

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Aleksandra Kucharska

**Stężenie metaloproteinazy
macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9)
w schizofrenii i chorobach afektywnych,
a stan kliniczny i neuropsychologiczny.**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu

POZNAŃ 2016

Podziękowania

Serdecznie dziękuję Panu
Profesorowi Januszowi Rybakowskiemu
za rady i wskazówki udzielone mi
w toku przygotowania niniejszej rozprawy.

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

5-HTT	5-hydrokсыtryptamina, serotoninina
5-HTTLPR	obszar polimorficzny zlokalizowany w obrębie promotora genu dla transportera serotonininy (<i>serotonin-transporter-linked polymorphic region – ang.</i>)
Ach	acetylcholina
ADHD	zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (<i>attention deficit hyperactivity disorder-ang.</i>)
AMBRA1	białko aktywujące w autofagii regulowanej przez Beclinę-1 (<i>activating molecule in Beclin-1 regulated autophagy-ang.</i>),
AMPA	kwas α -amino-3-hydrokсы-5-metylo-4-izoksazolo- <i>propionowy</i> (α -aminoamino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid –ang.)
ANK3	<i>ankyrin 3</i>
BDNF	czynnik neurotroficznypochodzenia mózgowego (<i>brain derived neurotrophic factor –ang.</i>)
CACNA1I	zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka 1I (<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha 1I –ang.</i>)
CACNA1C	zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka alfa 1C (<i>calcium voltage-gated channel subunit alpha 1C –ang.</i>)
CACNB2	zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka beta 2 (<i>calcium voltage-gated channel subunit beta 2 –ang.</i>)
cAMP	cykliczny adenozy-3',5'-monofosforan
CES-D	test Centrum Badania Epidemiologii Depresji (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-ang.</i>)
cGMP	cykliczny guanozy-3',5'-monofosforan
CHAD	choroba afektywna dwubiegunowa
CHAJ	choroba afektywna jednobiegunowa
CLOCK	<i>circadian locomotor output cycles kaput –ang.</i>
COMT	katechol-O-metylotransferaza (<i>catechol-O-methyltransferase –ang.</i>)

CREB	białko wiążące z elementem odpowiedzi na cAMP, czynnik transkrypcyjny (<i>cAMP response element-binding protein</i> –ang.)
CRH	kortykoliberyna (<i>corticotropin-releasing hormone</i> –ang.)
DA	dopamina
DAO	oksydaza d-aminokwasów (<i>D-amino-acids oxidase</i> –ang.)
DAT	transporter dopaminy (<i>dopamine transporter</i> –ang.)
DGKH	kinaza diacyloglicerolu eta (<i>diacylglycerol kinase eta</i> –ang.)
DISC-1	gen „uszkodzony w schizofrenii” (<i>disrupted in schizophrenia 1</i> –ang.)
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy (<i>deoxyribonucleic acid</i> –ang.)
DRD2	receptor dopaminowy D2 (<i>dopamine receptor D2</i> –ang.)
DSM-IV	Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
DTNBP1	dysbindyna 1 (<i>dystrobrevin-binding protein 1</i> -ang.)
EGF	czynnik wzrostu naskórka (<i>epidermal growth factor</i> –ang.)
ELISA	test immunoenzymatyczny (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> –ang.)
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów (<i>fibroblast growth factor</i> –ang.)
GRIA1	receptor glutaminergiczny jonotropowy typ AMPA podjednostka 1 (<i>glutamate receptor ionotropic AMPA type subunit 1</i> –ang.)
GRIK3	receptor glutaminergiczny jonotropowy kainowy podjednostka 3 (<i>glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 3</i> –ang.)
GRIK 4	glutaminergiczny receptor jonotropowy typ kainowy podjednostka 4 (<i>glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 4</i> -ang.)
GRIN1	glutaminergiczny receptor jonotropowy typu NMDA, podjednostka 1 (<i>glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 1</i> –ang.)
GRIN2A	receptor glutaminergiczny jonotropowy typ NMDA podjednostka 2A (<i>glutamate receptor ionotropic NMDA type 2A subtype</i> –ang.)
GRIN2B	glutaminergiczny receptor jonotropowy typ NMDA podjednostka 2β (<i>glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 2β</i> –ang.)
GRM3	receptor glutaminergiczny metabotropowy 3 (<i>glutamate receptor metabotropic 3</i> –ang.)

GRM4	receptor glutaminergiczny metabotropowy 4 (<i>glutamate receptor metabotropic 4</i> –ang.)
GSK-3 β	kinaza syntazy glikogenowej 3 (<i>glycogen synthase kinase 3</i> - ang.)
GWAS	badania sprzężeń w obrębie całego genomu (<i>genome-wide association study</i> -ang.)
HDRS	skala depresji Hamiltona (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> –ang.)
HLA	system zgodności tkankowej (<i>Human Leucocyte Antigen system</i> –ang.)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – ang.)
IFN	interferon
IL	interleukina
KDa	kilodalton
LSD	Dietyloamid kwasu D-lizergowego (<i>lysergic acid diethylamide</i> – ang.)
LTP	długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (<i>long-term potentiation</i> –ang.)
M	mania
MAO	monoaminooksydaza
MHC	główny układ zgodności tkankowej (<i>major histocompatibility complex</i> – ang.)
MIR137	mikroRNA 137 (<i>microRNA 137</i> –ang.)
NA	noradrenalina
NCAN	proteoglikan siarczanu chondroityny (<i>neurocan</i> -ang.)
NET	transporter noradrenaliny (<i>norepinephrine transporter</i> –ang.)
NMDA	receptor kwasu glutaminowego selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy (<i>N-methyl-D-aspartate</i> –ang.)
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
NRG1	neuregulina 1 (<i>neuregulin 1</i> –ang.)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAN	Państwowa Akademia Nauk

PANSS	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (<i>Positive and Negative Syndrome Scale –ang.</i>)
PDGF	płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>platelet-derived growth factor –ang.</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PPN	oś podwzgórze – przysadka - nadnercza
proBDNF	niedojrzała forma czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego
RECK	<i>reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs–ang.</i>
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SRR	racemaza serynowa (<i>serine racemase –ang.</i>)
TENM3	<i>teneurin transmembrane protein 3 –ang.</i> , dawniej ODZ3
TGF	transformujący czynnik wzrostu (<i>transforming growth factor –ang.</i>)
Th	pomocnicze limfocyty T (<i>T helper –ang.</i>)
TIMPs	tkankowe inhibitory metaloproteinaz (<i>tissue inhibitors of metalloproteinases –ang.</i>)
TMT	test łączenia punktów (<i>trail making test – ang.</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworów (<i>tumor necrosis factor – ang.</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>vascular endothelial growth factor –ang.</i>)
WCST	Test Sortowania Kart Wisconsin (<i>Wisconsin Card Sorting Test -ang.</i>)
YMRS	skala manii Younga (<i>Young Mania Rating Scale –ang.</i>)
ZNF804A	białko palca cynkowego 804 A (<i>zinc finger protein 804 A –ang.</i>)

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	3
1. Neurobiologiczne koncepcje patogenetyczne schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych.	10
1.1 Schizofrenia.	10
1.2 Choroby afektywne - choroba afektywna dwubiegunowa i choroba afektywna jednobiegunowa.	15
1.3 Funkcje poznawcze w schizofrenii.	22
1.4 Funkcje poznawcze w zaburzeniach afektywnych.	25
2. Metaloproteinazy Macierzy Zewnątrzkomórkowej	27
2.1 MMP	27
2.2 MMP-9.....	28
2.3 Aktywność MMP-9 w OUN.....	29
3. Badania MMP-9 w schizofrenii i chorobach afektywnych.	32
3.1 Badania polimorfizmu -1562C/T genu dla MMP-9 w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej.....	32
3.2 Badania stężenia MMP-9 w surowicy u chorych na schizofrenię i choroby afektywne.	35
4. Cel i założenia pracy	39
5. Materiał i metody	41
5.1 Grupy badane.....	41
5.1.1 Pacjenci	41
5.1.2 Grupa kontrolna.....	42
5.2 Badania kliniczne	43
5.3 Badania laboratoryjne.....	44
5.4. Badania neuropsychologiczne.	46
5.5. Analiza statystyczna.	48
6. Wyniki.....	49
6.1 Stężenia MMP-9 w grupie chorych na schizofrenię.....	49
6.1.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych na schizofrenię.	49
6.1.3 Korelacja stężenia MMP-9 z wiekiem w grupie chorych na schizofrenię.....	51
6.1.4 Związek stężenia MMP-9 z czasem trwania choroby w grupie chorych na schizofrenię.	52

6.2 Stężenia MMP-9 w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.	53
6.2.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.	53
6.2.2 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej w zależności od rodzaju epizodu.	54
6.2.3 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej z uwzględnieniem płci.	55
6.2.4 Związek stężenia MMP-9 z czasem trwania choroby w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.	56
6.2.5 Zależność stężenia MMP-9 od wieku w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.	56
6.3 Stężenia MMP-9 w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.	58
6.3.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.	58
6.3.2 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej z uwzględnieniem płci.	60
6.3.3 Korelacja stężenia MMP-9 z wiekiem w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.	61
6.3.4 Porównanie stężenia MMP-9 w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej w zależności od czasu trwania choroby.	61
6.4 MMP-9 a funkcje poznawcze w schizofrenii i chorobach afektywnych.	63
6.4.1 MMP-9 a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie chorych na schizofrenię.	63
6.4.2 MMP-9, a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.	63
6.4.3 MMP-9, a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.	64
6.5 Porównania stężeń MMP-9 w surowicy w grupach badanych i grupie kontrolnej.	65
7. Omówienie wyników	68
7.1 Stężenie MMP-9 w schizofrenii.	68
7.2 Stężenie MMP-9 w chorobach afektywnych.	70
7.3 Stężenie MMP-9, a funkcje poznawcze.	73
7.4 Ograniczenia badania.	75
8. Podsumowanie	76
9. Wnioski	77
10. Streszczenie	78

11. Summary	79
12. Piśmiennictwo	80
13. ZAŁĄCZNIKI.....	102
13.1 Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale)	102
13.2. Skala manii Younga (YMRS, Young Mania Rating Scale)	103
13.3. Skala depresji Hamiltona (HDRS, Hamilton Depression Rating Scale)	106
13.4 Formularz zgody na udział w badaniu.....	110
13.5 Kwestionariusz demograficzny	111

1. Neurobiologiczne koncepcje patogenetyczne schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych.

1.1 Schizofrenia.

Już od czasu opisanego schizofrenii przez Kraepelina, który w 1891 r. wyodrębnił ją jako odrębną jednostkę nozologiczną, a w 1899 opisał pod nazwą *dementia praecox* (Kraepelin, 1899), oraz Bleulera, który po raz pierwszy użył nazwy schizofrenia (Bleuler, 1911), wskazywano na podłoże neurobiologiczne tej choroby. Od samego też początku podejrzewano jej tło genetyczne, prowadząc badania bliźniąt i dzieci adoptowanych. Niniejsza praca powstaje równo sto lat po opublikowaniu przez Ernsta Rüdina pierwszego w psychiatrii badania dotyczącego dziedziczenia schizofrenii (Rüdin, 1916). Badaniu poddano ponad 2700 osób będących rodzeństwem chorych na schizofrenię i oszacowano ryzyko zachorowania na schizofrenię dla rodzeństwa (5,4%) i rodziców (2,3%) osób chorych. Wykazano, że dziedziczenie tej choroby nie jest prostym dziedziczeniem opisywanym przez Mendla. Niestety wiedza na temat genetycznego podłoża schizofrenii została początkowo wykorzystana jako argument przez zwolenników idei eugeniki, w tym samego Rüdina, który był współzałożycielem niemieckiego Towarzystwa Higieny Rasowej i propagatorem idei przymusowej sterylizacji osób chorych psychicznie.

Zaproponowano wiele hipotez i koncepcji rozwoju schizofrenii: były to koncepcje genetyczne, biochemiczne, neuropatologiczne, neuroimmunologiczne oraz psychospołeczne.

W poszukiwaniu genetycznych uwarunkowań schizofrenii stosowano badania bliźniąt, badania adopcyjne, analizę sprzężeń genetycznych, badania polimorfizmu genów kandydujących, badania endofenotypów oraz ostatnio badania całego genomu typu GWAS (*genome wide association study* – badania sprzężeń w obrębie całego genomu), w których szuka się sprzężeń między chorobą a fragmentem DNA. Wskazuje się na około pięćdziesięcioprocentowy udział czynników genetycznych w powstawaniu podatności na zachorowanie. Dominuje model dziedziczenia poligeniczno-wieloczynnikowy.

W początku XXI wieku potwierdzono w schizofrenii rolę genów układu glutaminergicznego i genów związanych z neuroplastycznością – *NRG1* (*neuregulin 1*, neuregulina 1), *DAO* (*D-amino-acids oxidase*, oksydaza d-aminokwasów), *G72*, *GRIK3*

(*glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 3*, receptor glutaminergiczny jonotropowy kainowy podjednostka 3), *GRIA1* (*glutamate receptor ionotropic AMPA type subunit 1*, receptor glutaminergiczny jonotropowy typ AMPA podjednostka 1), *GRIN2A* (*glutamate receptor ionotropic NMDA type 2A subtype*, receptor glutaminergiczny jonotropowy typ NMDA podjednostka 2A), *GRM3* (*glutamate receptor metabotropic 3*, receptor glutaminergiczny metabotropowy 3), *SRR* (*serine racemase*, racemaza serynowa) (Stefansson i wsp., 2002; Chumakov i wsp., 2002; Hennah i wsp., 2006; Williams i wsp., 2007). W późniejszych latach wykazano asocjacje między schizofrenią a polimorfizmem genów podjednostek kanału wapniowego - *CACNA1C* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha 1C*, zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka alfa 1C), *CACNB2* (*calcium voltage-gated channel subunit beta 2*, zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka beta 2), *CACNA1I* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha 1I*, zależny od potencjału kanał wapniowy podjednostka 1I), oraz genów związanych z układem HLA – *MHC* (*major histocompatibility complex*, główny układ zgodności tkankowej). Opisywano również znaczenie zmienności liczby kopii fragmentów DNA (np. mikrodelekcji) - częściej występują one u osób z zaburzeniami neurorozwojowymi, takimi jak: schizofrenia, autyzm, ADHD, niesprawność intelektualna (Hauser, 2013).

