

Dr n. med. Maciej Bieliński
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Ul. Marii Curii-Skłodowskiej 9; 85-094 Bydgoszcz
tel/fax 52 585 3703
e-mail: maciejb@cm.umk.pl

Załącznik 3 do wniosku z dnia 01 czerwca 2018 r.

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko.

Maciej Kazimierz Bieliński ur. 11 maja 1981 w Bydgoszczy

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

- dyplom lekarza uzyskany w Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu 2006r.

- tytuł doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna; nadany uchwałą Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika 28 czerwca 2012 r. na podstawie rozprawy doktorskiej:

„Dysfunkcje poznawcze i zaburzenia depresyjne u osób z otyłością w kontekście badań genetyczno-molekularnych oraz biochemicznych”.

Praca uzyskała status wyróżnionej decyzją Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu CM UMK

- tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii nadany Warszawa, 24 listopada 2014 r.

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

Po ukończeniu studiów i uzyskaniu dyplomu lekarza w październiku 2006 roku rozpocząłem staż podyplomowy w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, który ukończyłem w listopadzie 2007. Po ukończeniu stażu rozpocząłem

starania o uzyskanie rezydentury w dziedzinie kardiologii, a równocześnie uzyskałem zatrudnienie w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum UMK początkowo na etacie administracyjnym, a następnie naukowo dydaktycznym. W marcu 2008 rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w Regionalnym Szpitalu Specjalistycznym w Grudziądzu, kontynuowane później w Klinice Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dra Jana Bizuela w Bydgoszczy. Do dnia dzisiejszego łączę pracę naukowo-dydaktyczną w Katedrze Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum UMK z pracą kliniczną w Klinice Chorób Naczyń.

Miejscem mojej pracy naukowej od roku 2008 jest Katedra Neuropsychologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.).

Dorobek naukowy będący przedmiotem postępowania habilitacyjnego obejmuje cztery publikacje opisujące genetyczne podłoże aspektów neuropsychologicznych w populacji osób otyłych, które wspólnie zatytułowałem:

„Zaburzenia poznawcze, objawy depresyjne i temperament afektywny w populacji osób z otyłością w aspekcie badań genetycznych”.

Łączna wartość wskaźnika IF dla tych publikacji to 12,653, a sumaryczna wartość punktowa MNiSW to 95 pkt.

Łączna liczba cytacji wynosi: 12.

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

„Zaburzenia poznawcze, objawy depresyjne i temperament afektywny w populacji osób z otyłością w aspekcie badań genetycznych”.

b) Publikacje i inne prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego,

Praca 1

Maciej Bieliński, Marta Tomaszewska, Marcin Jaracz, Joanna Pulkowska-Ulfig, D. Długosz, M. Sikora, A. Tretyn, Anna Kamińska, Roman Junik, Alina Borkowska. The polymorphisms in serotonin-related genes (5-HT_{2A} and SERT) and the prevalence of depressive symptoms in obese patients. *Neurosci. Lett.* 2015 : Vol. 586, s. 31-35
IF: 2.107 MNiSW: 20.000

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na pracy przy powstaniu koncepcji badania, formułowaniu hipotez badawczych oraz określeniu schematu badawczego. Ponadto mój udział dotyczył rekrutacji pacjentów, prowadzeniu wizyt badawczych z kolekcjonowaniem danych i materiałów badawczych, analizie statystycznej, interpretacji wyników oraz na napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Praca 2

Alina Borkowska, Maciej Bieliński, Wojciech Szczęsny, Krzysztof Szwed, Marta Tomaszewska, A. Kałwa, N. Lesiewska, Roman Junik, M. Gołębiwski, M. Sikora, A. Tretyn, K. Akiskal, H. Akiskal. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *J. Affect. Disord.* 2015 : Vol. 184, s. 193-197.
IF: 3.570 MNiSW: 35.000

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na pracy przy powstaniu koncepcji badania, formułowaniu hipotez badawczych oraz określeniu schematu badawczego. Ponadto mój udział dotyczył rekrutacji pacjentów, prowadzeniu wizyt badawczych z kolekcjonowaniem danych i materiałów badawczych, analizie statystycznej, interpretacji wyników oraz na napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Praca 3

Maciej Bieliński, Natalia Lesiewska, Marcin Jaracz, Marta Tomaszewska, M. Sikora, Artur Mieczkowski, Roman Junik, Anna Kamińska, A. Tretyn, Alina Borkowska. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in context of executive

functions and working memory in obese patients. *Neuropsychiatry* 2017 : vol. 7, nr 7, s. 739-744.

IF: 4.778 MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na pracy przy powstaniu koncepcji badania, formułowaniu hipotez badawczych oraz określeniu schematu badawczego. Ponadto mój udział dotyczył rekrutacji pacjentów, prowadzeniu wizyt badawczych z kolekcjonowaniem danych i materiałów badawczych, analizie statystycznej, interpretacji wyników oraz na napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

Praca 4

Maciej Bieliński, Marcin Jaracz, Natalia Lesiewska, Marta Tomaszewska, M. Sikora, Roman Junik, Anna Kamińska, A. Tretyn, Alina Borkowska. Association between *COMT* Val158Met and *DAT1* polymorphisms and depressive symptoms in the obese population *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017 : Vol. 13, s. 2221-2229

IF: 2.198 MNiSW: 25.000

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na pracy przy powstaniu koncepcji badania, formułowaniu hipotez badawczych oraz określeniu schematu badawczego. Ponadto mój udział dotyczył rekrutacji pacjentów, prowadzeniu wizyt badawczych z kolekcjonowaniem danych i materiałów badawczych, analizie statystycznej, interpretacji wyników oraz na napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

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

Wprowadzenie

Otyłość jako problem zdrowia publicznego

W ostatnich dziesięcioleciach otyłość stawała się coraz poważniejszym problemem zdrowotnym na całym świecie, szczególnie w krajach o wysokim stopniu rozwoju społeczno-

gospodarczego, gdzie jest wyrazem przede wszystkim spożycia diety wysokokalorycznej. W 2014 roku na świecie prawie 2 miliardy ludzi miało nadwagę, a 600 milionów było otyłych (WHO, 2017). W Polsce rośnie liczba osób żyjących z tym problemem. Wyniki uzyskane w badaniu Pol-MONICA w 1984, 1988 i 1993 roku ujawniły, że odsetek otyłych kobiet zwiększył się z 28% do 29%, a otyłych mężczyzn wzrosło z 18,6% do 22,4% w tym okresie. Ostatnie badania rzucają nowe światło na związek między otyłością a jej współistniejącymi chorobami psychicznymi oraz ich subkliniczną manifestacją. Prowadzone są prace nad czynnikami sprzyjającymi powstawaniu otyłości, które uwzględniają specyficzne uwarunkowania osobowościowe i temperamentalne, poznawcze i neurobiologiczne, w tym genetyczne. Jednym z bardziej interesujących kierunków poszukiwań są badania z zakresu wspólnej etiologii zaburzeń poznawczych i emocjonalnych w otyłości, które mogą stanowić predyktory otyłości olbrzymiej i odgrywać ważną rolę w jej przebiegu, obrazie klinicznym i leczeniu.

Objawy zaburzeń afektywnych wśród osób z otyłością

W dostępnych publikacjach stwierdzono, że podwyższona masa ciała jest czynnikiem ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie objawów depresyjnych (Bruffaerts i wsp., 2008), z wysoką częstością ich występowania (Cassano i wsp., 2002; Kessler i wsp., 2003). W badaniach klinicznych nad zachowaniem osób z nadmierną masą ciała wykazano, że pacjenci otyli prezentują wyższą impulsywność z zaburzeniem kontroli impulsów (Kulendran i wsp., 2014), a ponadto charakteryzują się cechami dwubiegunowości w regulacji nastroju (Vannucchi i wsp., 2014). W wielu obserwacjach zaburzenia nastroju, w szczególności depresja, są ważnymi czynnikami ryzyka wystąpienia otyłości, ale i przeciwnie, otyłość wiąże się z wyższym ryzykiem zaburzeń afektywnych (Sachs-Ericsson i wsp., 2007; Luppiono i wsp., 2010). Co ważne depresja i otyłość są związane z podwyższoną śmiertelnością i obniżoną jakością życia; w związku z tym ich zapobieganie i leczenie są ważnymi priorytetami działań na rzecz poprawy zdrowia publicznego w wielu krajach uprzemysłowionych. Jednak w przypadku otyłości interwencje prozdrowotne rzadko skutkują trwałą utratą wagi i często nie zapobiegają rozwojowi i nasilaniu się otyłości (Stice i wsp., 2008). Podobnie w przypadku zaburzeń depresyjnych istnieje pilna konieczność opracowania bardziej skutecznych metod terapeutycznych i nowych strategii leczenia (Gatt i wsp., 2015). Lepsze zrozumienie procesów, które odpowiadają za przyrost masy ciała i zwiększoną

zachorowalność związaną z depresją, ułatwiłoby opracowanie skuteczniejszych interwencji profilaktycznych i terapeutycznych.

Innym współcześnie badanym aspektem są nowe koncepcje zróżnicowanych typów otyłości. Badania koncentrujące się na poszukiwaniu mechanizmów neurobiologicznych uzależnień wskazują na pewne wspólne podłoże uzależnienia od jedzenia i uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych. Zwraca się uwagę na znaczenie w tym procesie aktywności osi jelitowo-mózgowej (konkretnie jelitowo-podwzgórzowej), regulacji prodopaminergicznej, tzw. zespołu niedomogi układu nagrody RDS (reward deficiency syndrome), a także zmian funkcji genomu w reakcji na czynnik uzależniający - substancję psychoaktywną lub dietę. Badania te, umożliwiające lepsze zrozumienie mechanizmów neurogenetycznych i nutriepigenetycznych pozwolą na opracowanie bardziej skutecznych metod prewencji zespołów metabolicznych i otyłości, szczególnie podtypu RDS (Blum i wsp., 2017).

Temperament afektywny a epigenetyka i przebieg kliniczny otyłości

W ostatnich stuleciach naukowcy i klinicyści badając przebieg kliniczny chorób czynili obserwacje wskazujące na występowanie specyficznego zachowania pacjentów z poszczególnymi chorobami przewlekłymi.

