stan psychiczny i poznawczy pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2004; 20: 367-375
MNiSW: 1

Praca pogładowa podsumowująca aktualny stan badań w tym zakresie:
Anna Frątczak, Katarzyna Kula, Jolanta Rabe-Jabłońska, **Dominik Strzelecki**
Modulowanie funkcji układu cholinergicznego w leczeniu schizofrenii - dziś i
jutro.
Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2013; 13: 108-115
MNiSW: 5

W ośrodku łódzkim jestem aktualnie głównym badaczem w projekcie EVP6124-015 oceniającym wpływ encenikliny (agonisty receptora nikotynowego alfa7) na objawy schizofrenii i ich funkcjonowanie poznawcze.

4.7 Kazuistyka

Kazuistyka mimo oczywistych ograniczeń wydaje mi się dziedziną interesującą, wraz z kolegami opisałem kilka sytuacji klinicznych, które wydały mi się szczególnie ciekawe lub ważne, te które wywołały dyskusję przez swoją złożoność lub niejednoznaczność.

Rozdział w książce:

Dominik Strzelecki

Jaka to depresja? Pacjentka z chorobą afektywną dwubiegunową, reakcją adaptacyjną czy dystyreozą?

Tytuł całości: Trudne diagnozy psychiatryczne: Analiza przypadków

Redakcja naukowa: Jolanta Rabe-Jabłońska

PZWL, Warszawa 2014, s. 55-60

Wyd. I

MNiSW: 4

Opisy przypadków:

Dominik Strzelecki, Olga Kałużyńska, Jolanta Rabe-Jabłońska

Hyperprolactynemia and bleeding following use of sertraline but not use of citalopram and paroxetine: a case report.

Archives of Psychiatry and Psychotherapy 2012; 14: 45-48

MNiSW: 7

Olga Józefowicz, **Dominik Strzelecki**, Maria Krupińska-Kun, Jolanta Rabe-Jabłońska.

Obłąd we dwoje. Opis przypadku

Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2011; 11: 194-196

MNiSW: 4

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska
Przedwczesny wytrysk objawem z odstawienia fluoksetyny? Opis przypadku
Psychiatria i Psychologia Kliniczna 2011; 11: 120-123
MNiSW: 4

Dominik Strzelecki, Agnieszka Tabaszewska, Zbigniew Barszcz, Olga
Józefowicz, Paweł Kropiwnicki, Jolanta Rabe-Jabłońska
A 10-week memantine treatment in bipolar depression: a case report. Focus on
depressive symptomatology, cognitive parameters and quality of life.
Psychiatry Investigation 2013; 10: 421-424
IF: 1.149, MNiSW: 20

Ostatnia wymieniona tu praca łączy zainteresowanie układem glutamianianer-
gicznym i kazuistyką. Po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej pacjentowi z
rozpoznanem epizodu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej dodaliśmy
memantynę (stopniowo do 20 mg/dobę) do dotychczasowego stabilnego
leczenia (lit, olanzapina i mianseryna) nastrój osiągając częściową poprawę w
zakresie nastroju, lęku i snu.

Doniesienie zjazdowe:

Marcin Flirski, **Dominik Strzelecki**, Iwona Karlińska, Marcin Wojtera, Tomasz
Sobów, Iwona Kłoszewska
Choroba Fahrenhauera u pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową: opis przypadku.
Psychiatria Polska 2010; 44: Suppl., 213-214
Doniesienie zjazdowe - XLIII Zjazd Psychiatrów Polskich, Poznań 2010

5. Działalność zawodowa

W czasie studiów moje zainteresowania szybko zaczęły się koncentrować wokół
psychiatrii, od III roku uczestniczyłem w zajęciach Koła Psychiatrycznego,
początkowo pod okiem dr Marka Szyburskiego, a następnie dr (z czasem dr hab.)
Tomasza Sobowa. W czasie stażu podyplomowego (1999) wygrałem konkurs
organizowany przez Studium Doktoranckie Akademii Medycznej w Łodzi,
promotorem mojej pracy doktorskiej została Prof. Jolanta Rabe-Jabłońska.
Równolegle zacząłem specjalizację w zakresie psychiatrii, której kierownikiem
był Dr Aleksander Grams. Pracę doktorską obroniłem w 2005 roku, egzamin
specjalizacyjny złożyłem w 2007 roku. Dość szybko, przy wsparciu Prof. Jolanty
Rabe-Jabłońskiej, zacząłem angażować się w sprawy Kliniki obejmujące, oprócz
wspomnianej działalności dydaktycznej, również sprawy organizacyjne w tym
aktywny udział (logistyka i wykłady) w organizacji siedmiu edycji Konferencji

naukowej naszej Kliniki "Leczymy Duszę i Ciało", która łącząc problemy psychiatrii i medycyny "somatycznej" w interesujący i pożyteczny sposób wychodziła naprzeciw potrzebom środowiska.

Od początku pracy zawodowej związany byłem z Oddziałem Chorób Afektywnych Centralnego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej, a następnie od 2002 roku Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2008 roku, po uzyskaniu stopni doktora i specjalisty psychiatrii, zaproponowano mi objęcie funkcji zastępcy ordynatora (dr Irena Porawska), a w 2012 ordynatora tego Oddziału.

W latach 2000-2005 pracowałem w ambulatorium oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Zapobiegania Narkomanii.

Od 2002 roku stale pracuję w ambulatorium psychiatrycznym Centralnego Szpitala Klinicznego.

W latach 2005-2009 pełniłem dyżury lekarskie na Oddziale Męskim Psychiatrii Szpitala w Pabianicach.

Powyższe doświadczenia pozwoliły mi poznać z różnych perspektyw zadania stojące przed psychiatrą (i szerzej - psychiatrią), który szanując imperatyw koncentrowania się na pacjencie musi jednocześnie optymalizować swoje działania z powodu ograniczeń wynikających z dopiero rozpoczynającej się budowy nowoczesnego systemu opieki.

Począwszy od ostatnich lat studiów doskonaliłem swoje umiejętności zawodowe uczestnicząc w kilkudziesięciu szkoleniach z zakresu psychiatrii, psychofarmakologii i psychoterapii. W wielu przypadkach byłem angażowany w prowadzenie wykładów i warsztatów.

Ukończyłem dwuletni kurs terapii rodzin (systemowej) organizowany przez Zakład Terapii Rodzin Katedry Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierownictwem Prof. Bogdana De Barbaro.

Nagrody i wyróżnienia

Nagroda czasopisma „Wiadomości Psychiatryczne” przyznana prezentacji „Wpływ glicyny na funkcje poznawcze w schizofrenii”, XLII Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin 2007

Staż zagraniczny

Udział w stażu z zakresu psychofarmakologii ogólnej, Oxford University, Oxford, Wielka Brytania, lipiec 2010.

Publikacja:**Dominik Strzelecki**

Sprawozdanie z 2. edycji Szkoły European College of Neuropsychopharmacology (ECNP).

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2010; 26: 181-183

Pełna lista publikacji i doniesień konferencyjnych (krajowych i międzynarodowych) została przedstawiona w osobnym załączniku - nr 3.

Informacje dotyczące osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i aktywności promującej naukę zostały przedstawione w osobnym załączniku - nr 4.