Największe badanie typu GWAS, którego wyniki opublikowano w 2014 r. w „Nature”, było efektem współpracy naukowców z około 40 krajów w ramach *Psychiatric Genomics Consortium* - identyfikuje ono 108 różnych *loci* jako związanych ze schizofrenią. Potwierdza ono udział genów związanych z rozwojem mózgu – *DTNBP1* (*dystrobrevin-binding protein 1*, dysbindyna 1), *DISC-1* (*disrupted in schizophrenia 1*, gen „uszkodzony w schizofrenii”), *AMBRA1* (*activating molecule in Beclin-1 regulated autophagy*, białko aktywujące w autofagii regulowanej przez Beclinę-1), *MIR137* (*microRNA 137*), które mają wpływ na rozwój neuronów. Kolejna grupa to geny związane z przekąźnictwem dopaminergicznym - *DRD2* (*dopamine receptor D2*, receptor dopaminowy D2) oraz *ZNF804A* (*zinc finger protein 804 A*, białko palca cynkowego 804 A), którego produkt reguluje transkrypcję genów układu dopaminergicznego.

Już ponad 60 lat temu powstała hipoteza neurochemiczna schizofrenii, zwracająca uwagę na zaburzenia przekąźnictwa serotonergicznego (Wooley i Shaw, 1954). Oparto ją na

wykazaniu antagonistycznego w stosunku do układu serotonergicznego działania środków halucynogennych takich jak LSD. Późniejsze badania wykazały w schizofrenii zaburzenia w zakresie tego układu, zwłaszcza dotyczące receptora 5HT₂. Meta-analiza badań dotyczących polimorfizmu T102C genu tego receptora wykazała związek pomiędzy schizofrenią a występowaniem allelu C, jednakże tylko w populacji europejskiej (Abdolmaleky i wsp., 2004). Wykazano także zmiany gęstości receptorów 5HT₂ w korze przedczołowej w badaniach *post mortem* u chorych na schizofrenię (Laruelle i wsp., 1993).

Przez wiele lat najbardziej popularną teorią tłumaczącą patomechanizm schizofrenii była hipoteza dopaminowa, oparta na obserwacjach związanych z początkiem stosowania leków neuroleptycznych. Zaobserwowane sedatywne działanie leku antyhistaminowego promazyny, skłoniło do poszukiwań jej pochodnej o jeszcze bardziej uspokajającym działaniu, co zaowocowało zsyntetyzowaniem chlorpromazyny. Zastosowana w zamierzeniu jako lek sedatywny okazała się po dłuższym okresie leczenia likwidować nie tylko pobudzenie, ale też urojenia i omamy, o czym donieśli Jean Delay i Pierre Deniker w 1952 roku, rozpoczynając w ten sposób nową erę w leczeniu psychiatrycznym (Delay i Deniker, 1952). W 1963 roku z kolei Carlsson i Lindquist wysunęli hipotezę, zakładającą nadczynność przekaźnictwa dopaminergicznego u chorych na schizofrenię (Carlsson i Lindquist, 1963). Badania prowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że chlorpromazyna hamuje pobudzenie receptorów dopaminowych, a jednocześnie substancje pobudzające te receptory (amfetamina) mogą wywołać objawy podobne do schizofrenii lub je nasilić. Hipotezę tę doprecyzowano później sugerując, iż w schizofrenii występuje zmniejszone przekaźnictwo dopaminergiczne w zakresie kory przedczołowej i zwiększone w układzie limbicznym. Modyfikacja ta ściśle wiąże się z rozwojem idei podziału objawów schizofrenii na pozytywne (wytwórcze) i negatywne (ubytkowe) oraz sugestią, że te dwa zespoły objawów mają różne podłoże patogenetyczne (Adreasen i Olsen, 1982; Crow, 1985). Postulowano, że zmniejszone przewodnictwo dopaminergiczne w korze przedczołowej odpowiedzialne jest za objawy negatywne, a zwiększone w układzie limbicznym – za objawy pozytywne (Van Kammen i Boronow, 1988).

Jedną z nowszych hipotez neurochemicznych dotyczy układu glutaminergicznego (Carlsson i wsp., 1999). Przesłanką do niej była zdolność do wywołania objawów

psychotycznych przez substancje blokujące glutaminergiczny receptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*, receptor dla N-metylo-D-asparagianu) takie jak fencyklidyna i ketamina. Dalsze badania udowodniały związki układu glutaminergicznego z dopaminergicznym w korze przedczołowej i prążkowiu, zmniejszoną ilość glutaminianu i zwiększoną glutaminy w korze czołowej, oraz zmniejszoną zawartość N-acetyloasparagianu (związanego z receptorami NMDA) w korze czołowej, skroniowej i hipokampie w porównaniu z osobami zdrowymi (Javitt, 2007; Marsman i wsp., 2013). Postuluje się istnienie pierwotnie osłabionej aktywności receptorów NMDA, która wtórnie poprzez zaburzenie procesu neuroplastyczności prowadzi do zmian w neuronach postsynaptycznych i strukturalnych zmian w OUN, a także skutkuje wtórną dysregulacją przewodnictwa dopaminergicznego. Opisywano także rolę zjawiska ekscytotoksyczności glutaminergicznej w powstawaniu zmian neurodegeneracyjnych i stopniowym postępowaniu choroby (Stone i wsp., 2007).

Czterdzieści lat temu opublikowano pierwsze wyniki badań z zastosowaniem tomografii komputerowej struktur OUN u chorych na schizofrenię, w których wykazano poszerzenie komór bocznych (Johnstone i wsp., 1976). Później opisywano zmniejszoną ilość neuronów, nieprawidłowości połączeń neuronalnych, zwłaszcza w obrębie kory czołowej, skroniowej, hipokampa, wzgórza i mózdzku, poszerzenie komory trzeciej (Bogerts i wsp., 1985; Brown i wsp., 1986; Wright i wsp., 2000). Zmiany te są obecne już podczas pierwszego epizodu, co sugeruje ich neurorozwojowy charakter, podlegają one jednak dalszej progresji w trakcie trwania choroby (Gur i wsp., 1998; Ho i wsp., 2003). Nie potwierdzono jednak związku ich nasilenia z obrazem klinicznym.

Hipotezy o wirusowej etiologii schizofrenii oparte były o dane epidemiologiczne, które podawały większą częstość urodzeń osób chorych na schizofrenię w miesiącach wczesnowiosennych, oraz częstsze występowanie choroby w dużych aglomeracjach. Teorie dotyczące roli infekcji matki wirusem grypy w II trymestrze ciąży powstały w wyniku analizy następstw pandemii grypy w 1959r. (Fuller Torrey i wsp., 1991). Innymi czynnikami infekcyjnymi w patogenezie schizofrenii mogą być wirusy: różyczki, cytomegalii, mononukleozy, opryszczki, odry oraz toksoplazmoza. Sugerowano także związek z wirusem Borna. Prawdopodobnie do wystąpienia choroby bezpośrednio przyczynia się wzrost stężenia niektórych cytokin podczas tych infekcji (Brown, 2006; Rybakowski, 2000).

W schizofrenii obserwowano liczne nieprawidłowości w działaniu układu odpornościowego. Stwierdzano zaburzenia czynnościowe w układzie cytokin, szczególnie interleukiny 1beta, interleukiny 2, interleukiny 6, interferonu oraz TNF α (*tumor necrosis factor alpha*). Opisano również zmniejszoną aktywność prozapalną i względnie zmniejszoną aktywność limfocytów Th1 w stosunku do Th2 (Rybakowski, 1994 i 2007; Pae i wsp., 2006).

Na tło autoimmunologiczne schizofrenii wskazywały badania epidemiologiczne m.in. większa częstość choroby Graves-Basedova i cukrzycy typu I, a mniejsza RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) u chorych na schizofrenię. Sugerowały to też badania stwierdzające u chorych obecność przeciwciał przeciwko strukturom mózgowia, większe stężenie niespecyficznych autoprzeciwciał oraz obecność atypowych limfocytów (Wright i wsp., 2001).

Zwracano także uwagę na zmiany funkcjonowania fosfolipazy A, zaburzenia powstawania prostaglandyn i metabolizmu lipidów, co może przyczyniać się do zaburzeń powstawania sieci neuronalnej (Horrobin, 1998).

Koncepcja neurorozwojowa zakłada interakcję pomiędzy uwarunkowaną genetycznie podatnością a narażeniem we wczesnym okresie rozwojowym na czynniki uszkodzające OUN, np. niedotlenienie okołoporodowe lub odpowiedź immunologiczną na infekcję wirusową (Weinberger, 1987). Nancy Andreasen przedstawiła swoją koncepcję (Andreasen i wsp., 1999), w której używa terminu *cognitive dysmetria* do określenia dezorganizacji połączeń neuronalnych w następstwie zaburzonego procesu neurorozwojowego. Zaburzenie to następuje przez interakcję czynników genetycznych ze środowiskowymi, które mogą działać przez cały okres rozwojowy. Koncepcje te wydają się najlepiej tłumaczyć patomechanizm schizofrenii.

Wśród czynników psychospołecznych wymienia się rolę wczesnych doświadczeń traumatycznych (Read i wsp. 2005), negatywnych wydarzeń życiowych, którym przypisuje się rolę czynników wyzwalających epizod (Zubin i Spring 1977), zaburzeń komunikacji w systemie rodzinnym (Leff i Vaughn 1985) oraz słabo rozwiniętego systemu wsparcia (Buchanan 1995).

1.2 Choroby afektywne - choroba afektywna dwubiegunowa i choroba afektywna jednobiegunowa.

Udział czynników biologicznych w patogenezie chorób afektywnych jest bardzo istotny. Najlepiej jest to opisane w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD), odgrywają one jednak dużą rolę również w patomechanizmie choroby afektywnej jednobiegunowej (CHAJ). Wśród czynników biologicznych można wyróżnić: genetyczne, biochemiczne, neuropatologiczne, hormonalne, neuroimmunologiczne.

Czynniki genetyczne mają duże znaczenie zwłaszcza w patogenezie CHAD. Badania bliźniąt przeprowadzane już od początku XX w. wykazywały, że zgodność występowania choroby u bliźniąt monozygotycznych wynosiła około 40-70%, a u dizygotycznych około 10% (Craddock i Jones, 1999). Najbardziej prawdopodobnym modelem dziedziczenia jest model wielogenowy. Wskazuje się na zgodność występowania CHAJ u bliźniąt monozygotycznych jako 40% (Kendler i wsp., 1993; McGuffin i wsp., 1996).

Podkreśla się rolę genów związanych z przewodnictwem glutaminergicznym w rozwoju CHAD. Wśród nich są geny związane z receptorem NMDA: *GRIN1* (*glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 1*, glutaminergiczny receptor jonotropowy typu NMDA, podjednostka 1 - Mundo i wsp. 2003), *GRIN2B* (*glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 2 β* , glutaminergiczny receptor jonotropowy typ NMDA podjednostka 2 β - Martucci i wsp., 2006), oraz gen dla kinazy tyrozynowej FYN, która bierze udział w interakcji BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego) z receptorem NMDA (Szczepankiewicz i wsp., 2009). Kolejna grupa to geny związane z receptorem AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*, kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy: *GRIA1* (Shi i wsp., 2008), *GRIK 4* (*glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 3*, glutaminergiczny receptor jonotropowy typ kainowy podjednostka 3 - Pickard i wsp., 2006 i 2008). Opisywano także związek z CHAD genów dla glutaminergicznych receptorów metabotropowych: *GRM3* (*glutamate receptor metabotropic 3*, glutaminergiczny receptor metabotropowy 3) i *GRM4* (Fallin i wsp., 2005). Z kolei z predyspozycją do choroby afektywnej jednobiegunowej związany jest polimorfizm genu podjednostki receptora kainowego *GRIK3* (Schiffer i Heinemann, 2007).

Ostatnie badania typu GWAS wskazują na związki z CHAD następujących genów: genów związanych z aktywnością kanałów wapniowych (*CACNA1C* – chrom. 12p13.3), aktywnością kanałów sodowych (*ANK3* – *ankyrin 3*), związanych ze szlakiem fosfatydyloinozytolu (*DGKH* – *diacylglycerol kinase eta*, kinaza diacyloglicerolu eta) i szlakiem sygnalizacji kadheryn (*GSK-3 β* – *glycogen synthase kinase 3*, kinaza syntazy glikogenowej 3), przekazywaniem sygnału na synapsie (*TENM3* – *teneurin transmembrane protein 3*, dawniej *ODZ3*), mającym udział w synaptogenezie układem sygnalizacyjnym WNT, genów związanych z adhezją i migracją komórek (*NCAN* – *neurocan*, proteoglikan siarczanu chondroityny). Ponadto za odpowiadający za predyspozycję do CHAD opisano gen *CLOCK* (*circadian locomotor output cycles kaput*) - związany z czynnością zegara biologicznego sterującego rytmem. Pozbawione tego genu myszy wykazywały objawy stanowiące zwierzęcy model CHAD (Hauser, 2013).