Już w XIX wieku Emil Kraepelin założył, że zachowanie człowieka ma związek z temperamentem i wyróżnił cztery typy temperamentu: depresyjny, maniakalny, cyklotymiczny i drażliwy (1899). Natomiast Ernest Kretschmer uważał, że istnieje związek między budową ciała a temperamentem, a temperament może predysponować do wystąpienia określonej choroby psychicznej i wprost reguluje przebieg chorób psychicznych. Kontynuacją badań nad korelacjami temperamentu i chorobowością były obserwacje i prace amerykańskiego psychiatry pochodzenia ormiańskiego – Hagopa Akiskala, który na podstawie twierdzeń Kraepelina i Kretschmera założył istnienie pięciu typów temperamentu afektywnego: depresyjnego, hipertymicznego, cyklotymicznego, drażliwego i lękowego (Akiskal i wsp., 2005). Aktualnie temperament uznawany jest za czynnik stały. Jego podstawa związana jest z istnieniem dziedzicznej esencji osobowości, która warunkuje między innymi sposób reakcji i regulacji zachowania, a przy tym nie podlega zmianie w trakcie życia człowieka (Strelau, 2009). Hagop Akiskal w swojej koncepcji opisującej temperament afektywny zakłada, że regulacja afektu i jego zaburzenia wynikają z tego samego podłoża genetycznego i podobnych mechanizmów patofizjologicznych (Akiskal i wsp., 1995).

Ponadto istnieją doniesienia wiążące typy temperamentu afektywnego z predyspozycją do rozwinięcia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych na podstawie badań polimorfizmów genetycznych (Perugi i wsp., 2012). Wyniki tych badań pokazują, że niektóre wymiary temperamentu afektywnego związane z dwubiegunowością mogą prognozować utratę kontroli impulsów u pacjentów otyłych. Także poszczególne typy temperamentu, szczególnie tzw. „czarna triada”, stanowiąca konfigurację wymiarów „chorobowych” temperamentu, mogą pełnić rolę sprzyjającą rozwinięciu zaburzeń psychicznych (cyklotymiczny, drażliwy, lękowy), bądź rolę ochronną (hipertymiczny). A otyłość, w tym szczególnie otyłość ogromna, jest związana z większym ryzykiem współchorobowości w zakresie schorzeń psychicznych, i ta relacja związana jest między innymi z wymiarami temperamentu afektywnego (Amann i wsp., 2009).

Dysfunkcje kory przedczołowej w otyłości

Kora przedczołowa mózgu pełni bardzo istotną funkcję na wielu etapach inicjacji i regulacji działań człowieka. To w zakresie działania kory przedczołowej leży wykorzystywanie zbieranych przez narządy zmysłów informacji zewnętrznych w celu przewidywania pozytywnych bądź negatywnych ich następstw. To także kora przedczołowa pozwala na zestawienie nowych treści z informacjami zawartymi w pamięci mózgowej. Główny zakres działania kory przedczołowej to pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze oraz bardzo istotne dla zdolności uczenia się: zdolność do myślenia abstrakcyjnego i wnioskowanie poprzez tworzenie analogii (Volle i wsp., 2010; Lane i wsp., 2008).

Mechanizmy uszkodzenia kory przedczołowej są bardzo różne, od klinicznie jawnych jak urazy głowy, następstwa chorób naczyń mózgowych, guzy OUN, operacje neurochirurgiczne oraz choroby neurodegeneracyjne. Należy jednak pamiętać, że wyróżnia się także wiele innych czynników ryzyka powstania dysfunkcji poznawczych, które dzielimy na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Podstawowym niemodyfikowalnym czynnikiem związanym z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego jest wiek. Innymi istotnymi czynnikami niemodyfikowalnymi, które stanowią materiał badań naukowych, są czynniki genetyczne (Han i wsp., 2008). Sprawność funkcji poznawczych powiązanych z korą przedczołową zależy na przykład od aktywności układów neuroprzekaźnikowych, szczególnie od przekaźnictwa dopaminergicznego, bądź aktywności układu neutrofin. Przykładowym modyfikowalnym czynnikiem deterioracji poznawczej jest nadmiar tkanki tłuszczowej.

Rozpowszechnienie i rodzaj dysfunkcji poznawczych wśród chorych z otyłością jest problemem nadal badanym. Początkowo uważano, że w otyłości występują specyficzne zaburzenia procesów poznawczych. Niemniej w toku prowadzonych studiów naukowych w badaniach nad homogenną grupą młodych otyłych, nieobciążonych dodatkowymi chorobami, opisano liczne deficyty w wielu wymiarach funkcjonowania mózgu, nie układające się w specyficzny układ zaburzeń funkcji poznawczych (Lokken i wsp., 2009). W wielu badaniach nadmierna ilość tkanki tłuszczowej jest wiązana z większym ryzykiem rozwinięcia otępienia naczyniopochodnego, ale także otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Obserwowano także, że otyłość wiąże się ze stwierdzaną w badaniach neuroobrazowych atrofią tkanki mózgowej (Ho i wsp., 2010).

Neuropsychologia dysponuje bogatym wachlarzem testów badających funkcjonowanie kory przedczołowej. Szeroko stosowanym i uznanym testem, o utrwalonej pozycji badawczej jest Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). WCST pozwala na ocenę szeregu funkcji kory przedczołowej, w tym pamięć operacyjną, funkcje wykonawcze, sprawność myślenia abstrakcyjnego oraz zdolność dokonywania dynamicznych zmian strategii poznawczych pod wpływem informacji zwrotnych (Berg, 1948; Lane i wsp., 2008; Eling i wsp., 2008).

Cele i hipotezy badawcze

W badaniach przyjęto następujące hipotezy badawcze:

- 1) U osób z otyłością występują dysfunkcje poznawcze związane z nieprawidłową aktywnością kory przedczołowej mózgu;
- 2) U osób z otyłością mogą występować zaburzenia afektywne, głównie objawy depresji o istotnym nasileniu klinicznym;
- 3) Dysfunkcje poznawcze w grupie osób z otyłością mogą być związane z czynnikami klinicznymi, nasileniem objawów depresji, wynikami badań biochemicznych i czynnikami demograficznymi;
- 4) Polimorfizm badanych genów w grupie osób otyłych może mieć związek ze sprawnością funkcji poznawczych, nasileniem objawów depresji, nasileniem wymiarów temperamentu afektywnego i z czynnikami klinicznymi choroby;

- 5) Wymiary temperamentu afektywnego wykazują w grupie chorych z otyłością specyficzne zróżnicowanie i korelują z czynnikami klinicznymi choroby.

W celu weryfikacji powyższych hipotez badawczych przeprowadzono badanie, którego celem głównym była ocena występowania i zaawansowania objawów depresyjnych i dysfunkcji kory przedczołowej oraz analiza temperamentu afektywnego w populacji osób otyłych w kontekście polimorfizmów wybranych genów przekąźnictwa serotonergicznego, dopaminergicznego oraz genu mózgowego czynnika neurotroficznego BDNF.

Porządkując poszczególne etapy pracy sformułowano także poniższe cele szczegółowe:

- 1) Ocena funkcji wykonawczych, nasilenia objawów depresji i temperamentu afektywnego w grupie osób otyłych.
- 2) Ocena zależności pomiędzy stopniem otyłości, parametrami klinicznymi otyłości, czynnikami demograficznymi, a wykonaniem WCST.
- 3) Analiza zależności pomiędzy parametrami klinicznymi otyłości, temperamentu afektywnego, wynikami testu WCST, nasileniem objawów depresji, a polimorfizmami badanych genów:
 - a. Układu dopaminergicznego:
 - gen transportera dopaminy (DAT) - polimorfizm VNTR fragmentu promotorowego
 - gen katechol-o-metylotransferazy (COMT) - polimorfizm Val108(158)Met
 - b. układu serotonergicznego:
 - gen transportera serotoniny (SERT; 5HTTLPR) - polimorfizm ins/del
 - gen receptora serotoninowego 2A (5HT2A) polimorfizm 1438G/A
 - c. genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) - polimorfizm Val66Met

Grupa badana

Badania zostały przeprowadzone sumarycznie w grupie 506 osób otyłych, narodowości polskiej, rasy kaukaskiej. Niemniej z powodów technicznych wyniki badań

genetycznych były dostępne u 390 chorych. Wszyscy uczestnicy zostali poddani badaniom w kierunku wtórnych przyczyn otyłości, których wykrycie wiązało się z wykluczeniem z udziału w badaniu. Wszyscy uczestnicy wyrazili zgodę na udział w badaniu wypełniając i podpisując formularz świadomej zgody.

Kryteriami wykluczenia były:

- obecność ciężkiej choroby somatycznej,
- obecność choroby bądź zaburzenia psychiatrycznego zgodnie z klasyfikacją zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM IV),
- choroba neurologiczna,
- uzależnienie od narkotyków, leków lub alkoholu.

Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o celach badania i wyrazili na udział w nim świadomą zgodę. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej UMK, Collegium Medium w Bydgoszczy (nr 533/2008), a badanie zostało przeprowadzone zgodnie standardami Deklaracji Helsińskiej.

Metodologia

Ocena kliniczna

Ocena kliniczna opierała się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Szczególny nacisk położono na aspekty, które wpływają na przyrost masy ciała lub które wiążą się z zaburzeniami psychicznymi, takie jak analizy biometryczne i współistniejące choroby, np. nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i cukrzyca. Wykonano także analizę biometryczną w celu pomiaru masy ciała (kg), wzrostu (m) i BMI (ang. body mass index). Obliczono wskaźnik BMI, jako parametr umożliwiający diagnozę otyłości, jako stosunek masy ciała (kg) do kwadratu wysokości ciała (m^2). Pierwotna otyłość była rozpoznawana przy wartości wskaźnika BMI \Rightarrow 30. Wtórne przyczyny otyłości zostały wykluczone w oparciu o wywiad chorobowy, badanie fizykalne i wyniki biochemiczne (np. poziom kortyzolu, prolaktyny i hormonów tarczycy).

Ocena nasilenia objawów depresji

W tym celu wykorzystano Inwentarz Depresji Becka (BDI) i Skalę Depresji Hamiltona (HAM-D). Na podstawie wyniku BDI u pacjentów, którzy uzyskali 12 lub więcej punktów, zdiagnozowano klinicznie istotne objawy depresji.

