

Iek. Magdalena Więdocha

Biochemiczne uwarunkowania obrazu klinicznego schizofrenii

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp. Nowoczesny model patogenezy schizofrenii zakłada wielopoziomowe zaburzenia interakcji pomiędzy układem glutaminergicznym, GABAergicznym i dopaminergicznym, których podłożem dysfunkcji mogą być zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Identyfikacja zależności między markerami biochemicznymi tych procesów a nasileniem objawów z poszczególnych wymiarów schizofrenii może pomóc zindywidualizować leczenie i zwiększyć jego skuteczność.

Cele badania. Niniejsze badanie miało na celu zbadanie wpływu markerów stanu zapalnego, wykładników prooksydacyjnych i antyoksydacyjnych, początkowych metabolitów szlaku kinureninowego oraz BDNF na nasilenie objawów poszczególnych wymiarów schizofrenii: pozytywnego, negatywnego, poznawczego i depresyjnego. Kolejne cele to identyfikacja czynników biochemicznych mogących stanowić predyktory zaostrzenia procesu schizofrenicznego oraz określenie zależności pomiędzy badanymi biomarkerami u pacjentów chorujących na schizofrenię.

Materiały i metody. Grupę badaną stanowiło 82 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, w tym 46 pacjentów z zaostrzeniem procesu schizofrenicznego. Do oceny nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, depresyjnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych zastosowano odpowiednio następujące skale kliniczne: PANSS, CDSS, BACS. Wykonano analizy biochemiczne następujących parametrów surowicy krwi żyłnej: interleukiny-6, enzymów antyoksydacyjnych (CAT, GPx), GSH, parametrów równowagi oksydacyjno-redukcyjnej (TOS, TAS, OSI), produktów oksydacyjnych uszkodzeń białek i lipidów (AOPP, MDA), produktów gliko-oksydacji białek (AGE, dityrozyny, kinureniny, N-formylkinureniny), markerów stresu nitrozacyjnego (tlenku azotu, nadtlenoazotynu, 3-nitrotyrozyny) oraz BDNF. Celem określenia wpływu poszczególnych zmiennych na występowanie zaostrzenia objawów schizofrenii posłużono się modelem regresji logistycznej. Do identyfikacji czynników będących predyktorami większego nasilenia objawów psychopatologicznych poszczególnych wymiarów schizofrenii oraz zaburzeń funkcji poznawczych zastosowano modele regresji liniowej.

Wyniki. W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację poziomu IL-6 z wartościami TOS, OSI i poziomem N-formylkinureniny oraz ujemną z aktywnością CAT. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wyższe wartości TOS i AOPP wraz z niższym poziomem aktywności CAT związane

są z większym ryzykiem przynależności do grupy pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii. Z kolei modele regresji liniowej wykazały, że: 1) wyższe wartości MDA, N-formylkinureniny, AOPP, AGE oraz TOS wiążą się z wyższym całkowitym wynikiem PANSS, 2) wyższe wartości MDA wraz z niższym poziomem GSH i BDNF wiążą się z wyższym wynikiem podskali objawów negatywnych PANSS, 3) wyższe wartości TOS oraz kinureniny wiążą się z wyższym wynikiem podskali objawów pozytywnych PANSS, 4) wyższe wartości TAS oraz niższe N-formkinureniny wiążą się z wyższym wynikiem podskali BACS oceniającej pamięć roboczą, 5) wyższe wartości TAS oraz niższe AOPP i CDSS wiążą się z wyższym wynikiem całkowitym BACS.

Wnioski. Badanie wykazało, że większe nasilenie stanu zapalnego jest związane z wyższym poziomem stresu oksydacyjnego, niższą aktywnością antyoksydacyjną oraz bardziej nasilonym metabolizmem tryptofanu w obrębie szlaku kinureninowego u pacjentów chorujących na schizofrenię. Stwierdzono także, że nasilenie stresu oksydacyjnego i niższa aktywność antyoksydacyjna mogą być związane z wystąpieniem ostrego epizodu psychotycznego w przebiegu schizofrenii. Predyktorem ciężkości objawów psychopatologicznych w schizofrenii, w tym objawów pozytywnych, może być wyższy poziom stresu oksydacyjnego i związanych z nim procesów metabolicznych. Z kolei większe nasilenie procesów oksydacyjnych i niższa aktywność antyoksydacyjna wiąże się z bardziej wyrażonymi objawami negatywnymi i zaburzeniami funkcji poznawczych. Uwzględnienie w procesie diagnostycznym biomarkerów ocenianych w niniejszym badaniu może być pomocne w wyodrębnieniu populacji osób chorych na schizofrenię, u których istotnym elementem procesu chorobowego wpływającym na obserwowane objawy kliniczne jest stan zapalny, stres oksydacyjny, nitrozacyjny i zaburzenia szlaku kinureninowego.