Istnieje grupa genów, które mają udowodniony związek zarówno z CHAD, jak i schizofrenią. Są to geny układu glutaminergicznego (gen neureguliny, geny *G72*, *G30*, *GRiN2B*, *GRIK4*), geny podjednostek kanału wapniowego (*CACNA 1C*), oraz sodowego (*ANK3*), oraz geny związane z przewodnictwem dopaminergicznym (*ZNF804A*). Dane te sugerują częściowo wspólne podłoże genetyczne obu zaburzeń. Jest ono szczególnie wyrażone w przypadku CHAD o cięższym przebiegu i z objawami psychotycznymi (Hauser, 2013).

Skuteczność leków wpływających na metabolizm i dystrybucję substancji neuroprzebieżnikowych (noradrenalina – NA, serotonina – 5HT, dopamina – DA, acetylocholina – Ach) oraz związane z nimi przebieżnictwo sugerowała, że zaburzenia w funkcjonowaniu tych układów neuroprzebieżnikowych leżą u podłoża zaburzeń nastroju. Objawy depresji lub manii można wywołać za pomocą egzogennych substancji wpływających na układy ww. neuroprzebieżników. Hipoteza katecholaminowa (Schildkraut, 1965; Bunney i Davis, 1965) wiązała wystąpienie depresji z niedoborem noradrenaliny, hipoteza serotoninowa (Coppen, 1967) z niedoborem serotoniny. Sugerowano także związek depresji z nadmiarem acetylocholin (Janowsky, 1972). Późniejsze badania dowodziły, że zaburzenia dotyczą wszystkich tych układów, a szczególnie serotonergicznego i noradrenergicznego, które zresztą pozostają we wzajemnej zależności. Z kolei Malhi i wsp. wskazali na potencjalną rolę układu gabaergicznego (Malhi, 2013).

Nowsze badania biochemiczne wskazują również na rolę układu glutaminergicznego w patogenezie chorób afektywnych. Wykazywano zwiększone stężenie glutaminianu w osoczu (Altamura i wsp., 1993) i płynie mózgowo-rdzeniowym (Levine i wsp., 2000) chorych na depresję, korelację stężenia glutaminianu w osoczu z nasileniem depresji (Mitani i wsp., 2006), podwyższone poziomy glutaminianu w korze przedczołowej w badaniach *post mortem* u chorych z CHAD i CHAJ (Hashimoto i wsp., 2007). Opisywano również zmiany w budowie i ilości receptorów NMDA (Nudmamud-Thanoi i wsp., 2004; Boyce-Rustay i wsp., 2006; Scarr i wsp., 2003).

W miarę rozwoju technologii i możliwości badawczych późniejsze badania patomechanizmów zaburzeń nastroju zaczęły dotyczyć również wewnątrzneuronalnych układów przekąźnikowych II rzędu (CREB – *cAMP response element-binding protein*, białko G, cAMP – cykliczny adenozyno-3',5-monofosforan, cGMP – cykliczny guanozyno-3'5'-monofosforan), z którymi to przekąźnikami prawdopodobnie wiąże się mechanizm profilaktycznego działania soli litu (Malhi, 2013).

W chorobach afektywnych obserwowano zmiany strukturalne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W przypadku CHAD powtarzały się wyniki badań wskazujące na zmniejszenie płatów czołowych, podkolanowej części zakrętu obręczy, zwiększenie objętości ciał migdałowych i prążkowiec w obrazie NMR. W badaniach PET wykazywano z kolei obniżenie metabolizmu grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, a zwiększenie w ciałach migdałowych i we wzgórzu (Konarski, 2008). Również w CHAJ badania NMR uwidoczniają zmiany w morfologii mózgu. Są to m.in. zmniejszenie objętości kory przedczołowej (części oczodołowej i grzbietowo bocznej, przedniego zakrętu obręczy), hipokampa i ciał migdałowych. Badania PET uwidoczniają w trakcie epizodu depresji zmniejszenie metabolizmu w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, a zwiększenie w podkolanowej części zakrętu obręczy, ciałach migdałowych, wyspie i brzusznej części prążkowiec (Mayberg i wsp., 1999).

Zmiany te korelują z wynikami testów neuropsychologicznych wykazujących osłabienie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych związanych z korą przedczołową. Nieprawidłowości te są bardziej wyrażone u osób z CHAD niż u osób z CHAJ.

Zaburzone funkcjonowanie układu odpornościowego (osłabienie reakcji komórkowej) stwierdzano już w latach siedemdziesiątych u osób zdrowych, poddanych przewlekłemu stresowi związanemu z utratą. Podobne zmiany obserwowano u chorych z depresją. Nowsze badania wykazały u chorych na depresję obecność reakcji ostrej fazy, zwiększenie sekrecji prozapalnie działających interleukin (IL1, IL6), czemu towarzyszy nadmierna aktywność osi PPN (podwzgórze-przysadka-nadnercza), zwanej też osią stresu. Szczególną rolę przypisuje się interleukinie 1beta. U chorych na depresję stwierdzono zależność pomiędzy sekrecją IL1beta a aktywacją osi PPN (Rybakowski, 2002). Supresję wydzielania tej interleukiny pod wpływem leków przeciwdepresyjnych stwierdzono w badaniach *in vitro* (Zhou i wsp., 1993). Do występowania tych zjawisk w depresji predysponuje narażenie na stres we wczesnym okresie życia (Knijff i wsp., 2007).

Zmiany w zakresie aktywacji układu odpornościowego stwierdzano także w okresie manii – tu opisano zwiększone stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL2 i zwiększone wytwarzanie interferonu gamma (Tsai i wsp., 2001).

Zarówno u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, jak i jednobiegunową stwierdzano w badaniach podwyższone miana przeciwciał przeciwwirusowych, szczególnie przeciw wirusom z grupy Herpes. Stwierdzano także obecność przeciwciał przeciw wirusowi Borna częściej niż osób zdrowych (Sauder i wsp., 1994).

Zmiany w funkcjonowaniu narządów wydzielania wewnętrznego stwierdzano w zaburzeniach nastroju wielokrotnie, szczególnie w zakresie funkcji przysadki, tarczycy, kory nadnerczy, gruczołów płciowych i hormonu wzrostu, choć są to zmiany subkliniczne. Choroby gruczołów dokrewnych stwierdza się częściej w grupie osób z zaburzeniami nastroju niż w grupie osób zdrowych (Pużyński i wsp., 2011). Późniejsze badania udowodniły wiele wzajemnych powiązań pomiędzy układem dokrewnym a układami neuroprzekaźników i funkcjonowaniem OUN (Ryś i wsp., 2007).

Szczególnie często zwracano uwagę na zakłócenie w działaniu osi PPN. W warunkach normalnych bodziec stresowy stymuluje uwalnianie CRH (*corticotropin-releasing hormone*, kortykoliberyna) w jądrze przykomorowym podwzórza. Wywołuje to zwiększone uwalnianie ACTH (*adrenocorticotropic hormone*, hormon adrenokortykotropowy) z przedniego płata przysadki mózgowej, a następnie zwiększoną syntezę i sekrecję kortykosteroidów w korze

nadnerczy. Większe stężenie hormonów kory nadnerczy na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje wydzielanie CRH.

W przewlekłym stresie oraz depresji dochodzi do zaburzenia sprzężenia zwrotnego, świadczy zaś o tym brak hamowania sekrecji kortyzolu przez deksametazon, stwierdzany u około połowy chorych z rozpoznaniem depresji (Carrol i wsp., 1968). U chorych na depresję wykazywano hiperkortyzolemię oraz zwiększoną objętość nadnerczy (Nemeroff i wsp., 1992; Parker i wsp., 2003). Towarzyszy temu zwiększona sekrecja CRH (Nemeroff i wsp., 1984). Kortykoliberyna poprzez receptory w układzie limbicznym wywołuje objawy lękowe, zaburzenia łaknienia i snu – objawy podobne do obserwowanych w zespole depresyjnym (Dunn i Berridge, 1990). Hiperkortyzolemia z kolei prowadzi do upośledzenia procesów neurogenezy, zmniejszonej ekspresji hormonów neurotropowych, a w konsekwencji zmian strukturalnych, atrofii neuronów (zwłaszcza w hipokampie) oraz zaburzenia działania układów neuroprzekaźnikowych (Pittenger i Duman, 2008). Wykazano, że glikokortykosteroidy hamują zależne od BDNF przekazywanie glutaminergiczne, co z kolei ma wpływ na neuroplastyczność (Numakawa i wsp., 2009; Kawashima i wsp., 2010).

Coraz częściej postuluje się istnienie bardzo ścisłych powiązań pomiędzy funkcjami OUN a układami immunologicznym i hormonalnym, ze szczególną rolą pośredniczących w tych powiązaniach cytokin. Postuluje się, że u podłoża powstawania zaburzeń nastroju leży zachwiana równowaga tego systemu.

Cytokiny to substancje regulujące aktywność immunologiczną, w tym aktywność granulocytów, makrofagów i limfocytów. Należą do nich interleukiny, interferony, czynniki martwicy guzów (TNF), czynniki pobudzające tworzenie makrofagów i granulocytów. Niewielka część cytokin może przekraczać barierę krew mózg i wywoływać wpływ na neuroprzekaźnictwo. Niektóre z cytokin wytwarzane są w nadmiernej ilości pod wpływem stresu zarówno psychicznego jak i biologicznego, takiego jak uraz, zakażenie, stan zapalny (Zhou i wsp., 1993). Postuluje się, że w zjawiskach takich jak atrofia komórek nerwowych związana z hiperkortyzolemią pośredniczyć mogą właśnie cytokiny (Massart i wsp., 2012; Numakawa i wsp., 2014).

Szczególną rolę w patogenezie chorób afektywnych przypisuje się w ostatnich latach BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego). BDNF to

najbardziej rozpowszechniony w OUN czynnik neurotrofowy. W okresie rozwojowym warunkuje wzrost i różnicowanie komórek nerwowych, ich dojrzewanie oraz przeżycie. W okresie dojrzałości bierze udział w procesach uczenia się i pamięci poprzez rolę w zjawisku długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Mc Allister i wsp., 1999). W CHAD stwierdzano obniżone stężenia BDNF w surowicy w porównaniu z ludźmi zdrowymi zarówno w epizodzie depresyjnym, jak i maniakalnym (Cunha i wsp., 2006) oraz negatywną korelację z nasileniem objawów (Fernades i wsp., 2011). Wzrost stężenia BDNF pod wpływem leczenia i ustępowania objawów epizodu wskazuje, że może być uznany za marker ciężkości choroby (Tramontina i wsp., 2009). Ponadto postuluje się, że niższe w porównaniu ze zdrowymi stężenia BDNF można uznać za marker późnego stadium choroby afektywnej dwubiegunowej. Występowanie w przebiegu CHAD kolejnych etapów zaawansowania choroby jest założeniem koncepcji *stagingu* wysuniętej przez Michaela Berka (Berk i wsp., 2007) i Flavio Kapczynskiego (Kapczynski i wsp., 2009). Podobnie stwierdzano obniżone w porównaniu ze zdrowymi stężenia BDNF w surowicy u chorych z epizodem depresyjnym w przebiegu CHAJ, ujemną korelację tego stężenia z nasileniem objawów depresji oraz zwiększenie stężenia po leczeniu przeciwdepresyjnym (Post, 2007).

Udział w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej ma także zjawisko kindlingu, czyli obecności ognisk rozniecania w układzie limbicznym. Autor tej hipotezy Robert Post (Post, 1984) oparł ją na obserwacji, iż CHAD jest chorobą o dużej nawrotowości i że skuteczne są w niej leki przeciwpadaczkowe oraz węglan litu, które przeciwdziałają zjawisku rozniecania. Według tej teorii pierwszy epizod jest wyzwolony przez czynniki zewnętrzne, a kolejne są efektem uwrażliwienia się ognisk.

Wśród hipotez psychologicznych opisano znaczenie wydarzeń życiowych zwłaszcza związanych ze stratą, ale też związanych z dużą zmianą i koniecznością dostosowania się do nowych wymagań. Wydarzenia takie poprzedzają aż około 50% pierwszych w życiu epizodów depresji (Post, 1992; Kessler i wsp., 1997). Podkreśla się także rolę traumatycznych wydarzeń we wczesnym dzieciństwie (Agid i wsp., 1999; Wise i wsp., 2001; Bradley i wsp., 2008).

Współcześnie postuluje się model interakcji różnych czynników, w którym czynniki genetyczne decydują o podatności na rozwój zaburzeń afektywnych pod wpływem stresu we wczesnym dzieciństwie (nadużycia, przemoc, utrata opiekuna), a także wydarzeń życiowych

poprzedzających epizod oraz przewlekłego braku wsparcia społecznego. Pośrednimi są tu czynniki hormonalne i immunologiczne, związane z odpowiedzią na stres, oraz zmiany w przewodnictwie glutaminergicznym i poziomie BDNF (również reagujące na poziom stresu), prowadzące do zmian strukturalnych i czynnościowych w obrębie OUN. Potwierdzono również związek polimorfizmu regionu promotora dla transportera serotoniny (*5HTTLPR*) ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodu depresji pod wpływem czynników stresowych (Caspi i wsp., 2003; Kendler i wsp., 2005). Postuluje się, że podobną rolę mogą odgrywać geny receptora D2, receptora CRH1, BDNF, monoaminooksydazy (MAO), hydroksylazy tryptofanu (Cicchetti i wsp., 2007; Elovaiho i wsp., 2007; Kim i wsp., 2007; Mandelli i wsp., 2007; Bradley i wsp., 2008).