HAM-D jest kwestionariuszem wielokrotnego wyboru, przydatnym do pomiaru poziomu objawów depresji wśród pacjentów. Kwestionariusz wypełnia wykwalifikowany medyk, stąd uważa się, że HAM-D jest obiektywnym narzędziem do pomiaru intensywności objawów depresji. HAM-D, który jest przeznaczony dla osób dorosłych, określa poziom obserwowanych objawów depresji, w tym obniżony nastrój, bezsenność, lęk i utratę wagi.

Ocena funkcjonowania kory przedczołowej – Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST)

Do oceny funkcji kory przedczołowej została wykorzystana skomputeryzowana wersja WCST z instrukcjami w języku polskim. Mierzono następujące parametry psychometryczne:

- a) procent popełnionych błędów perseweracyjnych (WCST_P) – odzwierciedla on sztywność myślenia i niemożność zmiany reakcji pod wpływem informacji nowych, czyli trudność w dostosowaniu się do zmieniających się warunków sytuacyjnych,
- b) procent popełnionych błędów nieperseweracyjnych (WCST_NP) – to odsetek błędów związanych ze skutecznością funkcji uwagi (ukazuje reakcje przypadkowe, nieuporządkowane), świadczy o osłabionej kontroli poznawczej
- c) procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (WCST_CLR) – jest to parametr będący odzwierciedleniem umiejętności utrzymania stosowanej koncepcji logicznej, ale również jest wyrazem zdolności do planowania działań na podstawie odbieranych nowych informacji bieżąco reprezentowanych w otoczeniu,
- d) liczba poprawnie ułożonych kategorii (WCST_CC) – liczba ta jest odzwierciedleniem skuteczności myślenia oraz wyraża zdolność do prawidłowego reagowania na podstawie otrzymywanych nowych informacji, zdobytych doświadczeń oraz sygnałów zwrotnych,
- e) liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (WCST_1st) – która jest wyrazem biegłości w formułowaniu koncepcji logicznej.

Ocena temperamentu afektywnego

Badanie nasilenia typów temperamentu afektywnego wykonano przy pomocy skali TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire). Kwestionariusz zawiera 110 twierdzeń dla kobiet i 109 dla mężczyzn. Możliwe odpowiedzi które zaznacza osoba badana to „tak” lub „nie”. Twierdzenia pogrupowane są tak, by podzielić kwestionariusz na pięć części. Pozycje od 1 do 21 dotyczą temperamentu depresyjnego, od 22 do 42 temperamentu cyklotymicznego, od 43 do 63 temperamentu hipertymicznego, od 64 do 84 temperamentu drażliwego a od 85 do 110 temperamentu lękowego. Wynik uzyskujemy dzieląc liczbę uzyskanych punktów z każdej części przez ilość pytań w niej zawartych (Akiskal i Akiskal, 2005). W badaniu zastosowano wersję polską skali opracowaną w Katedrze Neuropsychologii Klinicznej CM UMK (Borkowska i wsp., 2010).

Oznaczenia genetyczne

Geny przekazywania serotoninergetycznego

W wielu publikacjach sugeruje się, że transmisja serotoninergetyczna odgrywa istotną rolę w zaburzeniach odżywiania. U ludzi serotonina i jej agoniści w regulacji łaknienia powodują zmniejszenie apetytu i spożywania pokarmu, redukcję masy ciała i zwiększenie wydatków na energię.

Aktywność transportera serotoniny (SERT) jest ujemnie skorelowana z BMI, co prawdopodobnie tłumaczy skuteczność selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w leczeniu otyłości. Gen kodujący SERT znajduje się na długim ramieniu chromosomu 17 (17q11.1-17q12). Polimorfizmy w transkrypcyjnym regionie regulatorowym tego genu (region polimorficzny połączony z genem 5-HTTLPR: SERT) obejmują region o zmiennej długości, który jest bogaty w pary guanina-cytozyna. Brak lub obecność fragmentu 44-bp w tym regionie skutkuje odpowiednio krótkim (S) lub długim (L) wariantem; te warianty różnią się aktywnością promotora genu. Allel S jest związany z niższą wyjściową aktywnością transkrypcyjną genu SERT, co skutkuje mniejszą wydajnością wychwytu zwrotnego serotoniny. Do chwili obecnej nie jest jasne, czy polimorfizm 5-HTTLPR jest związany z otyłością. Wyniki współczesnych badań wskazują natomiast na istotne znaczenie polimorfizmu S/S genu transportera serotoniny w etiologii większej sensytywności na bodźce psychologiczne prezentowane w otoczeniu, co skutkuje zmniejszoną odpornością na stres

psychologiczny i może być istotnym czynnikiem w rozwoju depresji pod wpływem sytuacji życiowych.

Gen kodujący receptor serotoniny 2A (5-HT_{2A}) znajduje się na długim ramieniu chromosomu 13 (13q14-q21). Najczęściej badany polimorfizm tego genu jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu, 1438 G/A, w regionie promotorowym. W kilku badaniach zbadano możliwą rolę tego polimorfizmu w otyłości, ale wyniki są niejednoznaczne.

Oba te polimorfizmy zostały również zbadane w kontekście ich związku z objawami depresji.

Geny przekąźnictwa dopaminergicznego

Wiele badań genetycznych dostarcza dowodów na to, że geny zaangażowane w neurotransmisję dopaminergiczną związane są z osobowością i chorobami psychicznymi (Gatt i wsp., 2015; Davis i wsp., 2013; Huang i wsp., 2010; Felten i wsp., 2011; Joyce i wsp., 2014; Opmeer i wsp., 2014).

Polimorfizm genu katechol-o-metylotransferazy (COMT)Val158Met wiąże się także z wczesnym pojawieniem się zaburzeń depresyjnych. Wpływ genotypu COMT na jądro migdałowe nie jest tak wyraźny, jak jego wpływ na korę przedczołową. Jednak spekuluje się, że zmiany w aktywacji w obrębie tych obszarów, które wynikają z polimorfizmu COMT, mogą powodować podatność na zaburzenia afektywne (Opmeer i wsp., 2014). COMT był też jednym z pierwszych genów kandydujących, który został uznany jako istotny dla pamięci operacyjnej, gdyż jego polimorfizm funkcjonalny wiąże się ze zróżnicowaną aktywnością dopaminy w korze przedczołowej mózgu. Gen kodujący COMT zlokalizowany jest na chromosomie 22q11 i posiada funkcjonalny polimorfizm związany z zamianą aminokwasu waliny na metioninę w kodonie 108/158 (polimorfizm Val158Met). Allel metioninowy posiada mniejszą aktywność kataboliczną, niż allel walinowy, co wiąże się z wyższym poziomem dopaminy w korze przedczołowej u osób z tym wariantem genu COMT (Lachman i wsp., 1996). Wykazano zależność pomiędzy lepszym wykonaniem WCST, a allelem Met genu COMT u osób zdrowych oraz u chorych na schizofrenię.

Innym genem, który ma znaczenie w regulacji łaknienia, nastoju i wykazuje związek z funkcjami kory przedczołowej mózgu jest gen transportera dopaminy DAT. Thaler i wsp.

(2012) odkryli, że homozygotyczność względem dziesięciokrotnego (10/10) allelu DAT1 determinuje ryzyko związane z objawami związanymi z jedzeniem, podczas gdy Sikora i wsp. (2013) ujawnili, że homozygotyczność w przypadku dziewięciokrotnego allelu (A9/A9) była związana z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI) w grupie 506 kobiet. Inne badania dostarczają sprzeczne wyniki i wnioski. Aktywny transporter dopaminy ludzkiej (DAT) reguluje stężenie dopaminy w szczelinie synaptycznej między neuronami dopaminowymi i jest głównie rozprowadzany w zwojach podstawy mózgu człowieka. Rolą tego specyficznego białka jest wychwyt zwrotny dopaminy uwalnianej do końcówek presynaptycznych. Dlatego aktywność dopaminergiczna w neurotransmisji synaptycznej ulega zahamowaniu. Również gen DAT1 nazwany SLC6A3, jest zlokalizowany na chromosomie 5p15.3 i ma polimorfizm liczby powtórzeń fragmentu tandemowego (VNTR) o długości 40 par zasad. Dwa najczęściej występujące allele mają odpowiednio dziewięć i dziesięć powtórzeń. Allel A9 jest przypuszczalnie związany z wyższymi poziomami dopaminy w prążkowiu i jest częstszy wśród osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. W niektórych badaniach homozygotyczność allelu A9 (DAT-S) została powiązana z zmniejszoną ekspresją białka transportującego, prowadzącą do wyższej dostępności dopaminy w synapsach i podwyższonej reaktywności prążkowiego. Przeciwnie, homozygotyczność dziesięciokrotnego allelu (A10; DAT-L) jest odpowiedzialna za wyższe ogólne stężenie DAT, które koreluje z wychwytem zwrotnym dopaminy (DA), a zatem jest związane ze zmniejszoną dostępnością synaptycznej dopaminy. Jednak dokładne efekty na ekspresję DAT są nadal niejasne z powodu dowodów opisujących odwrotne wyniki w odniesieniu do wspomnianego polimorfizmu DAT1 SLC6A3 i stężenia DA.

Ludzki receptor dopaminy typu czwartego (D4) jest kodowany przez gen DRD4 i jest zlokalizowany w regionach korowych i podkorowych. Wykazuje on wyższe stężenie w korze przedczołowej, jądrze migdałowatym i hipokampie oraz ograniczoną ekspresję w regionach prążkowiego (Defagot, 1997, Prmius, 1997). Wykazano, że gen ten ma znaczenie w etiologii zaburzeń psychiatrycznych i afektywnych. Analiza dotyczyła polimorfizmu w egzonie trzecim związanego z powtórzeniami fragmentu złożonego z 48 par zasad (VNTR DRD4). Warianty stwierdzanych alleli obejmują różne liczby powtórzeń od 2R do 11 R. Wariant DRD4 7R koduje receptor dopaminowy ze słabszym sygnałem hamującym cykliczny monofosforan adenozyliny (cAMP) w porównaniu do krótszych form, co wskazuje na niedostateczną funkcjonalność receptora (Chung, 1996; Asghari, 1995).