1.3 Funkcje poznawcze w schizofrenii.

Na osłabienie funkcji poznawczych w schizofrenii zwrócił uwagę już Kraepelin, nazywając tę jednostkę *dementia praecox*. Ogólne osłabienie sprawności intelektualnej mierzone ilorazem inteligencji jest najbardziej widoczne w późnej fazie choroby, ale zauważalne jest już nawet w fazie prodromalnej przed pierwszym epizodem. Niski iloraz inteligencji w sposób proporcjonalny zwiększa ryzyko schizofrenii (Khandaker i wsp., 2011) i zależność tę widać już w 13 r.ż. czyli na lata przed wystąpieniem psychozy (Dickson i wsp., 2012). Zakłada się, że część przypadków niesprawności intelektualnej może mieć wspólne ze schizofrenią podłoże genetyczne i być innym fenotypowo efektem tego samego podłoża genetycznego (Toulopoulou i wsp., 2010).

Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii uważa się obecnie za jeden z podstawowych obszarów psychopatologicznych tej choroby, a stopień ich nasilenia za ważny czynnik prognostyczny. Deficyt poznawczy w schizofrenii dotyczy głównie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych związanych z korą przedczołową. Pamięć operacyjna odpowiada za prawidłowe włączanie informacji w zależności od sytuacji, krótkotrwałe przechowywanie informacji związanych z aktualnym zadaniem oraz przełączaniem się na nowe zasady działania. Zaburzenia w tym zakresie skutkują osłabioną zdolnością planowania, rozwiązywania problemów, abstrahowania i dostosowywania się do zmieniających się warunków otoczenia, co z kolei przekłada się na gorsze funkcjonowanie społeczne (Borkowska i wsp., 2006).

W badaniach powyższych funkcji za pomocą Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST - *Wisconsin Card Sorting Test*) najbardziej charakterystyczne dla schizofrenii jest popełnianie większej ilości błędów perseweracyjnych, polegających na niemożności przełączenia na nowe kryterium reagowania i stereotypowe włączanie reakcji wyuczonej. Ilość tych błędów koreluje z nasileniem objawów deficytowych schizofrenii (Hintze i Borkowska, 2011). Stwierdza się również większą ilość błędów nieperseweracyjnych, co związane jest z zaburzeniami uwagi, oraz zmniejszenie ilości ułożonych kategorii, co wynika ze zmniejszonej efektywności myślenia. Gorsze wyniki chorzy na schizofrenię uzyskują też w Teście Łączenia Punktów (TMT – *Trail Making Test*), badającym sprawność wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej oraz w drugiej części testu Stroopa (Talarowska i wsp., 2011).

Zaburzenia pamięci operacyjnej, związane z dysfunkcją kory przedczołowej, zostały potwierdzone w badaniach metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Podczas wykonywania testów neuropsychologicznych, badających te właśnie funkcje (WCST) u ludzi zdrowych, zwiększa się aktywność metaboliczna w obszarze kory przedczołowej, u chorych na schizofrenię się ona zmniejsza (Bergman i wsp., 1993).

Zaburzenia pamięci operacyjnej stwierdza się u chorych na schizofrenię już podczas pierwszego epizodu choroby. Później mogą one ulec nasileniu lub pozostać na niezmiennym poziomie. Stwierdza się je również u krewnych I stopnia chorych na schizofrenię, a bardziej wyrażone są one u krewnych tych pacjentów, u których choroba występuje rodzinnie. Dane te są podstawą do uznania zaburzeń pamięci operacyjnej za kognitywny marker endofenotypowy schizofrenii (Hoff i Kremen, 2002; Rybakowski i wsp., 2002; Zalla i wsp., 2004; Hintze i wsp., 2006; Ma i wsp., 2007).

Wykazywano związek zaburzeń pamięci operacyjnej w schizofrenii z polimorfizmem genów układu dopaminergicznego – genu dla COMT (*catechol-O-methyltransferase* - Egan i wsp., 2001; Bilder i wsp., 2004), oraz glutaminergicznego – genu receptora *GRM3* (Egan i wsp., 2004) i genu kinazy tyrozynowej *FYN* (Rybakowski i wsp., 2007). Związek polimorfizmu Val^{108/158}Met genu dla COMT z wynikami testu WCST wykazano także w badaniu przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu (Rybakowski i wsp., 2006). Opisano w nim związek genotypu Val/Val z mniejszą ilością błędów perseweracyjnych w teście WCST u mężczyzn ze schizofrenią, i większą ilością błędów nieperseweracyjnych u kobiet. W badaniu tym oceniano także wpływ polimorfizmu innych genów związanych z układem dopaminergicznym: genu transportera dopaminy (*DAT*), genu transportera noradrenaliny (*NET*), genów receptorów dopaminergicznych *DRD1*, *DRD2*, *DRD3* i *DRD4*, nie wykazując istotnych statystycznie różnic w wykonaniu testu WCST pomiędzy pacjentami z poszczególnymi genotypami. Obserwowano tendencję do osiągania lepszych wyników przez pacjentów z genotypami A9/A9 genu *DAT*, A/A genu *NET*, oraz gorszych wyników przez pacjentów z genotypem G/G genu *DRD1* (Rybakowski i wsp., 2005; 2006). Rok później opisano związek wyników uzyskanych w WCST z polimorfizmami IVS10+T/C i Ex12+894T/G genu *FYN* – badani z genotypami T/T popełniali mniej błędów perseweracyjnych.

W schizofrenii stwierdzane są również zaburzenia uwagi. Chorzy osiągają gorsze wyniki np. w Teście Ciągłości Uwagi (CPT – *Continuous Performance Test* - Elvevåg i wsp., 2000). Postulowano, że deficyty te są konsekwencją upośledzonej selekcji informacji i związanej z tym podatności na dystrakcję. Zaburzony jest proces „filtrowania” informacji, które na poziomie neurofizjologicznym przejawia się upośledzonym bramkowaniem potencjałów wywołanych. Opisywano deficyt bramkowania załamka P50 słuchowych potencjałów wywołanych zarówno u chorych ze schizofrenią, jak i ich zdrowych krewnych I stopnia (Singel i wsp., 1984; Węgrzyn i Wciórka, 2004). Potwierdzano również zaburzenia funkcji przestrzennych i ruchowych, zaburzenia funkcji werbalnych (fluencja słowna, komunikacja werbalna) (Andreasen i wsp., 1999).

1.4 Funkcje poznawcze w zaburzeniach afektywnych.

Zaburzenia funkcji poznawczych występują we wszystkich fazach choroby afektywnej dwubiegunowej. Obejmują takie funkcje psychiczne jak: uwaga, szybkość psychomotoryczna, funkcje wzrokowo-przestrzenne, pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, pamięć i uczenie się, a także funkcje związane z przetwarzaniem emocji. Są one ściśle związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem mózgu, różnym stanem aktywacji poszczególnych jego obszarów oraz układów neuroprzekaznikowych (Martinez-Aran i wsp., 2004).

Pogorszenie funkcji poznawczych, obserwowane w depresji, jest silniej wyrażone u osób z chorobą afektywną dwubiegunową niż jednobiegunową (Borkowska i Rybakowski, 2001; Martinez-Aran i wsp., 2004). W chorobie afektywnej dwubiegunowej nasilenie zaburzeń i ich charakter (osłabienie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych) są zbliżone do tych obserwowanych w schizofrenii (Martinez-Aran i wsp., 2002), a obserwowane deficyty mogą występować nie tylko w fazie zaostrzenia choroby, ale i w remisji. Podobne do tych w CHAJ są natomiast zaburzenia uwagi, szybkości reakcji i funkcje wzrokowo-przestrzenne (Parker i wsp., 1996) Zaburzenia pamięci operacyjnej w depresji korelują ze zmniejszoną aktywnością kory przedczołowej widoczną w badaniu NMR (Harvey, 2005).

Zaburzenia funkcji poznawczych w fazie manii polegały na deficycie pamięci werbalnej, podtrzymywania uwagi (Clark i wsp., 2001), zaburzeniach przerzutności uwagi, planowania, hamowania reakcji i rozwiązywania problemów (Altshuler i wsp., 2005).

Wyniki aktualnych badań wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych u osób z CHAD nie ustępują podczas remisji i chociaż zmieniają swój charakter podczas zmian faz, to pozostają raczej typową dla choroby cechą niż przejściowym objawem. Metaanaliza badań funkcji poznawczych podczas remisji w CHAD wskazuje na to, że w większości badań wykazano u osób chorych znacznie gorszą sprawność funkcji wykonawczych i werbalnego uczenia się niż u osób zdrowych (Robinson i wsp., 2006).

W przeciwieństwie do schizofrenii nie obserwuje się w CHAD globalnego obniżenia funkcji poznawczych obecnego już przed wystąpieniem objawów (Lebowitz i wsp., 2006). Opisywano natomiast występowanie upośledzenia pojedynczych funkcji niezależnego od fazy choroby, obecnego u krewnych I stopnia i zauważalnego przed klinicznymi objawami CHAD (Zalla i

wsp., 2005). Takimi endofenotypami są osłabienie pamięci operacyjnej i upośledzenie funkcji wykonawczych, związane z funkcjonowaniem kory przedczołowej (Balanza-Martinez i wsp., 2008). Ci sami autorzy stwierdzili, że u osób z CHAD typu pierwszego zaburzenia tych funkcji mają charakter bardziej nasilony niż u osób z CHAD typu drugiego (Balanza-Martinez i wsp., 2005).

Uznanie zaburzeń pamięci operacyjnej jako poznawczego endofenotypu CHAD sprzyja wykorzystaniu ich w badaniach genetycznych. Badania związku polimorfizmu genów z wynikami testów, badających funkcje kory przedczołowej, wskazywały w CHAD na ważną rolę BDNF. Badano funkcjonalny polimorfizm Val⁶⁶Met genu dla BDNF, wykazując, że pacjenci heterozygotyczni posiadający allel Met uzyskiwali gorsze wyniki we wszystkich domenach WCST w porównaniu z posiadającymi genotyp Val/Val (Rybakowski i wsp., 2003). Przeprowadzone w ośrodku poznańskim kolejne badania, dotyczące związku tego polimorfizmu z funkcjami poznawczymi, wykazały że jest on specyficzny dla CHAD i nie występuje w schizofrenii i u ludzi zdrowych (Rybakowski i wsp., 2006).

W przypadku choroby afektywnej jednobiegunowej nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych związane jest z nasileniem objawów depresji. Obserwuje się zaburzenie procesów takich jak spostrzeganie, uwaga, pamięć krótkotrwała i długotrwała, myślenie i uczenie się, funkcje wykonawcze, fluencja słowna, szybkość i sprawność psychoruchowa (Talarowska i wsp., 2009). Stwierdza się gorsze wyniki w testach badających funkcje związane z korą czołową (więcej błędów nieperseweracyjnych w WCST). Wielu autorów podkreśla, że widoczne osłabienie funkcji poznawczych u pacjentów depresyjnych ulega znacznej poprawie w okresie remisji, jednak nie wszystkie funkcje poznawcze poprawiają się w tym samym stopniu po poprawie nastroju. W niektórych badaniach (Neu i wsp., 2005; Biringer i wsp., 2005) po 6-miesięcznej remisji badani pacjenci nadal osiągnęli gorsze wyniki, niż osoby zdrowe, w zakresie pamięci słownej oraz fluencji słownej.

2. Metaloproteinazy Macierzy Zewnątrzkomórkowej

2.1 MMP

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) są to enzymy proteolityczne należące do endopeptydaz. Ich zadaniem jest degradacja białek macierzy zewnątrzkomórkowej i białek adhezyjnych. Odgrywają one rolę zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych, związanych z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej i przekazywaniu sygnałów pomiędzy komórkami.

U ludzi występują 22 odrębne enzymy z grupy metaloproteinaz. Ze względu na swoisty dla nich substrat wydzielono wśród nich następujące grupy: kolagenazy, do których należą MMP-1, MMP-8, MMP-13 oraz MMP-18, żelatynazy – MMP-2 oraz MMP-9, stromielizyny - MMP-3, MMP-10 i MMP-11, matrylizyny – MMP-7, MMP26, enamelizyny – MMP-20, oraz metaloelastazy – MMP-12. Wyróżniono jeszcze odrębną grupę metaloproteinaz błonowych, zakotwiczonych w błonie komórkowej.

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej występują w we wszystkich tkankach i narządach organizmu. Macierz pozakomórkową tworzą białka: kolagen i elastyna oraz glikoproteiny, proteoglikany i glikozaminoglikany. Jej skład jest specyficzny dla danej tkanki. Przebudowa macierzy związana z aktywnością metaloproteinaz odbywa się w procesach fizjologicznych, takich jak embriogeneza, zmiany zachodzące podczas ciąży i porodu, cykliczne zmiany endometrium, angiogeneza, gojenie ran, agregacja płytek. Odgrywają one również rolę w procesach patologicznych, takich jak procesy zapalne, degeneracyjne oraz progresja nowotworów. Odpowiadają za powstawanie przerzutów, inwazyjność nowotworów oraz tworzenie nowych naczyń w obrębie tkanki nowotworowej (Strenlicht i Werb, 2001)

Obecnie wiele badań udowadnia udział MMP w rozwoju schorzeń niemal każdego układu. Opisano również udział MMP w rozwoju schorzeń OUN. W szczególności zwracano uwagę na rolę MMP w czynności bariery krew-mózg i stabilności osłonek mielinowych oraz na ich znaczenie w mechanizmach plastyczności synaptycznej.