Mózgowy czynnik troficzny nerwów

Ludzki gen BDNF znajduje się na chromosomie 11p14.1 (Hanson i wsp., 1992). Najnowsze doniesienia opisujące zagadnienia związane z polimorfizmami genu BDNF często dotyczą polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP – single nucleotide polymorphism) Val66Met. Ten polimorfizm znajduje się na 66 kodonie proBDNF i obejmuje konwersję waliny do metioniny w regionie promotorowym końca 5' genu. Ta mutacja zaburza wewnątrzkomórkowy transport i gromadzenie pro-BDNF i jest związana z nieprawidłowym wydzielaniem BDNF, a zatem niższym stężeniem BDNF w surowicy (Egon i wsp., 2003; Chan i wsp., 2004).

Opierając się na badaniach oceniających stężenie BDNF w OUN, ocenia się, że polimorfizm Val66Met może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń odżywiania i upośledzenia funkcji poznawczych. Od wielu lat podnosi się związek pomiędzy polimorfizmem genu BDNF a predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej. W kontekście otyłości wiele badań pokazuje wpływ BDNF na spożycie żywności, preferencje żywieniowe, wskaźnik masy ciała (BMI). Jednak dokładny mechanizm, według którego BDNF wpływa na apetyt, a tym samym przyczynia się do rozwoju otyłości, wciąż nie jest znany (Unger i wsp., 2007). Ponadto nie jest jasne, który allel BDNF (Val lub Met) jest odpowiedzialny za większy przyrost masy ciała. Literatura przedstawia również niespójne wyniki dotyczące związku między polimorfizmem genu BDNF a funkcjami wykonawczymi i pamięcią operacyjną.

Sekwencje starterów użyte w oznaczeniach genetycznych

Gen i badany polimorfizm	Sekwencja starterów F-forward, R-reverse	Źródło
5-HTT <i>insercja promotorowa</i>	primer F (lewy): GGCGTTGCCGCTCTGAATGC primer R (prawy): GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC	Stoltenberg i wsp. 2002
5-HT2A1438G/A	primer F (lewy): ACCAAGGGACTCCTGGTTTC primer R (prawy): CTGGGTGGGATATTTCTGCT	Du i wsp. 2000
BDNF <i>Val66Met</i>	primer F (lewy): TTCTCCCTACAGTTCCACCAG primer R (prawy): GTTTCCCTTCTGGTCATGGA	Startery projektowane
COMT <i>Val108(158)Met</i>	primer F (lewy): AGCTCCAAGCGCGCTCACAG primer R (prawy): CAAAGTGCGCATGCCCTCCC	Li i wsp. 1996
DAT1 <i>3' UTR VNTR</i>	primer F (lewy): TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG primer R (prawy): CTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG	Startery projektowane
DRD4 <i>VNTR</i>	primer F (lewy): GCGACTACGTGGTCTACTCG primer R (prawy): AGGACCCTCATGGCCTTGC	Lichter i wsp., 1993

Wyniki

Związek między polimorfizmami COMT (Val158Met) i DAT1 (VNRT) z objawami depresji u osób otyłych

Zbadany związek alleli DAT1 z nasileniem objawów depresji i BMI ujawnił zależność pomiędzy genotypami DAT1 i wynikami obu skal badających nasilenie objawów depresyjnych oraz nasilenie otyłości. Osoby homozygotyczne dla allelu 9/9 uzyskały wyższe wyniki w zakresie BDI i HAM-D, co sugeruje większe nasilenie subiektywnie i obiektywnie ocenianych objawów depresji. Podobne wyniki obserwowano w obu płciach. Ten allel był również związany z najwyższym BMI, co wskazuje, że Ci pacjenci są bardziej narażeni na rozwój otyłości. Podobną analizę przeprowadzono dla badanego polimorfizmu genu COMT. Pacjenci homozygotyczni Met/Met uzyskali najwyższe wyniki w skali depresji, w porównaniu z pozostałymi polimorfizmami tego genu. Najwyższe wartości BMI stwierdzono u osób z allelem Val, ale związek pomiędzy polimorfizmem COMT i otyłością nie osiągnął

znamienności statystycznej. Stwierdzono istotne interakcje pomiędzy BDI i HAM-D, a wiekiem, BMI, DAT1 i COMT (analizy jednowymiarowe). Analizy wielowymiarowych efektów interakcji dla BDI, HAM-D i BMI ujawniły istotne zależności dla płci, wieku i obu badanych polimorfizmów.

Związek między polimorfizmami genów 5-HT2A i SERT (5-HTTLPR) a rozpowszechnieniem i nasileniem objawów depresji u pacjentów otyłych.

Kliniczne istotne objawy depresji rozpoznano u 39% badanych (w grupie badanej n=180). W tej grupie badanej nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wyników BDI, HAM-D oraz wartości BMI w podgrupach z różnym układem alleli badanego polimorfizmu SERT. Również polimorfizm promotora (1438G/A) genu 5-HT 2A nie był czynnikiem różnicującym badaną grupę otyłych pod względem wyniku BDI, HAM-D i wartości BMI.

Związek polimorfizmu SERT (5-HTTLPR) z temperamentem afektywnym w populacji osób otyłych.

Badanie wykonano w populacji 390 chorych. Kobiety uzyskały wyższe wskaźniki subiektywnie odczuwanej depresji mierzonej przy pomocy BDI, podczas gdy mężczyźni osiągnęli wyższe wyniki w HAM-D (obiektywna ocena natężenia objawów depresji wykonywanych przez psychiatrę).

W całej badanej grupie najwyższe wyniki zanotowano w zakresie temperamentu hipertymicznego w kwestionariuszu TEMPS-A. Kobiety osiągały wyższe wyniki w podskalach temperamentu depresyjnego i lękowego, podczas gdy mężczyźni w wymiarze temperamentu drażliwego i cyklotymicznego. W dalszej analizie wyodrębniono szczególną grupę chorych z otyłością III stopnia (otyłość ogromna, otyłość śmiertelna). Następnie porównano wyniki tej grupy z pozostałymi osobami w grupie badanej. Pacjenci z otyłością ogromną, w porównaniu z osobami z otyłością I i II stopnia, byli istotnie młodsi, charakteryzowali się wyższym wynikiem w skali HAM-D oraz większym nasileniem cech w wymiarze cyklotymicznym i hipertymicznym temperamentu afektywnego, natomiast istotnie niższe w wymiarze drażliwości.

Szczegółowa analiza z użyciem korelacji częściowych Tau Kendalla wykazała, że zarówno genotyp, jak i płeć wykazują znaczącą korelację z wynikami BDI i HAM-D.

Opis analizy zależności pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR, BMI i objawami depresji wykazuje, że otyli pacjenci z genotypem L/L prezentowali znacząco wyższy BMI i wyższe nasilenie objawów depresji mierzonych za pomocą BDI i HAM-D. Badani heterozygotyczni pod względem genotypu S/L uzyskali znacząco niższe wyniki we wszystkich wymiarach temperamentu afektywnego, w porównaniu z pozostałymi genotypami, z wyjątkiem wymiaru hipertymicznego, w którym ich wynik uzyskali wynik najwyższy.

Pacjenci z genotypem S/S uzyskali znacznie wyższe wyniki w wymiarze depresyjnym i lękowym temperamentu afektywnego, w porównaniu do genotypów S/L i L/L, a istotnie niższy w podskali temperamentu hipertymicznego. Pacjenci z genotypem L / L prezentowali najwyższe wyniki w wymiarze temperamentu cyklotymicznego, w porównaniu z pozostałymi genotypami. Stosując technikę korelacji częściowej Tau Kendalla stwierdzono, że genotyp wykazał znaczące korelacje z wynikami w wymiarze depresyjnym, cyklotymicznym i drażliwym TEMPS-A, podczas gdy płeć wykazała istotne zależności ze wszystkimi wymiarami temperamentu afektywnego w TEMPS-A.

Polimorfizm Val66Met genu mózgowego czynnika troficznego nerwów a funkcje kory przedczołowej wśród osób z otyłością

Do badania w tej pracy włączono 375 osób z otyłością I,II i III stopnia. Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci homozygotyczni pod względem allelu Val/Val charakteryzowali się istotnie wyższym BMI i gorszymi wynikami dla większości badanych parametrów WCST. Stosując technikę korelacji częściowej współczynnika korelacji Tau Kendalla, stwierdzono, że zarówno genotyp, jak i płeć wykazują istotne korelacje z BMI, WCST_P i WCST_NP. Ten sam test wykazał także, że zarówno genotyp i BMI istotnie korelowały parametrami z WCST_CLR, WCST_CC i WCST_1st. Korelacje dotyczące BMI były statystycznie silniejsze niż genotypu w kontekście wyników WCST. Analizę przeprowadzono również przy podziale grupy na podgrupę z I i II stopniem otyłości (n = 227) oraz na podgrupę z III stopniem otyłości (n = 148). Pacjenci z otyłością olbrzymią charakteryzowali się młodszym wiekiem i gorszymi wynikami w zakresie parametrów WCST: liczba błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych oraz liczbą odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną. Test korelacji rang Spearmana wykazał, że BMI istotnie korelowało z gorszymi wynikami WCST.

Stwierdzono istotny wpływ interakcji parametrów WCST dla płci, wieku, BMI i badanego polimorfizmu BDNF (analiza jednowymiarowa).

Omówienie wyników wraz ze wskazaniem możliwości ich ewentualnego wykorzystania

Polimorfizmy 1438 G/A 5-HT2A (1438 G/A) i 5-HTTLPR (L/S) a objawy depresyjne i temperament afektywny w grupie osób otyłych

Poprzednie badania dotyczące związku między polimorfizmem L / S 5-HTTLPR i otyłością przyniosły sprzeczne wyniki. Podobnie jak wyniki pracy 1 w populacji 180 chorych nie wykazały zależności między BMI a polimorfizmem L/S 5-HTTLPR. Podobnie nie zaobserwowano związku między genotypem 5-HTTLPR a nasileniem objawów depresji (mierzonych za pomocą BDI i HAM-D). Taki wynik sugeruje, że u tych pacjentów polimorfizm genu transportera serotoniny nie jest istotnym czynnikiem związanym z objawami depresyjnymi. W przypadku polimorfizmu 1438 G/A genu receptora serotoniny 2A, w pracy 1 także nie wykazano znaczącej różnicy w parametrach otyłości jak i nasilenia objawów depresji. W wykonanej analizie na większej liczbie uczestników w pracy 2 (n=390) rozpowszechnienie istotnych objawów sięgnęło 50%. Ciekawą obserwacją jest rozbieżność w wynikach obiektywnych i subiektywnych objawów depresji między grupami kobiet i mężczyzn. Ta obserwacja może sugerować, że kobiety z otyłością częściej niż mężczyźni zgłaszają objawy depresyjne, w przeciwieństwie do rzeczywistej częstości występowania depresji. Być może objawy depresyjne u otyłych kobiet odgrywają ważną rolę w ich poszukiwaniu wsparcia. Praca 2 jest jednym z pierwszych opisującym charakter temperamentu afektywnego w populacji osób otyłych. Temperament hipertymiczny, lękowy i depresyjny był dominującymi afektywnymi temperamentami w badanej grupie. Kobiety i mężczyźni prezentowali inny profil afektywnych temperamentów. Kobiety osiągały wyższe wyniki w temperamentach lękowych i depresyjnych, natomiast mężczyźni w temperamentach hipertymicznym, cyklotymicznym i drażliwym. Dla porównania, zdrowi polscy pacjenci (obu płci) podobnie uzyskali najwyższe wyniki w temperamentie hipertymicznym, jednak mężczyźni mieli znacząco wyższe wyniki w temperamentach hipertymicznym i drażliwym, podczas gdy kobiety osiągały znacznie wyższe wyniki w zakresie temperamentów cyklotymicznych i lękowych (Borkowska i wsp., 2010). Może to wskazywać na inny profil temperamentu afektywnego

u otyłych osób z powodu różnic między płciami. Konieczne są jednak dalsze badania tego aspektu.

Porównując wyniki pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI>40) i otyłością (BMI<40) stwierdziliśmy, że pacjenci z chorobliwą otyłością są młodsi i mają wyższy wynik w HAM-D, ale nie w BDI. Ich wyniki były również wyższe w podskalach hipertymicznej i cyklotymicznej TEMPS-A, a niższe w innych domenach. Te wyniki mogą wskazywać na to, że otyłość olbrzymia bardziej predysponuje do zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. To częściowo potwierdza wyniki Amann i in. (2009), wskazując, że otyłość (szczególnie otyłość o charakterze chorobowym) wiąże się z większą liczbą zaburzeń psychicznych. Uzyskane wyniki wskazują na istotną zależność między polimorfizmem 5-HTTLPR, objawami depresji i temperamentem afektywnym u otyłych pacjentów. Zgodnie z hipotezą pracy 2 krótki allel 5-HTTLPR wiązał się z podskalą depresyjną TEMPS-A. Odpowiada to danym uzyskanym przez Gondę i in. (2008) od zdrowych osób, które wskazują, że krótki allel tego genu może być związany z wysokim ryzykiem depresji w populacji ogólnej, a także z innymi zaburzeniami związanymi z zaburzeniami emocjonalnymi. Wcześniejsze badania tej grupy badawczej (Gonda i wsp., 2006) wykazały związek pomiędzy krótkim allelem 5-HTTLPR a wynikami w podskalach cyklotymicznej, depresyjnej, lękowej i drażliwej TEMPS-A u kobiet. Może to sugerować związek między temperamentem afektywnym a polimorfizmem genu transportera serotoniny.

Co ciekawe, w publikacji numer 2 poziom objawów depresyjnych mierzony zarówno skalą samooceny (BDI), jak i skali obiektywnej (HAM-D) był związany z długim allelem, w przeciwieństwie do wcześniejszych obserwacji w zaburzeniach afektywnych (Caspi et al., 2010; Gonda et al., 2008). Jednym z możliwych wyjaśnień tego zjawiska może być to, że pacjenci cierpiący na zaburzenia afektywne i somatyczne mogą rozwinać różne typy depresji. Obserwuje się, że w otyłości manifestacja kliniczna depresji jest głównie nietypowa. Co więcej, długi allel 5-HTTLPR był związany z wyższym BMI (Tabela 4) i był znacznie bardziej rozpowszechniony u osób z otyłością olbrzymią.

W konkluzji należy podkreślić, że krótki allel 5-HTTLPR, może odgrywać kluczową rolę w obecności temperamentu depresyjnego u otyłych pacjentów, podczas gdy długi allel 5-HTTLPR wiązał się z rozwojem otyłości olbrzymiej i objawów depresji w badanej populacji.

Polimorfizmy COMT (Val158Met) i DAT1 (VNRT) w rozwoju otyłości

Wpływ wariantów DAT1 i COMT na aktywację ludzkiego systemu nagrody pozostaje słabo poznany. Dreher i wsp. (2009) zidentyfikowali interakcję między COMT i DAT1 w prążkowiu i w korze przedczołowej podczas oczekiwania na nagrodę oraz w korze przedczołowej i w śródmózgowiu w czasie dostarczania nagrody. Homozygoty A9 w przypadku DAT1 lub homozygoty Met dla COMT osiągają wyższą aktywację niż posiadacze allelu A10 lub genotypu Val/Val. Ta obserwacja przypuszczalnie odzwierciedla zmiany funkcjonalne wynikające z zwiększonej dostępności synaptycznej dopaminy.

Spożywanie pokarmu zwiększa poziom dopaminy w układzie nagrody, który jest odpowiedzialny za efekt nagradzania związanego z jedzeniem. Teoria otyłości, odnosząca się do odczucia nagradzania związanego ze spożywaniem nadmiernej ilości pożywienia, zakłada, że większa wrodzona reakcja na nagradzanie przy spożywaniu pokarmu prowadzi do objadania się i przyrostu wagi. Zgodnie z modelem uwrażliwienia na zachętę, uważa się, że powtarzane przyjmowanie pokarmów uznawanych przez jednostkę jako smaczne jest skorelowane ze zwiększoną reakcją regionów układu nagrody na sygnały związane z takimi pokarmami. W rezultacie uwarunkowanie to zwiększa spożycie pokarmu. Osoby z genotypami, które prawdopodobnie wiążą się z wyższą wydolnością dopaminy, mogą być bardziej narażone na zwiększenie masy ciała z powodu przejadania się. Porównanie poszczególnych pacjentów z podwyższonym BMI z różnymi genotypami wykazało, że nosiciele A9 DAT1 wykazują większą wagę niż nosiciele allelu A10, co jest zgodne z wynikami badań opisanych w pracy 3 (Yokum i wsp., 2015). Spożywanie wysoce smacznej żywności wiąże się z hedoniczną formą jedzenia, w których celem konsumpcji jest doświadczenie nagrody, a nie wyłącznie zaspokojenie potrzeb związanych z głodem pierwotnym.

Na podstawie uzyskanych wyników w publikacji 3 opisano istnienie zależności pomiędzy nosicielami alleli Val polimorfizmu COMT i wyższymi wartościami BMI, w porównaniu z homozygotami Met. Może to być związane z większą pojemnością przekąźnictwa dopaminergicznego.

Ponadto mechanizm epistatyczny między genotypami COMT i DAT1 opisanymi przez Hersrud i Stoltenberg może wyjaśniać otrzymane wyniki. W tym badaniu osoby prezentujące genotypy Met / 10 i Val / 9 były związane ze zwiększonym przyjmowaniem pokarmu, co może prowadzić do niepożądanego przyrostu masy ciała. W publikacji 3 najwyższą wartość BMI wykazano w grupie heterozygot. Zakładamy jednak, że takie wyniki mogły wynikać z obecności allelu Val, co wiąże się z nieprawidłowościami w sygnalizacji

dopaminergicznej i prowadzi do zwiększenia masy ciała i może obejmować także zmiany w synapsach dopaminergicznych. Transmisja synaptyczna zależy od konkretnych neurotransmiterów. Synapsa dopaminergiczna składa się z licznych elementów na błonach pre- i postsynaptycznych. Stężenie dopaminy jest regulowane dynamicznie za pomocą różnych mechanizmów, w tym sygnalizacji pre- i postsynaptycznej, presynaptycznego uwalniania neurotransmiterów i wychwytu zwrotnego przez DAT, a także dystrybucji docelowych receptorów na błonach pre- i postsynaptycznych. Określenie typów mechanizmów prowadzących do rozwoju otyłości jest przyczynkiem do stworzenia skutecznych metod leczenia otyłości, którymi jak dotąd współczesna medycyna nie dysponuje.

Polimorfizmy COMT (Val158Met) i DAT1 (VNRT) w rozwoju zaburzeń depresyjnych wśród osób z otyłością

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się niejednorodnością objawów, te natomiast odzwierciedlają różne patologie molekularne działające w różnych obszarach mózgu. Obszary związane z układem nagrody mózgu mogą mieć związek z manifestacją kliniczną depresji. Aktywacja dopaminergiczna prążkowie wywołuje nie tylko objawy hedonizmu, ale i euforię. Dysforia jest jednym z najbardziej widocznych przejawów zaburzeń depresyjnych. Przypuszcza się, że jest on związany z zaburzeniami sygnalizacji dopaminy w prążkowie. Obecne dane wskazują, że antagoniści dopaminy zmniejszają motywację, obniżają nastrój i indukują stan depresyjny. Nadmierne spożywanie pokarmów u pacjentów z nadwagą może powodować nadmierną stymulację obwodów dopaminergicznych i wyczerpywanie zapasów dopaminy w błonie presynaptycznej, a także aktywowanie mechanizmów wtórnych z powodu nadmiaru dopaminy w szczelinach synaptycznych.

Związek między zaburzeniami depresyjnymi a otyłością odnotowano w wielu badaniach; jednak mechanizm neurobiologiczny odpowiedzialny za to powiązanie pozostaje niejasny. W wynikach zamieszczonych w publikacji 3 analiza statystyczna ujawniła znamienne zależności między parametrami otyłości a intensywnością obiektywnych objawów depresji w HAM-D, ale nie subiektywnych w BDI. Lasserre i wsp. (2014) zasugerowali, że heterogeniczność objawów depresji może wyjaśniać sprzeczne wyniki objawów depresyjnych w otyłości. Ponadto autorzy zasugerowali, że depresja o cechach atypowych (np. podwyższony apetyt, jedzenie pod wpływem emocji i niska aktywność fizyczna) wiąże się ze zwiększeniem masy ciała. Liczne badania wskazują na pozytywny związek pomiędzy atypową depresją a wyższym BMI. U tych uczestników badań parametry otyłości są znacznie

większe niż u osób, które nigdy nie były w depresji lub u których występuje inny charakter depresji. Takie wyniki sugerują wysokie współwystępowanie między atypową depresją a otyłością. Logicznym następstwem będzie diagnozowanie podtypu depresji i określenie, jaki charakter kliniczny zaburzeń nastroju będzie silniejszym predyktorem otyłości.