Metaloproteinazy zawierają w swojej cząsteczce atom cynku, będący katalizatorem enzymu. Syntetyzowane są w komórkach tkanki łącznej, a także komórkach nowotworowych i wydzielane

do przestrzeni zewnątrzkomórkowej jako nieaktywne proenzymy, które uaktywniają się w procesie proteolizy, przekształcając się w aktywny enzym (Nagase i Woessner, 1999)

2.2 MMP-9

Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej – 9 zwana jest również żelatynazą B lub kolagenazą 92kDa. Substratami dla niej są m.in.: kolagen typu IV, V, XI, XIV, żelatyna, agrekan, dekoryna, elastyna, IGFBP, laminina, vitronektyna, α 2-makroglobulina, endotelina, kazeina, fibryna, fibrynogen, IL1 β , proMMP-2, plazminogen, pro-TNF α . MMP-9 ma największą zdolność do degradacji kolagenu typu IV, który jest głównym składnikiem błony podstawnej. Cząsteczka MMP-9 posiada sekwencję sygnałową, domenę katalityczną z centrum aktywnym, oraz domenę hemopeksynopodobną. W miejscu katalitycznym związany jest jon cynku poprzez wiązania z resztami histydyny i resztą cysteiny z sekwencji sygnałowej; wiązanie to czyni enzym nieaktywnym, zaś aby go uaktywnić, wymagane jest zerwanie połączenia cysteiny z sekwencją sygnałową (van Vandooren i wsp., 2013).

Aktywność MMP-9 regulowana jest na poziomie transkrypcji genów, translacji, aktywacji proenzymów oraz poprzez aktywatory i inhibitory tkankowe (TIMPs - *tissue inhibitors of metalloproteinases*). W warunkach patologicznych zmieniona aktywność MMP-9 jest najczęściej wynikiem zaburzeń regulacji na poziomie transkrypcji – rolę odgrywają tu mutacje w obrębie protoonkogenów oraz spadek ekspresji genów supresorowych. Ekspresja genów MMP-9 regulowana jest także przez białka macierzy zewnątrzkomórkowej (trypsyna, proteiny systemu aktywacji plazminogenu do plazminy, elastaza leukocytarna, katepsyna G), białka produkowane przez komórki nowotworowe, stres komórkowy oraz cytokiny, czynniki wzrostu (EGF – *epidermal growth factor*, FGF – *fibroblast growth factor*, VEGF – *vascular endothelial growth factor*, PDGF – *platelet-derived growth factor*, TNF- α – *tumor necrosis factor alpha*, TGF- β – *transforming growth factor beta*), interleukiny, interferon. W warunkach prawidłowych głównymi inhibitorami metaloproteinaz są tkankowe inhibitory metaloproteinaz TIMP - białka które łączą się z MMP i stanowią grupę specyficznych inhibitorów MMPs. Pozostałe inhibitory to trombospondyna-2, trombospondyna-1, inhibitor związany z błoną komórkową RECK

(*reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs*) oraz α 2-makroglobulina, będąca białkiem osoczym (van Vandooren i wsp., 2013).

MMP-9 ma największą spośród MMP zdolność do rozkładu kompleksu interleukiny 2 z receptorem alfa, który to kompleks aktywuje proliferację limfocytów T i uruchamia immunologiczną odpowiedź komórkową. Działanie MMP-9 powoduje osłabienie tej odpowiedzi. MMP-9 aktywuje też TGF beta, który również hamuje proliferację limfocytów T, a także degraduje interleukinę 8 (Egeblad, 2002).

2.3 Aktywność MMP-9 w OUN

MMP-9 jest najlepiej poznaną metaloproteinazą w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest ona produkowana zarówno przez komórki gleju, jak i neurony (Michaluk i Kaczmarek, 2007; Huntley, 2012). Układ metaloproteinaz w synapsie pobudzającej odgrywa rolę w procesie zapamiętywania, uczenia się, oraz plastyczności synaptycznej. MMP-9 pośredniczy w zjawisku długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, które leży u podłoża wyżej wymienionych procesów (Nagy i wsp., 2006 i 2007; Meighan i wsp., 2006; Bozdagi i wsp., 2007).

W 1998 roku udowodniono, że w dorosłym mózgu powstają nowe neurony, przede wszystkim zaś powstają nowe połączenia i modyfikują się sieci neuronalne (Eriksson i wsp., 1998). Wcześniej uważano to za niemożliwe. Dziś uważa się, że obwody neuronalne są plastyczne i mogą się zmieniać przez całe życie. Plastyczność to zdolność komórek nerwowych do trwałej zmiany pod wpływem bodźca z zewnątrz. Skuteczne pobudzenie neuronu postsynaptycznego przez presynaptyczny powoduje wzmocnienie połączenia pomiędzy nimi, natomiast pobudzenia podprogowe niewywołujące potencjału czynnościowego skutkują osłabieniem połączenia. Timothy Bliss i Terje Lomo w 1973 roku opisali zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP – *long-term potentiation*). Seria impulsów o wysokiej częstotliwości (bodziec tężcowy) wywołuje wzrost reaktywności pobudzanej drogi, który utrzymuje się nawet do paru tygodni. Zjawisko to uważane jest za kluczowe dla procesów pamięci i uczenia się. Opisano także zjawisko odwrotne – długotrwałe osłabienie synaptyczne prowadzące do zaniku połączenia. W powstawaniu LTP udział biorą receptory NMDA, których aktywacja wiąże się z dużym napływem jonów wapnia do neuronu i wywołaniem w nim kaskady zmian. Obserwowano

powstawanie nowych kolców dendrytycznych, zmiany ich wyglądu, oraz zmiany i tworzenie nowych synaps pod wpływem uczenia się w mózgach ssaków (Kossut, 2009).

Badania dotyczące plastyczności synaps prowadzone były m.in. w Instytucie Biologii Doświadczalnej im M. Nenckiego PAN. Podczas analizy zmian w otoczeniu synapsy, mających miejsce podczas zmian plastycznych, wysunięto hipotezę o działaniu miejscowym enzymów proteolitycznych, które umożliwiałyby przestrzenne przekształcenia synapsy. Udowodniono rolę MMP-9 w tym procesie, jej obecność w pęcherzykach synaptycznych, lokalną translację i uwalnianie po pobudzeniu neuronu. W publikacji „*Matrix metalloproteinase-9 as a novel player in synaptic plasticity and schizophrenia*” Leszek Kaczmarek i Katarzyna Łepeta postulują, że MMP-9 ze względu na jej znaczenie dla procesów plastyczności synaptycznej i tworzenia połączeń nerwowych może odgrywać rolę w patomechanizmie schizofrenii (Łepeta i Kaczmarek, 2015).

W badaniach *in vitro* na komórkach hipokampa szczura wykazano wpływ MMP-9 na morfologię dendrytów, kolców dendrytycznych oraz na ilość receptorów glutaminergicznych AMPA i NMDA w synapsie (Wang i wsp., 2008; Michaluk i wsp., 2011; Fragkouli i wsp., 2012; Szepesi i wsp., 2013 i 2014). Rolę MMP-9 w neuroplastyczności opisano także w odniesieniu do komórek kory przedczołowej (Okulski i wsp., 2007). Zwiększoną translację mRNA dla MMP-9 obserwowano w dendrytach i synapsach pod wpływem stymulacji neuronu np. przez kwas glutaminowy (Dziembowska i wsp., 2012).

Sugerowano możliwy udział MMP-9 w rozwoju schorzeń, u podłoża których leży zaburzona funkcja synaps. Przykładem może być mechanizm uzależnienia oraz powstawanie ognisk padaczkowych, co wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych (Konopacki i wsp., 2007; Mizoguchi i wsp., 2007 i 2011; Brown i wsp., 2008; Wilczyński i wsp., 2008; Kim i wsp., 2009). Zaburzenia budowy, ilości i gęstości kolców dendrytycznych opisano też w spektrum autyzmu (Hutsler i Zhang, 2010), upośledzeniu umysłowym (Levenga i Willemsen, 2012), Chorobie Alzheimera (Knobloch i Mansuy, 2008) oraz schizofrenii (Sweet i wsp., 2009).

Dane te nasuwają podejrzenie potencjalnej roli MMP-9 w patogenezie schizofrenii i chorób afektywnych. Objawy kliniczne tych chorób mają odzwierciedlenie w stwierdzanych nieprawidłowościach w obrębie obwodów neuronalnych i połączeń synaptycznych, a także w zmianach anatomopatologicznych. MMP-9 ma wpływ na przewodnictwo glutaminergiczne

(Michaluk i Kaczmarek, 2007; Michaluk i wsp., 2009; Górkiewicz i wsp., 2010) oraz na poziom BDNF (Je i wsp., 2012), których zaburzenia opisywano w schizofrenii i chorobach afektywnych (Autry i Monteggia, 2012).

Gen dla MMP-9 jest zlokalizowany na chromosomie 20 w regionie 20q11-13, który to region był wielokrotnie badany pod kątem związków z chorobami psychicznymi i wykazywano jego związki zarówno ze schizofrenią jak i chorobą dwubiegunową (Gurling i wsp., 2001; Faraone i wsp., 2006).

Ostatnie doniesienia wskazują, iż MMP-9 pośredniczy w powstawaniu stanu zapalnego w następstwie stresu oksydacyjnego w OUN. Stres oksydacyjny w okresie adolescencji przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego w OUN, zaburzeń rozwoju sieci neuronalnej i mielinizacji (Do, 2016). Opisywano udział stresu oksydacyjnego w rozwoju zarówno schizofrenii jak i chorób afektywnych (Ng i wsp., 2008), co stanowi kolejny argument za znaczeniem MMP-9 w patogenezie tych chorób.

3. Badania MMP-9 w schizofrenii i chorobach afektywnych.

3.1 Badania polimorfizmu -1562C/T genu dla MMP-9 w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej.

W 1995 roku St Jean i współpracownicy wykazali obecność genu MMP-9 w regionie 20q11.2-q13.1. W 1999 roku Zhang wraz z zespołem opisali polimorfizm genu MMP-9. Zamiana pojedynczego nukleotydu w miejscu -1562 z cytyzyny na tyrozynę skutkuje zwiększoną aktywnością transkrypcyjną w regionie promotora genu MMP-9. Badania tego polimorfizmu podjął profesor Janusz Rybakowski z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu wraz z zespołem Zakładu Genetyki w Psychiatrii. W badaniu uczestniczyło 432 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, 416 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, oraz 558 pacjentów bez rozpoznania psychiatrycznego z grupy kontrolnej. Wyniki opublikowano w 2009 roku. W badanych grupach porównywano częstość występowania allelu C i T. Wykazano częstsze występowanie u chorych na schizofrenię allelu C oraz genotypu C/C, który wiąże się z mniejszą aktywnością transkrypcyjną. W grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono z kolei większą częstotliwość występowania allelu T niż w grupie kontrolnej, szczególnie wyrażona była ta różnica w podgrupie pacjentów z CHAD typu II (Rybakowski i wsp., 2009b i 2009c)

Występowanie allelu T wiąże się z większą aktywnością transkrypcyjną, co w założeniu powinno wiązać się ze zwiększoną aktywnością MMP-9. Częstość występowania allelu T wiąże się również z szybszą progresją i gorszym rokowaniem w chorobach nowotworowych oraz chorobie niedokrwiennej serca co wykazali m. in. Zhang i wsp. – 1999, Mizon-Gerard i wsp. – 2004 oraz Tu i wsp. – 2007. Ponieważ częstsze występowanie nowotworów i większe ryzyko zgonu z powodu incydentów wieńcowych w CHAD wykazały badania epidemiologiczne (BarChana i wsp., 2008; Osby i wsp., 2001) profesor Rybakowski wysunął hipotezę, że polimorfizm -1562C/T genu dla MMP-9 mógłby być kluczem do powiązania tych zjawisk. Według tej teorii rzadsze niż w populacji ogólnej występowanie nowotworów u pacjentów chorych na schizofrenię może mieć związek z wykazanim w niektórych badaniach częstszym występowaniem u nich allelu C (Rybakowski, 2009).

Polimorfizm -1562C/T genu MMP-9 okazał się też powiązany z uzależnieniem od alkoholu. Badanie przeprowadzone w ośrodku szczecińskim, którym objęto 139 rodzin osób uzależnionych od alkoholu wykazało częstsze występowanie allelu T u osób uzależnionych w porównaniu ze zdrowymi z grupy kontrolnej, oraz częstsze przekazywanie allelu T uzależnionemu potomstwu. (Samochowicz i wsp., 2010). Częstsze występowanie allelu T zarówno w CHAD, jak i w uzależnieniu od alkoholu, rzuca nowe światło na opisywane wcześniej związki tych chorób (współwystępowanie uzależnienia od alkoholu u osób z CHAD sięga 40-60% , często opisywane jest występowanie uzależnienia w rodzinach osób chorych na CHAD, niektóre regiony chromosomowe w badaniach sprzężeń wydają się być związane zarówno z alkoholizmem jak i CHAD – Szczepankiewicz i wsp., 2007).