Polimorfizm Val66Met czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego a funkcje kory przedczołowej u pacjentów z otyłością

Teorie neurorozwojowe są obecnie popularne wśród naukowców badających etiopatogenezę chorób psychicznych. Taki kierunek badań doskonale nawiązuje do zagadnień związanych z BDNF, który jest wiodącą neurotrofiną odpowiedzialną za wzrost, dojrzewanie i różnicowanie neuronów. Rola BDNF w zaburzeniach odżywiania wydaje się być złożona. Z jednej strony BDNF w mózgu działa jak czynnik sytości, z drugiej strony, ekspresja genu BDNF zależy od leptyny i cholecystokininy, z których oba działają na uczucie sytości i głodu. Jednak niektóre publikacje kwestionują związek między BDNF a otyłością. Według Beckers i wsp. (2008) nosiciele allelu metioniny mają wyższy BMI, a także zwiększone ryzyko rozwoju otyłości. Allel Met wiąże się również z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń odżywiania, takich jak bulimia i napadowe objadanie się. Zanotowano również obniżenie poziomów BDNF u kobiet z jadłowstrętem psychicznym. Wiele badań wskazuje na korelację między homozygotami Val a większym BMI w porównaniu z nosicielami Met u dorosłych i dzieci z wielu grup etnicznych. Takie obserwacje korespondują z wynikami opisanymi w pracy 4.

Do oceny funkcji kory przedczołowej w badanej populacji użyto Testu Sortowania kart Wisconsin. Wyniki WCST dla uczestników, którzy byli homozygotami Val były znacząco gorsze niż uczestników, którzy byli heterozygotyczni. Gorsze wyniki dla osób homozygotycznych dla Val były nieoczekiwane, ponieważ lepsze wyniki funkcji poznawczych były w poprzednich badaniach związane z allelem Val, na przykład u dzieci, osób starszych i pacjentów z chorobą Parkinsona. Głównym mechanizmem działania BDNF na procesy poznawcze jest promowanie wzmocnionych potencjałów synaptycznych. Długotrwałe wzmocnienie, jako forma plastyczności synaptycznej, wiąże się z komórkowym modelem pamięci długotrwałej. Rozszerzone wzmocnienie występuje podczas monosynaptycznego przewodzenia stymulacji o wysokiej częstotliwości i zwiększa wydajność transmisji synaptycznej. Ogólnie uważa się, że allel Met jest związany ze słabymi wynikami testów kognitywnych. Gorszy wynik w pamięci epizodycznej może być

spowodowany nieprawidłową aktywacją neuronów hipokampa spowodowaną niższym wydzielaniem BDNF u nosicieli allelu Met. W badaniu dotyczącym otyłości populacja nosicieli allelu Met osiągnęła w WCST gorsze wyniki i popełniła więcej błędów perseweracyjnych. W niniejszym badaniu habilitant przeprowadził dalsze analizy, stosując metodę współczynnika korelacji cząstkowej Tau Kendalla i ustalił, że wyższa masa ciała była związana z gorszymi wynikami poznawczymi w grupie homozygotycznej pod względem allelu Val, w szczególności w parametrach liczby odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, wskazujących na lepsze wykorzystanie nowych informacji i doświadczeń, a także lepszą kontrolą myślenia. Co więcej wyniki pacjentów z otyłością ogromną w stosunku do chorych z niższymi stopniami otyłości wykazywali gorsze wyniki w WCST_P, WCST_NP i WCST_CRL. W piśmiennictwie istnieją dowody na deteriorację poznawczą w zakresie funkcji wykonawczych i innych procesów zależnych od kory przedczołowej. Może to skutkować zaburzeniami w podejmowaniu decyzji, hamowaniem odpowiedzi i zaburzeniami elastyczności poznawczej. Co więcej, otyłość jest związana ze zmianą struktury płata czołowego: ze zmniejszoną grubością obszarów korowych i podkorowych.

Podsumowując, dane zwarte w publikacji 4 są nową obserwacją związku między BDNF, otyłością i zdolnością poznawczą na stosunkowo dużej próbie badawczej. Polimorfizm BDNF Val66Met w sposób pośredni wiązał się z gorszym funkcjonowaniem poznawczym w populacji otyłych homozygot Val, a nie heterozygot Val/Met. Allel Val był związany z wyższym BMI, co sugeruje, że nadmierna waga mogła zaburzyć aktywność kory przedczołowej. W publikacji 4 sugeruje się, że polimorfizm BDNF Val66Met może przyczynić się do gorszego funkcjonowania poznawczego u otyłych uczestników poprzez zwiększenie masy ciała. Niewątpliwie praca 4 podkreśla wagę roli jaką BDNF odgrywa w procesach poznawczych i zaburzeniach odżywiania.

Dlatego lepsze zrozumienie procesów związanych z zaburzeniami odżywiania ma kluczowe znaczenie dla opracowania nowych opcji terapeutycznych dla tych pacjentów.

Podsumowanie i wnioski

Przedstawiony we wniosku habilitacyjnym cykl publikacji zawiera wyniki badań nad zależnościami polimorfizmów wybranych genów przekąźnictwa dopaminergicznego, serotonergicznego i mózgowego czynnika troficznego mózgu z objawami depresyjnymi, temperamentem afektywnym i dysfunkcjami kory przedczołowej wśród osób z otyłością.

Ponadto w przedstawionych pracach wykonano analizy ewentualnych zależności występowania poszczególnych alleli badanych genów z BMI w badanej populacji.

Do najistotniejszych walorów poznawczych i użytkowych powyższego cyklu publikacji autor wniosku zalicza:

- wykonanie analizy i opisanie w grupie chorych z otyłością specyficznego układu podtypów temperamentu afektywnego (praca 2),
- wykazanie różnych klinicznych implikacji alleli transportera serotoniny – powiązanie allelu długiego z nasileniem objawów depresyjnych oraz wyższego BMI, a allelu krótkiego z nasileniem temperamentu depresyjnego (praca 2),
- powiązanie otyłości olbrzymiej z większym, niż w ogólnej populacji otyłych, nasileniem objawów depresyjnych (praca 1 i 2),
- wykazanie w populacji pacjentów z otyłością olbrzymią, w stosunku do pozostałych otyłych, istotnie silniej wyrażonych podskal cyklotymicznej i hipertymicznej oraz istotnie mniej wyrażonych podskal depresyjnej i lękowej skali TAMPS-A (praca 2),
- ustalenie zależności polimorfizmów genów przekąźnictwa dopaminergicznego (COMT; DAT1) z nasileniem objawów depresyjnych w populacji pacjentów z otyłością (praca 3),
- stwierdzenie zależności allelu A9 genu DAT1 z większym zaawansowaniem otyłości (praca 3),
- powiązanie otyłości olbrzymiej z bardziej wyrażonymi dysfunkcjami kory przedczołowej (praca 4),
- stwierdzenie, że polimorfizm BDNF prawdopodobnie pośrednio poprzez zwiększenie masy ciała, wiąże się z pogorszeniem funkcji kory przedczołowej (praca 4).

Ustalenia pracy 3 to także głos w dyskusji na temat określenia prawdopodobnych powiązań przekąźnictwa dopaminergicznego i jego udziału w regulacji układu nagrody w rozwoju otyłości oraz podtypów depresji w populacji pacjentów otyłych.

Prace przedstawionego cyklu to elementy, które dotyczą podłoża genowego otyłości i zaburzeń psychicznych, próbując odnaleźć cechy wspólne dysfunkcji mózgu w otyłości i zaburzeniach psychicznych.

Literatura cytowana:

- Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD 2005. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J. Affect. Disord.*; 85:3–16
- Akiskal, H.S., 1995. Pathologic personality, temperament and treatment. *L'Encephale* 2, 47–49.
- Akiskal, H.S., Akiskal, K.K., 2005. Special issue: TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J. Affect. Disord.* 85 (1–2), 1–242.
- Amann, B., Mergl, R., Torrent, C., Perugi, G., Padberg, F., El-Gjamal, N., Laakmann, G., 2009. Abnormal temperament in patients with morbid obesity seeking surgical treatment. *J. Affect. Disord.* 118, 155–160
- Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH.(1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*, 65, 1157-1165.
- Beckers S, Peeters A, Zegers D, et al. Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women 2008. *Mol. Genet. Metab* 95(1-2), 110-112
- Berg EA. A simple objective test for measuring flexibility in thinking. *J. Gen. Psychol.* 1948; 39: 15-22
- Borkowska, A., Rybakowski, J.K., Drozd, W., Bieliński, M., Kosmowska, M., Rajewska-Rager, A., Bucinski, A., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2010. Polish validation of the TEMPS-A: the profile of affective temperaments in a college student population. *J. Affect. Disord.* 123, 36–41.
- Bruffaerts R, Demyttenaere K, Vilagut G, et al 2008. The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective. *Can J Psychiatry*; 53(10):679–688.
- Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):849–857.
- Chen ZY, Patel PD, Sant G, et al.2004. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci.* 24(18), 4401–4411
- Chung SJ, Yoo HS, Oh JS, Kim JS, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. (2018). Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; pii: S1353-8020(18)30114-7. Doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.048.
- Davis C, Loxton NJ, Levitan RD, Kaplan AS, Carter JC, Kennedy JL. 2013 'Food addiction' and its association with a dopaminergic multilocus genetic profile. *Physiol Behav*; 118:63–69.
- Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC. (1997). Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence specific antibodies. *Brain Res Mol Brain Res*, 45, 1–12.
- Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF 2009. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;106(2):617–622.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. 2003 The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112(2), 257-269
- Eling P, Derckx K, Maes R. 2008 On the historical and conceptual background of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain Cogn.* Aug;67(3):247-53
- Felten A, Montag C, Markert S, Walter NT, Reuter M. 2011. Genetically determined dopamine availability predicts disposition for depression. *Brain Behav*; 1(2):109–118.
- Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. 2015 Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*; 60:1–13.
- Gonda, X., Fountoulakis, K.N., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., Bagdy, G., 2008. Towards a genetically validated new affective temperament scale: a delineation of the temperament phenotype of 5-HTTLPR using the TEMPS-A. *J. Affect. Disord.* 112 (1-3), 19–29.
- Gonda, X., Rihmer, Z., Zsombok, T., Bagdy, G., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2006. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J. Affect. Disord.* 91 (2–3), 125–131.
- Han C, Jo SA, Seo JA, Kim BG, Kim NH, Jo I, Park MH, Park KW 2009 Adiposity parameters and cognitive function in the elderly: application of hypothesis to cognition. *Arch Gerontol Geriatr Sep-Oct*; 49(2):e133-8
- Hanson IM, Seawright A, van Heyningen V. 1992. The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. *Genomics* 13(4), 1331-1333.

- Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, Lee S, Hibar D, Dinov ID, Stein JL, Jack CR Jr, Weiner MW, Toga AW, Thompson PM 2010. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging*. Aug;31(8):1326-39
- Huang CC, Lu RB, Shih MC, Yen CH, Huang SY 2011. Association study of the dopamine transporter gene with personality traits and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Pharmacogenet Genomics*. ;21(2):94–97.
- Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, Mulder RT, McHugh PC. 2014 The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet*;4:313.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al; 2003. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*;289(23):3095–3105.
- Kraepelin E. 1899 *Psychiatrie. EinLehrbuch fur Stu 2014dierende und Arzte. 6 Auflage. Leipzig: Barth;*
- Kulendran, M., Vlaev, I., Sugden, C., King, D., Ashrafiyan, H., Gately, P., Darzi, A., 2014. Neuropsychological assessment as a predictor of weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 38 (4), 507–512
- Lane HY, Liu YC, Huang CL, Hsieh CL, Chang YL, Chang L, Chang YC, Chang WH 2008. Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *J Psychiatry Neurosci*. an;33(1):47-53
- Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, et al. 2014. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population based study. *JAMA Psychiatry*;71(8):880–888
- Lokken KL, Boeka AG, Austin HM, Gunstad J, Harmon CM. 2009. Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *SurgObesRelat Dis. Sep-Oct*;5(5):547-52
- Luppino, F.S., de Wit,L.M., Bouvy,P.F., Stijnen, T.,Cuijpers,P., Penninx, B.W., Zitman,F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 220–229.
- Opmeer EM, Kortekaas R, Van Tol MJ, et al.2013 Influence of COMT val158met genotype on the depressed brain during emotional processing and working memory. *PLoS One*;8(9):e73290.
- Perugi, G., Toni, C., Maremmani, I., Tusini, G., Ramacciotti, S., Madia, A., Fornaro, M., Akiskal, H.S., 2012. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. *J. Affect. Disord.* 136 (1–2), 41–49.
- Primus RJ, Thurkauf A, Xu J, Yevich E, McInerney S, Shaw K, Tallman JF, Gallagher DW.(1997). Localization and characterization of dopamine D4 binding sites in rat and human brain by use of the novel D4 receptor-selective ligand [3H]NGD 94-1. *J PharmacolExpTher*; 282, 1020–1027.
- Sachs-Ericsson, N., Burns,A.B.,Gordon,K.H., Eckel,L.A.,Wonderlich, S.A.,Crosby,R.D., Blazer, D.G., 2007. Body mass index and depressive symptoms in older adults: the moderating roles of race, sex, and socioeconomic status. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 815–825.
- Sikora M, Gese A, Czypicki R, et al. 2013. Correlations between polymorphisms in genes coding elements of dopaminergic pathways and body mass index in overweight and obese women. *Endokrynol Pol*;64(2): 101–107.
- Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM.2008. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*; 322(5900):449–452.
- Strelau J. *Psychologia temperamentu*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2009
- Thaler L, Groleau P, Badawi G, et al. 2012. Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): relationships to eating- and personality-related psychopathology. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry* ;39(1):120–128.
- Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, et al. 2007 Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J. Neurosci*, 27(52), 14265-14274
- Vannucchi, G., Toni, C., Marremiani, I., Perugi, G., 2014. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? *J. Affect. Disord.* 155, 118–122.
- Volle E, Gilbert SJ, Benoit RG, Burgess PW. 2010. Specialization of the rostral prefrontal cortex for distinct analogy processes. *Cereb Cortex*. Nov;20(11):2647-59
- Who.int [homepage on the Internet]. WHO Fact Sheet No: 311. Overweight and Obesity. [updated 2016 June; cited 2016 June]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed August 2, 2017.
- Yokum S, Marti CN, Smolen A, Stice E. 2015. Relation of the multilocus genetic composite reflecting high dopamine signaling capacity to future increases in BMI. *Appetite*;87:38–45.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

a) Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje autorstwo i współautorstwo 79 prac i doniesień naukowych, w tym:

- 14 artykułów w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (w tym 12 po doktoracie)
- 7 artykułów w polskich czasopismach z punktacją MNiSW,
- 3 fragmenty w opracowaniach zbiorowych,
- 35 doniesień, plakatów i wykładów na zjazdach krajowych,
- 20 doniesień, plakatów i wykładów na zjazdach zagranicznych.

Wartość bibliometryczna mojego dorobku naukowego to punktacja IF = 34,390 (w tym 12,653 pkt cykl publikacji wykazany jako osiągnięcie naukowe) oraz 344 pkt MNiSW.

Wskaźnik Hirscha – wg Web of Science = 7

b) zainteresowania naukowe i dotychczasowa praca badawcza

Zainteresowania naukowe:

Moje zainteresowania naukowe koncentrują się na badaniach z zakresu neuropsychologii i neurobiologii dysfunkcji OUN w chorobach somatycznych i psychicznych. Moje aktualne badania naukowe dotyczą specyfiki dysfunkcji poznawczych i zaburzeń neuropsychiatrycznych w schorzeniach metabolicznych, kardiologicznych i angiologicznych w ujęciu klinicznym i neurobiologicznym. W tym nurcie prowadzę badania nad znaczeniem dla OUN procedur terapeutycznych, takich jak zabiegi kardiologii inwazyjnej, zabiegi wewnątrznaczyniowe oraz leczenie farmakologiczne. Szczególnej ocenie poddaję czynniki kliniczne, biochemiczne i zaburzenia neuropsychiatryczne jako markery określające ryzyko zgonu i konieczności stosowania intensywnej terapii u chorych hospitalizowanych w oddziale chorób wewnętrznych. Kolejnym celem moich obecnych badań jest ocena neurobiologicznych, w tym genetycznych podstaw temperamentu afektywnego i jego roli w patogenezie chorób somatycznych, ich przebiegu i obrazie klinicznym. Na co dzień zajmuję się intensywną terapią w kardiologii i chorobach wewnętrznych.

Praca badawcza/rozwój naukowy

Studenckie Towarzystwo Naukowe

Moje pierwsze doświadczenia naukowe były związane z działalnością studenckiego koła naukowego z zakresu neuropsychologii, którego byłem członkiem. Prowadziłem badania nad funkcjonowaniem OUN w chorobach psychicznych (schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w zespole obsesyjno-kompulsyjnym), neurologicznych (SM, choroby otępienne), a także w chorobach somatycznych, głównie chorobie niedokrwiennej serca. Opracowywałem ćwiczenia funkcji poznawczych dla chorych z różnymi rodzajami uszkodzeń mózgowia i organizowałem spotkania interdyscyplinarne w ramach tego koła (SKN przy Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej - prof. dr hab. Alina Borkowska).

W tym samym czasie byłem aktywnym członkiem SKN przy Katedrze Farmakologii i Terapii (dr Marek Krzyżanowski), gdzie interesowały mnie aspekty znaczenia dla OUN leczenia farmakologicznego. Interesowały mnie także choroby sercowo – naczyniowe, stąd moje równoległe uczestnictwo w SKN przy Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych (dr Zofia Grąbczewska). Jako, że w SKN Neuropsychologicznym rozpoczęto badania nad neurobiologią zmian psychicznych w zaburzeniach odżywiania i w chorobach zapalnych jelit zainteresowałem się pracami SKN przy Klinice Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych (dr Karol Suppan). Niemniej z racji szerokiego spektrum pacjentów hospitalizowanych w Klinice badania w ramach SKN dotyczyły głównie ostrych epizodów wieńcowych. A tematyka chorób naczyń towarzyszy mi do dnia dzisiejszego.

Praca naukowo-badawcza w Katedrze Neuropsychologii Klinicznej

Dalszy mój rozwój naukowy związany był z pracą w Zakładzie, a później Katedrze Neuropsychologii klinicznej CM UMK. Zainteresowałem się nowoczesnymi koncepcjami chorób psychicznych, jak neurorozwojowa koncepcja schizofrenii, molekularna koncepcja depresji i w tym nurcie prowadziłem pierwsze badania. W tym czasie rozpocząłem prace w granie KBN (2004-2006 KBN 2P05B 12326) prowadzonym w Katedrze Neuropsychologii Klinicznej, który dotyczył zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii w kontekście uwarunkowań genetyczno molekularnych. Badaliśmy wtedy znaczenie genów kandydatów w odniesieniu do markerów endofenotypowych schizofrenii, takich jak zaburzenia ruchów gałek oczu i dysfunkcji poznawczych związanych z aktywnością kory przedczołowej mózgu.