Rola, jaką odgrywa MMP-9 w plastyczności synaptycznej kory przedczołowej (badania na szczurach – Okulski i wsp., 2007) oraz obserwowane w schizofrenii upośledzenie funkcji związanych z korą przedczołową zainspirowało do poszukiwania związków polimorfizmu -1562C/T genu dla MMP-9, a funkcjami poznawczymi. We wspomnianym wyżej badaniu, przeprowadzono testy neuropsychologiczne badające pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze, związane z aktywnością kory przedczołowej. Test WCST w wersji komputerowej, a także test łączenia punktów A i B oraz test Stroopa A i B wykonano u 173 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, 177 pacjentów z CHAD oraz 181 osób z grupy kontrolnej. Nie wykazano zależności pomiędzy sprawnością wykonywania testów a polimorfizmem genu MMP-9 ani w grupie osób zdrowych ani w grupie chorych na schizofrenię. W grupie mężczyzn z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej znaleziono zależność pomiędzy występowaniem allelu C a wynikami we wszystkich pięciu ocenianych domenach testu WCST - posiadacze genotypu C/C wypadali lepiej od pozostałych. Zależności takiej nie wykazano u kobiet. Grupy kobiet i mężczyzn nie różniły się pod względem wieku i wykształcenia. W grupie kontrolnej osób zdrowych wykazano jedynie lepsze wyniki w części A testu Stroopa u mężczyzn posiadających genotyp C/C, w porównaniu z pozostałymi (Rybakowski i wsp., 2009a i 2009d).

Badanie polimorfizmu -1562C/T podjęto również w Chinach (Han i wsp. 2011), uzyskując odmienne wyniki. Badaniem objęto 298 pacjentów ze schizofrenią i tyle samo osób bez rozpoznania psychiatrycznego z grupy kontrolnej. W grupie chorych częściej występował allel T, co można tłumaczyć różnicami pomiędzy populacją azjatycką i polską.

Przeprowadzone przez Groszewską i współpracowników (2011) badania polimorfizmu -1562C/T w asocjacyjnych badaniach rodzinnych (trio chorego pacjenta i zdrowych rodziców) nie potwierdziły związku tego polimorfizmu ze schizofrenią – nie wykazano, by allel C był statystycznie częściej przekazywany choremu potomstwu.

W innym badaniu dotyczącym związków genu dla MMP-9 z funkcjami poznawczymi nie wykazano związku innego polimorfizmu w regionie promotora dla genu MMP-9 - (CA)_n - z pamięcią epizodyczną związaną z aktywnością hipokampa (Vassos i wsp., 2008).

3.2 Badania stężenia MMP-9 w surowicy u chorych na schizofrenię i choroby afektywne.

Badania stężenia MMP-9 w surowicy u chorych na schizofrenię są bardzo nieliczne.

Yamamori i współpracownicy (2013) badali stężenie MMP-9 w surowicy pacjentów z lekoopornym przebiegiem schizofrenii leczonych klozapiną. Do badania włączono 22 pacjentów i tyle samo zdrowych osób z grupy kontrolnej dobranych pod względem wieku i płci. Oceniano stężenia MMP-9 i dojrzałego BDNF w surowicy metodą ELISA (*enzyme-linked immunoabsorbent assay*). Stężenia BDNF nie różniły się w obu grupach, natomiast stężenia MMP-9 były wyższe w grupie chorych. Poza tym w grupie pacjentów była pomiędzy tymi stężeniami korelacja, natomiast nie było jej w grupie osób zdrowych. W tym samym badaniu wykazano brak zależności pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy a wynikami w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) oraz pomiędzy stężeniem MMP-9 a długością choroby.

Z kolei w badaniu Niitsu i wsp. (2014) wyniki wykazywały brak różnicy pomiędzy stężeniami MMP-9 w surowicach osób zdrowych i chorych na schizofrenię. Autorzy opisali jednocześnie zależność stężenia MMP-9 od palenia papierosów (wyższe stężenia u palaczy), ale tylko w grupie mężczyzn ze schizofrenią - tym samym wnioskowali, że różnica pomiędzy wynikami ich badania a wynikami Yamamori może wynikać z różnego odsetka palaczy w grupach badanych. Podobnie jak w poprzednim badaniu, oceniano stężenia dojrzałego BDNF i MMP-9 w surowicach metodą ELISA. Analiza informacji klinicznych pozwoliła wskazać związek stężenia BDNF z nasileniem objawów negatywnych. Wykazano także ujemną korelację stężenia MMP-9 ze sprawnością wykonywania testu fluencji słownej. Wcześniejsze badania nie wykazywały związku polimorfizmu genu MMP-9 z wynikami w testach poznawczych w schizofrenii (Rybakowski i wsp. 2009; Vassos i wsp., 2008). W badaniu tym nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy a przyjmowanymi przez pacjentów lekami.

Chang i współpracownicy (2011) przeprowadzili badania aktywności enzymatycznej MMP-9 u chorych na schizofrenię metodą zymografii żelatynowej. Wyniki wskazywały na znacznie wyższą aktywność tego enzymu w grupie pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych.

Ponadto w opisanym poniżej badaniu proteomicznym (2010), Domenici i współpracownicy donoszą o wyższych stężeniach TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases-1*, tkankowy inhibitor metaloproteinaz-1) oraz MMP-9 w surowicach pacjentów ze schizofrenią. Podkreślić należy, że odsetek aktywnych palaczy był wyższy w grupie pacjentów ze schizofrenią (130/229 vs 42/254).

Badania stężenia MMP-9 przeprowadzone w chorobach afektywnych potwierdzają wyższe stężenia MMP-9 u młodych (<45r.ż) pacjentów zarówno w epizodzie depresyjnym w przebiegu CHAD, jak i w remisji po nim, w porównaniu do pacjentów z manią i grupy kontrolnej osób zdrowych (Rybakowski i wsp. 2013). Oceniono stężenia MMP-9 u 54 pacjentów z CHAD, 30 w epizodzie depresji i remisji po niej, 24 w stanie manii i następującej remisji, oraz 29 zdrowych ochotników. Różnicy w stężeniu MMP-9 mierzonej metodą ELISA nie wykazano pomiędzy całą badaną grupą pacjentów z depresją bez uwzględnienia wieku, a pozostałymi grupami. Wyniki te stanowią część niniejszej pracy, która została obecnie poszerzona o badania pacjentów chorych na schizofrenię i CHAJ, oraz o badania neuropsychologiczne.

W 2014 Södersten i współpracownicy badając pacjentów z CHAD w stanie remisji, nie wykazali różnicy w stężeniu MMP-9 w porównaniu z grupą osób zdrowych. W badaniu porównywano stężenia proBDNF, dojrzałego BDNF i MMP-9 oceniane metodą ELISA w dwóch niezależnych grupach rekrutowanych w różnych ośrodkach (w sumie w obu grupach 263 pacjentów z CHAD oraz 155 zdrowych ochotników). W grupach pacjentów z CHAD stężenia BDNF były wyższe, a proBDNF niższe, niż w grupach kontrolnych. Stężenie MMP-9 nie różniło się pomiędzy chorymi a grupą kontrolną, ale w grupie pacjentów korelowało ze stężeniem dojrzałego BDNF.

Domenici i wsp. (2010) wykazali podwyższone stężenia MMP-9 w surowicach pacjentów z CHAJ w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Badanie to zostało przeprowadzone metodą analizy proteomicznej profili białkowych i było jednym z pierwszych takich badań na dużej grupie osób z rozpoznaniem chorób psychicznych. Próbkę pobrano od 245 pacjentów z CHAJ (przynajmniej dwa udokumentowane epizody „dużej depresji”), 229 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, oraz 254 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Oceniano w sumie 79 różnych białek o postulowanych w piśmiennictwie związkach z patofizjologią tych chorób.

W 2012 Yoshida i współpracownicy stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 a nasileniem objawów u chorych z epizodem depresyjnym, chociaż nie stwierdzili różnicy w stężeniu MMP-9 pomiędzy chorymi a grupą kontrolną. W badaniu tym wzięło udział 69 osób spełniających kryteria epizodu depresyjnego wg DSM-IV, oraz 78 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wyłączono osoby uzależnione od alkoholu oraz ze współwystępującymi chorobami neurologicznymi. Osoby z grupy kontrolnej były dobrane pod względem płci, wieku, wykształcenia, BMI, odsetka palaczy oraz wskaźnika inteligencji mierzonego skalą *Japanese Adult Reading Scale*. Ocenie poddano stężenia proBDNF, dojrzałego BDNF, oraz MMP-9 w surowicach mierzone metodą ELISA. Stężenie dojrzałego BDNF było istotnie niższe w depresji, lecz nie korelowało z nasileniem objawów. Oceniano także funkcje poznawcze wykorzystując komputerową wersję baterii testów *CogState*, jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza WHOQOL-BREF(*World Health Organization Quality Of Life*), oraz funkcjonowanie społeczne przy pomocy skali *Social Adaptation Self-evaluation Scale* (SASS). Badanie to nie wykazało korelacji pomiędzy stężeniem MMP-9 a wynikami testów poznawczych, natomiast wykazano korelację ujemną z wynikami w kwestionariuszu WHOQOL-BREF.

W 2009 r. Garvin i współpracownicy wykazali korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem MMP-9 a objawami depresyjnymi mierzonymi kwestionariuszem CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*). Badanie to wykonano na populacji ogólnej. Grupę badaną stanowiły wybrane losowo 402 osoby w wieku 45- 69 lat, tyle samo kobiet co mężczyzn. W badaniu wzięto pod uwagę występowanie u badanych chorób reumatoidalnych, nowotworowych, stanów zapalnych oraz stosowane leki. Po skorygowaniu wyników w oparciu o te czynniki wykazano niezależny związek wyższych stężeń MMP-9 w surowicy mierzonych metodą ELISA z punktacją w kwestionariuszu CES-D.

Pojedyncze doniesienia dotyczące stężenia MMP-9 w surowicy dotyczą także uzależnienia od alkoholu. W jednym z badań (Sillanauke i wsp. 2002) porównano 40 uzależnionych od alkoholu mężczyzn z 40 dobranymi pod względem wieku mężczyznami pijącymi towarzysko (<200g etanolu na tydzień). W grupie uzależnionych wykazano wyższe stężenia MMP-9. Autorzy postulują, że MMP-9 może być czynnikiem pośredniczącym w związanych z przewlekłym alkoholizmem chorobach serca i układu naczyniowego. Ten sam mechanizm postulowany był w

odniesieniu do polineuropatii alkoholowej (Michałowska-Wender i wsp., 2008) i innych powikłań neurologicznych (Muneer i wsp., 2012).

4. Cel i założenia pracy

Przedstawiony przegląd badań wskazuje, że MMP-9 może być ogniwem łączącym takie zjawiska jak przewodnictwo glutaminergiczne, zaburzona plastyczność synaptyczna oraz podatność na wystąpienie schizofrenii. Ponadto MMP-9 bierze udział w przekształcaniu proBDNF w postać dojrzałą, co stanowi o jej udziale w patogenezie chorób afektywnych. Celem pracy była ocena czy postulowana rola patogenetyczna metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9), wykazana w badaniach genetycznych przeprowadzonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych i Zakładzie Genetyki w Psychiatrii, znajduje odzwierciedlenie w stężeniach MMP-9 stwierdzanych w surowicach pacjentów ze schizofrenią i chorobami afektywnymi, a także czy stężenie MMP-9 w surowicy ma związek z funkcjonowaniem poznawczym w tych chorobach.

Ocenie poddano stężenia MMP-9 w surowicy pacjentów ze schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową, oraz chorobą afektywną jednobiegunową, zarówno w okresie ostrych objawów chorobowych jak i w remisji, oraz w grupie kontrolnej osób zdrowych. W grupach badanych pacjentów dokonano dodatkowo analizy wyników uzyskanych w komputerowej wersji testu WCST.

Postawiono następujące hipotezy badawcze :

1. Istnieje różnica w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy osobami zdrowymi a osobami chorującymi na schizofrenię i choroby afektywne.
2. Istnieją różnice w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy pacjentami ze schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową i chorobą afektywną jednobiegunową.
3. U chorych istnieją różnice w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy okresami zaostrzenia i remisji objawów choroby.
4. Istnieje różnica w stężeniu MMP-9 w surowicy chorych na CHAD w zależności od rodzaju epizodu.

5. Istnieje zależność pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy a uzyskanym wynikiem w teście WCST badającym funkcje kory przedczołowej w powyższych chorobach.

5. Materiał i metody

5.1 Grupy badane

Osoby biorące udział w badaniu pochodzą z populacji polskiej. Wszyscy uczestnicy po poinformowaniu ich o celu i metodyce udzielili pisemnej zgody (121 pacjentów oraz 29 osób z grupy kontrolnej) na udział w niniejszym badaniu (załącznik nr 13.4).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała nr 544/09).

5.1.1 Pacjenci

W badaniu uczestniczyli pacjenci hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badaniem objęto razem 121 pacjentów. Było to 41 osób z rozpoznaniem schizofrenii (9 kobiet i 32 mężczyzn), 54 osoby z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (35 kobiet i 19 mężczyzn) z czego 24 miało epizod maniakalny, a 30 epizod depresyjny, oraz 26 osób z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej (nawracających zaburzeń depresyjnych) – w tym 16 kobiet i 10 mężczyzn. Rozpoznanie postawiono w oparciu o kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Badani pacjenci mieli ukończone 18 lat, nie określano górnej granicy wieku badanych. Z badania wykluczono pacjentów z objawami infekcji i stanu zapalnego, co osiągnięto za pomocą badania przedmiotowego, oraz pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym autoimmunologicznymi, nowotworowymi i chorobami układu krążenia, mogącymi mieć wpływ na poziom MMP-9 w surowicy, co osiągnięto za pomocą wywiadu. Średnia wieku wynosiła 31,5 w grupie pacjentów ze schizofrenią, 42,8 w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz 57,3 w grupie pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową.