Prowadziłem też badania nad wpływem leków neuroleptycznych II i III generacji (risperidon, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) w porównaniu z neuroleptykami typowymi, głównie z grupy fenotiazyn. Następnie powierzono mi nadzór nad kołem naukowym, gdzie rozwijałem badania z zakresu dysfunkcji poznawczych w kontekście badań neurobiologicznych w chorobach psychicznych, neuropsychiatrycznego wymiaru chorób somatycznych i chorób zakaźnych, w tym WZW typ B i C, następstw leczenia interferonami, jak również dysfunkcji neuropsychologicznych w wyniku zakażeń toksoplazmą gondii. Kolejnym ważnym dla mnie nurtem badań były badania mózgowych aspektów chorób metabolicznych, jak cukrzyca i otyłość oraz choroby tarczycy. Rozpocząłem badania z zakresu genetyki molekularnej i badań biochemicznych związanych z zaburzeniami funkcji OUN w tych chorobach, w którym to nurcie powstała moja praca doktorska. Od 2015 roku w ramach umowy o współpracy pomiędzy Collegium Medicum, Katedrą Neuropsychologii Klinicznej a Cognitive Neuroscience Laboratory at Boston (VA Healthcare System, Brockton and Beth Israel Deaconess Hospital, Boston) współpracuję w grupie badawczej z zakresu neuroscience i korzystam z eksperckiego wsparcia tego laboratorium.

c) udział w konferencjach naukowych

Miałem możliwość prezentacji swoich wyników w ramach 17 konferencji, w tym 6 zagranicznych. Najważniejszym wydarzeniem naukowym była prezentacja swoich prac w ramach Kongresu Psychiatrii Genetycznej w październiku 2017 roku (XXVth World Congress of Psychiatric Genetics; Orlando, Florida, USA; October 13-17, 2017)

d) Członkostwo w towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – od 2011 roku - do teraz

e) Nagrody i wyróżnienia

- 1) Zespołowa Nagroda Rektora II stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2010 roku
- 2) Indywidualne Wyróżnienie Rektora za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2013 roku
- 3) Zespołowa Nagroda Rektora III stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2015 roku

- 4) Zespołowa Nagroda Rektora III stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2016 roku
- 5) Nagroda dla posteru zatytułowanego „Dysfunkcje poznawcze oraz objawy depresyjne wśród chorych z migotaniem przedsionków” przyznana przez Radę Naukową Kongresu Psychiatrii Medforum Wisła 08-10.12.2016

f) Staż zagraniczny

W dniach 15.11 – 24.11.2017 odbyłem staż naukowy w laboratorium neurokognitywnym Kliniki Psychiatrii Uniwersytetu Harvarda w Bostonie (The Laboratory of Neuroscience, Harvard Medical School; Clinical Division: Cognitive Neuroscience Laboratory at Boston VA Healthcare System, Brockton). W trakcie pobytu w Bostonie miałem okazję poznać tematykę i procedury badań, metodologię nowoczesnych badań nad mózgiem oraz odbyłem szereg spotkań i rozmów z naukowcami z wiodących ośrodków naukowych związanych z Harvard Medical School. Wymiernym efektem odbytego stażu było opracowanie w kooperacji z pracownikami HMS wspólnego projektu badań w nurcie neuroscience i stworzenie w ramach Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK, Katedry Neuropsychologii Klinicznej interdyscyplinarnego laboratorium kompatybilnego sprzętowo z laboratorium harwardzkim. Podstawą do opracowania wniosku były między innymi doświadczenia nabyte podczas stażu naukowego

g) Badania kliniczne i wieloośrodkowe

- 1) W latach 2008 – 2010 pełniłem rolę koordynatora badania oraz prowadziłem nadzór merytoryczny nad programem oceny funkcjonowania poznawczego w populacji osób ze schizofrenią pt:

"Ocena objawów psychopatologicznych i funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię leczonych preparatem OLZAPIN".

Program był prowadzony w 48 ośrodkach w całej Polsce i objął 1200 pacjentów leczonych w przebiegu schizofrenii oraz 300 osób grupy kontrolnej. Dane uzyskane w programie były prezentowane na zjazdach europejskich towarzystw naukowych.

- 2) Pełniłem funkcję koordynatora, współbadacza oraz głównego badacza w badaniach klinicznych III i IV fazy dotyczącej nadciśnienia tętniczego, profilaktyki p/zakrzepowej, ostrych epizodów wieńcowych oraz szczepień p/grypie.

h) Granty i projekty badawcze

- Aktualnie realizowany Grant dla Młodych Naukowców MN-1/WNoZ/2017 „Temperament afektywny i inne aspekty psychologiczne osób z objawowym, przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych a przebieg kliniczny choroby w kontekście badań genetycznych” – kierownik projektu
- Grant Rektora - Grant na badania własne (UMK) 62/2009 - Rehabilitacja kardiologiczna w ocenie klinicznej, biochemicznej i neuropsychologicznej – kierownik projektu
- Grant MNISW NN 402053136 „Badania neuropsychologiczne dysfunkcji kory czołowej mózgu cech temperamentu i dwubiegunowości u chorych z otyłością w kontekście badań genetyczno-molekularnych” – wykonawca
- Grant Pomostowy 552-CM/B „Badania neuropsychologiczne, biochemiczne i genetyczno-molekularne u chorych z patologiczną otyłością” - wykonawca
- Grant KBN 2004-2006 KBN 2P05B 12326 „Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej w aspekcie genetyczno-molekularnym”2006-2008 - wykonawca

i) działalność kliniczna

W trakcie realizacji szkolenia specjalizacyjnego w Klinice Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy odbywałem regularne dyżury kliniczne w ramach SOR'u oraz Kliniki, szczególnie w Sali Intensywnej Terapii Internistyczno-Kardiologicznej. Dzięki otwartości lekarza kierującego Kliniką po szeregu przebytych przeze mnie szkoleń udało się w ramach Kliniki zastosować techniki nieinwazyjnego wspomaganie oddechu oraz metody inwazyjnego monitorowania chorych.

Aktualnie rozwijam moje umiejętności kliniczne:

- realizując szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych

- będąc kierownikiem specjalizacji w dziedzinie kardiologii.

Docenieniem mojej pracy z pacjentami było niewątpliwie zajęcie II miejsce w konkursie pacjentów na „Złoty Stetoskop” w kategorii lekarz kardiolog w 2016 roku.

j) Dydaktyka

Od 2008 roku prowadzę regularnie zajęcia ze studentami studiów stacjonarnych i niestacjonarnych licencjackich, magisterskich i doktoranckich oraz w studiów podyplomowych. Są to w szczególności studenci Wydziału Nauk o Zdrowiu na kierunkach fizjoterapia, dietetyka, audiofonologia, elektroradiologia, pielęgniarstwo, zdrowie publiczne, ratownictwo medyczne. Prowadzę jednak także zajęcia na Wydziale Farmaceutycznym na kierunkach farmacja, kosmetologia i analityka medyczna oraz na Wydziale Lekarskim w ramach propedeutyki interny na kierunku lekarskim. W poprzednich latach byłem także wykładowcą na kierunku kognitywistyka w ramach przedmiotów Neuropsychologia, Neuroanatomia oraz Genetyka Kognitywna.

Szczególnym wyzwaniem jest praca z doktorantami, z którymi prowadzę zajęcia z Metodologii Badań Naukowych oraz Interdyscyplinarnego Wymiaru Zdrowia.

Po uzyskaniu tytułu doktora oraz specjalizacji z kardiologii przeprowadziłem kilkadziesiąt szkoleń w zakresie:

- wypisywania recept dla pielęgniarek i położnych,
- badania fizykalnego dla pielęgniarek i położnych,
- podstaw farmakologii i farmakoterapii,
- podstaw klinicznych kardiologii,
- leczenia nadciśnienia tętniczego,
- patofizjologii niewydolności serca.

Wielokrotnie pełniłem rolę opiekuna stażu dla młodych lekarzy, rezydentów, specjalizantów oraz dla studentów, pielęgniarek i położnych w dziedzinie badań fizykalnych, chorób wewnętrznych i kardiologii.

W ramach prowadzenia kursów i szkoleń podyplomowych współpracuję z:

- Zakładem Kształcenia Podyplomowego Pielęgniarek WNoZ Collegium Medicum UMK,
- Okręgową Izbą Pielęgniarek i Położnych w Bydgoszczy,
- Stowarzyszeniem Sue Ryder.

k) Promotorstwo prac magisterskich i promotorstwo pomocnicze prac doktorskich

Promotorstwo prac magisterskich

W trakcie pracy dydaktycznej wypromowałem kilkanaście prac magisterskich studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz Wydziału Farmaceutycznego, których tematyka dotyczy szczególnie aspektów neuropsychologicznych chorób somatycznych, schorzeń kardiologicznych oraz aspektów fizjoterapeutycznych terapii pacjentów hospitalizowanych.

Aktualnie prowadzę 9 prac magisterskich.

Promotorstwo pomocnicze prac doktorskich

Jedną z prac, w której pełniłem rolę promotora pomocniczego, została obroniona we wrześniu 2017 i nosiła tytuł:

„Parametry biochemiczne mózgowia w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego jako markery zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów po przebytych izolowanym zespole klinicznym w kontekście polimorfizmów genetycznych HLA-DRB1*1501 oraz CNRI”

Aktualnie pełnię rolę promotora pomocniczego w dwóch kolejnych pracach doktorskich.

l) Doświadczenie organizacyjne

Organizowałem aktywnie szereg konferencji jako Członek Komitetu Organizacyjnego:

- 1) III Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa: Europejski Wymiar Nauk o Zdrowiu - Konferencja Jubileuszowa z okazji XX-lecia Wydziału Nauk o Zdrowiu – 10-11.05.2018 Bydgoszcz - **dodatkowo pełniłem rolę sekretarza naukowego konferencji**
- 2) III International Conference „Morpho-biochemical and psycho-physical aspects of youth lifestyle in V4 countries” – członek Komitetu Naukowego 21.20.2016 Bydgoszcz, Poland
- 3) „First Polish-Mexican Conference Schizophrenia: Cognitive dysfunctions and psychiatric care” Mexico City, 10-12.03.2009
- 4) 2nd International Conference of Students’ Scientific Society for Medical Students and Young Doctors Bydgoszcz-Chełmno, 15-17.04.2014

- 5) III Międzynarodowej Konferencji Studenckiego Towarzystwa Naukowego „Postępy w naukach biomedycznych i medycynie” Bydgoszcz-Toruń 2-3.12.2005 w funkcji wiceprzewodniczącego,
- 6) Konferencja naukowa Neuropsychiatria i Neuropsychologia w Medycynie, Bydgoszcz 2011
- 7) Konferencja naukowa Neuropsychiatria i Neuropsychologia w Medycynie, Poznań 2012
- 8) Konferencja naukowa Neuropsychiatria i Neuropsychologia w Medycynie, Poznań 2013

01.06.2018
Marek Biliński

CENTRALNA KOMISJA PROSI, ABY ROZMIAR PLIKU AUTOREFERATU NIE PRZEKRACZAŁ 5 MB

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. W przypadku, gdy praca zbiorowa ma więcej niż pięciu współautorów, habilitant załącza oświadczenie określające jego indywidualny wkład w powstanie tej pracy oraz oświadczenia co najmniej czterech pozostałych współautorów.