5.1.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 29 osób, w tym 15 mężczyzn i 14 kobiet. Średnia wieku wynosiła 40,5 lat. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano zdrowych ochotników, u których na podstawie wywiadu i badania stanu psychicznego wykluczono występowanie schorzeń psychiatrycznych aktualnie jak i w przeszłości, oraz istnienie schorzeń autoimmunologicznych i nowotworowych..

Zdrowi ochotnicy zostali zrekrutowani do badania poprzez ogłoszenie zamieszczone w lokalnej prasie (Głos Wielkopolski) oraz na stronie internetowej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (www.psychiatria.amp.edu.pl) w zakładce „Badania naukowe”.

Charakterystykę wieku i płci badanych osób przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka wieku i płci badanych grup.

	Płeć	Liczba osób	Średnia wieku ± odch. stand	Mediana	Minimum wieku	Maksimum wieku
Pacjenci ze schizofrenią	K	9	31,5±8,98	29	19	58
	M	32				
Pacjenci z CHAD	K	35	42,8±12,3	41	21	72
	M	19				
Pacjenci z CHAJ	K	16	57,3±13,09	58	29	80
	M	10				
Grupa kontrolna	K	14	40,5±10,82	39	23	64
	M	15				

K – kobiety, M – mężczyźni

5.2 Badania kliniczne

Oceny stanu psychicznego osób badanych dokonano przy zastosowaniu skal klinicznych: Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych PANSS – Positive and Negative Syndrom Scale (załącznik nr 13.1), 11-punktowej Skali Manii Younga – Young Mania Rating Scale, YMRS (załącznik nr 13.2), oraz 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona - Hamilton Depression Rating Scale, HDRS (załącznik nr 13.3) (Hamilton i wsp. 1960, Young i wsp. 1978, Kay i wsp. 1987).

Jako kryterium zaostrzenia w epizodzie depresji przyjęto uzyskanie 18 punktów, a jako kryterium remisji 7 punktów w skali Hamiltona. W epizodzie maniakalnym przyjęto kryterium 20 punktów w skali Younga dla zaostrzenia i 7 punktów dla remisji. Dla pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii kryterium zaostrzenia stanowiło uzyskanie minimum 90 punktów w skali PANSS, kryterium remisji – 70 punktów. Skonstruowano własny Kwestionariusz demograficzny dotyczący danych demograficznych, rozpoznanych chorób somatycznych oraz dotychczasowego przebiegu choroby i jej leczenia (załącznik nr 13.5).

Charakterystykę punktacji w skalach PANSS, YMRS oraz HDRS z podziałem na zaostrzenie i remisję przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Punktacja w skalach klinicznych uzyskana przez badanych pacjentów w poszczególnych grupach.

		n	Średnia	Odch. stand.	Maximum	Minimum
Schizofrenia - PANSS	zaostrzenie	41	107,0	12,9	140	90
	remisja	31	56,6	9,0	70	40
CHAD mania - YMRS	zaostrzenie	24	27,0	6,6	44	17
	remisja	24	2,6	2,0	7	0
CHAD depresja - HDRS	zaostrzenie	30	24	3,7	31	18
	remisja	30	4,4	1,6	7	0
CHAJ HDRS	zaostrzenie	26	29,0	6,8	39	18
	remisja	24	3,5	2,3	7	0

5.3 Badania laboratoryjne.

Celem oznaczenia stężenia MMP-9 w surowicy każdy pacjent miał 2-krotnie pobieraną krew – w zaostrzeniu objawów choroby oraz po uzyskaniu remisji objawów. W grupie kontrolnej osoby miały krew pobieraną 1-krotnie. Krew pobierano rano (pomiędzy godz. 7.00 a 9.00), na czczo, z żyły odłokciowej, w ilości 5 ml do probówki „na skrzep”. Po godzinnej inkubacji uzyskaną po odwirowaniu surowicę przechowywano w odpowiednich probówkach (Nunc Cryotube 1,8 ml, Nalge Nunc International-Denmark) w zamrażarce w temperaturze minus 70°C.

Pomiaru stężeń MMP-9 w surowicy krwi dokonano w Zakładzie Neuroimmunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanym przez prof. dr hab. Jacka Losego.

Do oceny stężenia MMP-9 w surowicy krwi wykorzystano metodę immunoenzymatyczną ELISA z zastosowaniem zestawu Quantikine ELISA Human MMP-9 (producent R&D Systems, dystrybutor w Polsce - Immunogen).

Metoda immunoenzymatyczna służy do wykrycia określonych białek w badanym materiale z użyciem przeciwciał poliklonalnych lub monoklonalnych skoniugowanych z odpowiednim enzymem. W podstawowej wersji testu ELISA, pewna ilość antygenu unieruchomiona jest na powierzchni fazy stałej. Wykonanie testu rozpoczyna się od wprowadzenia materiału biologicznego, (najczęściej surowicy lub osocza), w którym badana będzie obecność przeciwciał specyficznych dla unieruchomionego antygenu. Unieruchomiony antygen i specyficzne dla niego przeciwciała – o ile są obecne w materiale biologicznym – tworzą kompleks immunologiczny, dzięki któremu przeciwciała zostaje trwale związane z podłożem. Po przepłukaniu środowiska reakcji dodawany jest tzw. koniugat czyli przeciwciała skierowane przeciw przeciwciałom ludzkim, połączone wiązaniem kowalencyjnym z enzymem. Po ponownym przepłukaniu środowiska reakcji i dodaniu odpowiedniego substratu, enzym zawarty w koniugacie katalizuje reakcję, której produkt (najczęściej barwny) można ocenić ilościowo metodą spektrofotometryczną, służącą do pomiaru intensywności barwy. Poziom intensywności barwy, zależny od stężenia produktu reakcji enzymatycznej, jest proporcjonalny do stężenia przeciwciał w próbce.

Równolegle do próbek badanych, przeprowadza się analogiczne etapy reakcji dla tzw. surowic kalibracyjnych (kalibratorów) o znanym stężeniu badanego przeciwciała. Wyniki uzyskane dla

kalibratorów pozwalają wykreślić krzywą kalibracyjną, stanowiącą wykres zależności intensywności barwy od stężenia przeciwciał w próbce. Z równania krzywej kalibracyjnej oblicza się stężenie przeciwciał w próbkach badanych.

Specyficznym rodzajem metody ELISA jest test podwójnego wiązania, w którym na fazie stałej (płytkie) unieruchomione są przeciwciała specyficzne dla białka, które chcemy wykryć w badanym materiale. Po związaniu wykrywanego białka z przeciwciałami na płytce, dodawane jest kolejne przeciwciało, tym razem wyznakowane enzymem, również specyficzne względem poszukiwanego antygeny, jednak rozpoznaje inny region cząsteczki białkowej. Po przepłukaniu uzyskujemy strukturę "kanapki" w której wykrywany antygen znajduje się pomiędzy dwiema warstwami przeciwciał (metoda *sandwich*-ELISA).

Wszystkie próbki były przechowywane w tych samych warunkach w temperaturze -70°C . Przygotowanie materiału badanego przeprowadzono ściśle według zaleceń producenta (*R&D Systems*). Surowice rozcieńczono stukrotnie. W ośmiu probówkach przygotowano kolejne wzorcowe rozcieńczenia standardu MMP-9 służące do wyznaczenia krzywej kalibracyjnej (20ng/ml, 10ng/ml, 5ng/ml, 2,5ng/ml, 1,25ng/ml, 0,625ng/ml i 0,313ng/ml, w ostatniej próbce sam rozcieńczalnik). Do każdej studzienki na płytce wprowadzono 100 μl odczynnika *Assay Diluent*, oraz 100 μl odpowiednio standardu, kontroli lub próbki badanej. Następnie płytkę inkubowano 2 godziny na wytrząsarce poziomej. Po czterokrotnym przepłukaniu studzienek dodano 200 μl koniugatu (przeciwciał przeciwko ludzkiej MMP-9 skoniugowanych z enzymem) a następnie inkubowano godzinę na wytrząsarce. Po ponownym przepłukaniu dodano 200 μl roztworu substratu i inkubowano 30 minut, po czym dodano roztwór zatrzymujący reakcję. Natężenie barwy mierzono spektrofotometrem.

5.4. Badania neuropsychologiczne.

Funkcje wykonawcze to w uproszczeniu zdolność do planowania, inicjowania i kontrolowania czynności zorientowanej na cel i umiejętność zmiany tej czynności pod wpływem bodźców z otoczenia. Związane są one ze sprawnością funkcjonowania kory przedczołowej. Jednym z narzędzi do oceny tych funkcji jest Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). Opracowany został przez E.A. Berga w 1948 roku, a powszechnie stosuje się obecnie wersję komputerową opracowaną przez Heatona i wsp. w 1993 r. Zadaniem badanego jest zaszeregowanie 128 kart zawierających wzory złożone z figur o czterech różnych kształtach, kolorach i liczbie według zmieniającego się kryterium na podstawie informacji zwrotnych otrzymywanych od badającego.

W wersji komputerowej na ekranie widnieją cztery karty wzorcowe zawierające kolejno: jeden czerwony trójkąt, dwie zielone gwiazdki, trzy żółte krzyże i cztery niebieskie koła. Badany przydziela kolejne karty według przyjętego kryterium (koloru, kształtu, liczby) w zależności od otrzymywanych poprzez program komputerowy informacji czy zaszeregował kartę dobrze, czy źle. Po ułożeniu kolejno po sobie 10 kart wg obowiązującego aktualnie kryterium, program „zalicza” daną kategorię i zmienia kryterium bez uprzedzenia osoby badanej. Badanie kończy się po ułożeniu wszystkich 6 kategorii lub zużyciu wszystkich kart.

Wyniki obliczone przez program wyrażone są w kilku domenach, z których w badaniach klinicznych wykorzystuje się najczęściej pięć: WCST-P – procent błędów perseweracyjnych, świadczących o braku zdolności do zmiany reakcji w odpowiedzi na bodziec, WCST-NP – procent błędów nieperseweracyjnych, świadczących o zaburzeniach uwagi i podatności na dystrakcję, WCST-CC- liczbę zaliczonych kategorii, świadczących o zdolności do wykorzystywania nowych informacji wraz z poprzednimi doświadczeniami, WCST-%conc – procent odpowiedzi pojęciowych, świadczących o zdolności do myślenia abstrakcyjnego i WCST-1st cat. – ilość prób przeprowadzonych do zaliczenia pierwszej kategorii, świadcząca o zdolności do sformułowania logicznej koncepcji.

U części chorych z badanych grup pacjentów przeprowadzono Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). Testu nie wykonywano w grupie kontrolnej osób zdrowych. W sumie przebadano 22 osoby z rozpoznaniem schizofrenii, 24 osoby z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i 11 osób z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej. Test

przeprowadzano w fazie remisji, po ustąpieniu ostrych objawów chorobowych. Analizie poddano wyniki uzyskane przez badanych w pięciu domenach: procent błędów perseweracyjnych (WCST-P), procent błędów nieperseweracyjnych (WCST-NP), liczba zaliczonych kategorii (WCST-CC), procent odpowiedzi pojęciowych (WCST- %conc.) oraz ilość prób przeprowadzonych do momentu zaliczenia pierwszej kategorii (WCST-1st cat.).

5.5. Analiza statystyczna.

Dane do analizy statystycznej pochodziły ze skali interwałowej, niemniej jednak test Shapiro-Wilka wykazał brak zgodności danych z rozkładem normalnym. Dlatego obliczenia wykonano przy pomocy testów nieparametrycznych. Do porównania dwóch grup niepowiązanych stosowano test Manna-Whitney'a. Porównując więcej niż dwie grupy jednocześnie, zastosowano test Kruskala-Wallis'a. Gdy test Kruskala-Wallis'a wskazywał na występowanie istotnych różnic między badanymi grupami, zastosowano test post-hoc Dunn'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Do porównania dwóch grup powiązanych zastosowano test Wilcoxon.

W celu badania zależności pomiędzy zmiennymi stosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Istotność współczynników badano testem t-Studenta.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $p=0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica PL 10 (StatSoft).

6. Wyniki

6.1 Stężenia MMP-9 w grupie chorych na schizofrenię.

6.1.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych na schizofrenię.

Tabela 3. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) pomiędzy zaostrzeniem objawów a remisją u chorych na schizofrenię oraz w grupie kontrolnej.

	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p
zaostrzenie	42	641±347	556	188-1823	Test Wilcoxon 0,75
remisja	29	599±273	567	229-1493	
Grupa kontrolna	29	556±173	478	310-1501	Test Manna-Whitneya 0,27 – w zaostrzeniu 0,36- w remisji

U chorych na schizofrenię nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami MMP-9 w surowicy w zależności od nasilenia objawów chorobowych (test Wilcoxon, wartość $p=0,75$). Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną, zarówno w zaostrzeniu objawów (test Manna-Whitneya $p=0,27$), jak i w remisji ($p=0,36$).

Tabela 4. Wartości korelacji Spearmana między punktacją, uzyskaną w skali PANSS, a stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na schizofrenię.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
PANSS z & MMP9 z	41	0,02	0,89
PANSS r & MMP9 r	29	0,12	0,51

MMP-9 z- stężenie w zaostrzeniu, MMP-9 r- stężenie w remisji. PANSS z - punktacja w skali PANSS w zaostrzeniu, PANSS r – punktacja w skali PANSS w remisji

U chorych na schizofrenię nie wykazano korelacji pomiędzy nasileniem objawów mierzonym skalą PANSS, a stężeniem MMP-9 w surowicy, zarówno w zaostrzeniu, jak i w remisji.

6.1.2 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych na schizofrenię z uwzględnieniem płci.

Tabela 5. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) w zależności od płci w zaostrzeniu i remisji u chorych na schizofrenię.

	Płeć	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya
zaostrzenie	kobiety	9	539±511	356	188 - 1823	0,06
	mężczyźni	32	664±296	601	256 - 1367	
remisja	kobiety	7	488±243	367	229 - 837	0,25
	mężczyźni	22	634±278	572	233 - 1493	

W grupie chorych na schizofrenię nie wykazano różnic w stężeniach MMP-9 w zależności od płci, i to zarówno w zaostrzeniu, jak i w remisji (test U Manna-Whitneya, wartość p=0,06 w zaostrzeniu i p=0,25 w remisji). W zaostrzeniu objawów różnica w stężeniu MMP-9 pomiędzy kobietami a mężczyznami była na granicy istotności statystycznej.

Tabela 6. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) pomiędzy chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną w zależności od płci.

	Grupa	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya	
Mężczyźni	SCH - zaostrenie	32	664±296	601	256 - 1367	0,54	0,67
	Grupa kontrolna	15	640±372	544	204-1501		
	SCH-remisja	22	634±278	572	233 - 1493		
Kobiety	SCH - zaostrenie	9	539±511	356	188 - 1823	0,68	0,91
	Grupa kontrolna	14	467±203	460	173-816		
	SCH-remisja	7	488±243	367	229 - 837		

SCH - schizofrenia

Po podziale grupy chorych na schizofrenię na kobiety i mężczyzn nie wykazano w każdej z tych podgrup różnicy w stężeniu MMP-9 pomiędzy pacjentami a osobami zdrowymi, zarówno w zaostreniu jak i remisji.

6.1.3 Korelacja stężenia MMP-9 z wiekiem w grupie chorych na schizofrenię.

Tabela 7. Wartości korelacji Spearmana między wiekiem a stężeniem MMP-9 w surowicy u chorych na schizofrenię.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
Wiek & MMP9 z	41	0,18	0,26
Wiek & MMP9 r	29	0,22	0,26

MMP-9 z- stężenie w zaostreniu, MMP-9 r- stężenie w remisji.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii nie wykazano korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem MMP-9. Zarówno w zaostreniu jak i w remisji $p=0,26$.

6.1.4 Związek stężenia MMP-9 z czasem trwania choroby w grupie chorych na schizofrenię.

Tabela 8. Wartości korelacji Spearmana między długością choroby (w latach) a stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na schizofrenię odpowiednio w zaostrzeniu objawów (MMP-9 z) i w remisji (MMP-9 r).

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 z & lata choroby	28	0,23	0,23
MMP9 r & lata choroby	19	-0,04	0,86

W grupie chorych na schizofrenię nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania choroby a stężeniem MMP-9.

Tabela 9. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) chorych na schizofrenię z podziałem na grupy chorujących 10 lat i dłużej oraz chorujących krócej.

		N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya
zaostrzenie	Chorujący ≥10 lat	11	622±302	570	188-1367	0,28
	Chorujący <10lat	17	509±275	438	199-1195	
remisja	Chorujący ≥10 lat	5	598±525	313	233-1493	0,39
	Chorujący <10lat	14	620±230	570	229-1085	

Również po wydzieleniu spośród chorych na schizofrenię grupy chorujących 10 lat i dłużej i grupy chorujących krócej, nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy w tych dwóch grupach – zarówno w zaostrzeniu choroby (p=0,28) jak i w remisji (p=0,39)

6.2 Stężenia MMP-9 w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

6.2.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

Tabela 10. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) pomiędzy zaostrzeniem objawów, a remisją u chorych na CHAD oraz w grupie kontrolnej.

	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p
zaostrzenie	54	725±615	498	58-2847	Test Wilcoxona 0,5
remisja	54	706±612	456	117-3204	
Grupa kontrolna	29	556±173	478	310-1501	Test Manna-Whitneya 0,71 – w zaostrzeniu 0,84 - w remisji

U chorych na CHAD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy zaostrzeniem, a remisją (test Wilcoxona, wartość $p=0,5$). Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy grupą pacjentów z CHAD, a grupą kontrolną (test Manna-Whitneya $p=0,71$ w zaostrzeniu; $p=0,84$ w remisji).

Tabela 11. Wartości korelacji Spearmana między punktacją uzyskaną w skalach klinicznych a stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAD.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
YMRS z & MMP9 z	24	0,13	0,54
YMRS r & MMP9 r	24	-0,06	0,79
HDRS z & MMP-9 z	30	-0,28	0,78
HDRS r & MMP-9 r	30	0,3	0,09

MMP-9 z- stężenie w zaostrzeniu, MMP-9 r- stężenie w remisji. HDRS z - punktacja w skali HDRS w zaostrzeniu, HDRS r – punktacja w skali HDRS w remisji, YMRS z - punktacja w skali YMRS w zaostrzeniu, YMRS r – punktacja w skali YMRS w remisji

U chorych na CHAD zarówno w depresji, jak i w manii, nie wykazano korelacji pomiędzy nasileniem objawów mierzonym odpowiednio skalami HDRS i YMRS a stężeniem MMP-9 w surowicy

6.2.2 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej w zależności od rodzaju epizodu.

Tabela 12. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) w zależności od rodzaju epizodu u pacjentów chorych na CHAD.

	Rodzaj epizodu	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężień	Wartość p testu Manna Whitneya
Zaostrzenie	depresja	30	847±718	512	58-2847	0,27
	mania	24	574±422	443	132-1797	
Remisja	depresja	30	877±707	707	117-3204	0,054
	mania	24	492±382	406	117-1863	
Grupa kontrolna		29	556±173	478	310-1501	0,77 w ep. manii 0,21 w remisji po manii 0,4 w ep. depresji 0,17 w remisji po depresji

U pacjentów chorych na CHAD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami MMP-9 w surowicy w zależności od rodzaju epizodu (depresyjny lub maniakalny) i to zarówno w okresie ostrych objawów ($p=0,27$) jak w okresie remisji po epizodzie ($p=0,054$). Pacjenci z epizodem depresji mieli wyższe stężenia MMP-9 w surowicy, niż pacjenci z epizodem manii. Różnica ta była w przypadku remisji na granicy istotności statystycznej, nie osiągnęła jej prawdopodobnie ze względu na znaczną rozpiętość wyników i małą liczebność grup. W grupie pacjentów z epizodem maniakalnym nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w zaostrzeniu (test Manna-Whitneya $p=0,77$), jak i w remisji ($p=0,21$). W grupie pacjentów z epizodem depresyjnym nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w zaostrzeniu (test Manna-Whitneya $p=0,4$), jak i w remisji po epizodzie ($p=0,17$).

6.2.3 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej z uwzględnieniem płci.

Tabela 13. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) w zależności od płci w zaostrzeniu i remisji u chorych na CHAD.

	Płeć	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężień	Wartość p testu U Manna Whitneya
zaostrzenie	kobiety	35	725±601	487	132-2350	1,0
	mężczyźni	19	726±657	515	58-2847	
remisja	kobiety	35	687±616	454	148-3204	0,77
	mężczyźni	19	737±618	468	116-1892	

W grupie chorych z rozpoznaniem CHAD nie wykazano różnic w stężeniach MMP-9 w zależności od płci, i to zarówno w zaostrzeniu, jak i w remisji (test U Manna-Whitneya, wartość p odpowiednio 1,0 i 0,77).

6.2.4 Związek stężenia MMP-9 z czasem trwania choroby w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

Tabela 14. Wartości korelacji Spearmana między długością choroby (w latach) i stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAD w zaostrzeniu (MMP-9 z) i remisji (MMP-9 r).

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 z & lata choroby	54	-0,22	0,11
MMP9 r & lata choroby	54	-0,18	0,19

W grupie chorych na CHAD nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania choroby a stężeniem MMP-9.

6.2.5 Zależność stężenia MMP-9 od wieku w grupie chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

Tabela 15. Wartości korelacji Spearmana między wiekiem i stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAD w zaostrzeniu (MMP-9 z) i w remisji (MMP-9 r).

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
Wiek & MMP9 z	54	-0,27	0,05
Wiek & MMP9 r	54	-0,22	0,1

W grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej nie wykazano korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów, a stężeniem MMP-9, zaznaczała się jednak tendencja do wyższych stężeń u pacjentów młodszych. Z tego też względu zdecydowano się podzielić chorych na dwie grupy przyjmując granicę 45 lat.

Tabela 16. Porównanie stężeń MMP-9 (ng/ml) w epizodzie depresji, epizodzie manii i w grupie kontrolnej z podziałem na badanych młodszych i starszych niż 45 lat.

wiek	Depresja - z	Depresja - r	Mania - z	Mania - r	Grupa kontrolna
≤ 45 lat	N=12 1286±846 175 - 2847	N=12 1133±557 157 - 1892	N=19 616 ± 462 132 - 1797	N=19 526±409 163-1863	N=20 577±346 207 - 816
> 45 lat	N=18 554 ± 435 58 - 1699	N=18 705±758 117-3204	N=5 413±153 172 - 596	N=5 363±247 117 - 727	N=9 511±220 152 - 1333

Depresja – z – okres ostrych objawów depresyjnych, Depresja – r –okres remisji po epizodzie depresji, Mania – z-okres ostrych objawów maniakalnych, Mania – r- okres remisji po epizodzie manii

Po podziale chorych na CHAD pod względem wieku na młodszych i starszych niż 45 lat (wiek ten zbliżony jest do średniej wieku w tej grupie badanej) uzyskano w grupie młodszych pacjentów (≤45 lat) wyższe stężenia MMP-9 w surowicy badanych z epizodem depresji, w porównaniu do badanych z epizodem manii (test Manna-Whitneya $p=0,019$ dla zaostrzenia, $p=0,06$ dla remisji) i grupy kontrolnej ($p=0,03$ dla zaostrzenia; $p=0,01$ dla remisji). Różnica ta była istotna statystycznie zarówno w zaostrzeniu objawów jak i w remisji.

6.3 Stężenia MMP-9 w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.

6.3.1 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.

Tabela 17. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) pomiędzy zaostrzeniem objawów a remisją u chorych na CHAJ.

	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p
zaostrzenie	25	665±527	405	125-2134	Test Wilcoxon 0,87
remisja	22	681±547	462	88-2244	
Grupa kontrolna	29	556±173	478	310-1501	Test Manna Whitneya 1,0 w zaostrzeniu 0,78 w remisji

U chorych na CHAJ nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami MMP-9 w surowicy w zależności od nasilenia objawów chorobowych (test Wilcoxon, wartość $p=0,87$). Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 pomiędzy chorymi z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej a grupą kontrolną zarówno w zaostrzeniu (test Manna-Whitneya, $p=1,0$) jak i w remisji ($p=0,78$).

Tabela 18. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy pomiędzy chorymi na CHAJ a grupą kontrolną w zależności od płci.

	Grupa	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya	
Mężczyźni	CHAJ - zaostrzenie	9	847 ±471	858	294-1617	0,28	0,04
	Grupa kontrolna	15	640±372	544	204-1501		
	CHAJ-remisja	7	1107±622	875	447-2244		
Kobiety	CHAJ - zaostrzenie	16	563 ±544	355	125-2134	0,63	0,45
	Grupa kontrolna	14	467±203	460	173-816		
	CHAJ-remisja	15	482±386	382	88-1455		

Po podziale grupy pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej na kobiety i mężczyzn wykazano w grupie mężczyzn różnicę w stężeniu MMP-9 w remisji pomiędzy pacjentami a zdrowymi (test Manna Whitneya, $p=0,04$). Nie wykazano takiej różnicy w zaostrzeniu objawów ($p=0,28$). W grupie kobiet wskaźniki p wynosiły 0,63 dla zaostrzenia i 0,45 dla remisji. Grupa badana mężczyzn w remisji w chorobie afektywnej jednobiegunowej wynosiła jedynie 7 osób, co sugeruje brak wiarygodności tego wyniku.

Tabela 19. Wartości korelacji Spearmana między punktacją uzyskaną w skali HDRS a stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAJ.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
HDRS z & MMP9 z	25	-0,14	0,50
HDRS r & MMP9 r	22	-0,37	0,08

MMP-9 z- stężenie w zaostrzeniu, MMP-9 r- stężenie w remisji. HDRS z - punktacja w skali HDRS w zaostrzeniu, HDRS r – punktacja w skali HDRS w remisji

U chorych na CHAJ nie wykazano korelacji pomiędzy nasileniem objawów mierzonym skalą HDRS a stężeniem MMP-9 w surowicy.

6.3.2 Porównanie stężenia MMP-9 w zaostrzeniu i remisji w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej z uwzględnieniem płci.

Tabela 20. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) w zależności od płci u chorych na CHAJ.

	Płeć	N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya
zaostrzenie	kobiety	16	563 ±544	355	125-2134	0,057
	mężczyźni	9	847 ±471	858	294-1617	
remisja	kobiety	15	482±386	382	88-1455	0,008
	mężczyźni	7	1107±622	875	447-2244	

W grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej kobiety miały niższe stężenia MMP-9 w surowicy zarówno w zaostrzeniu jak i w remisji, natomiast jedynie w remisji różnica ta była istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya, wartość p=0,008).

6.3.3 Korelacja stężenia MMP-9 z wiekiem w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.

Tabela 21. Wartości korelacji Spearmana między wiekiem a stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAJ w zaostrzeniu (MMP-9 z) i w remisji (MMP-9 r) .

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
Wiek & MMP9 z	25	0,09	0,63
Wiek & MMP9 r	22	0,02	0,93

W grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej nie wykazano korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem MMP-9.

6.3.4 Porównanie stężenia MMP-9 w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej w zależności od czasu trwania choroby.

Tabela 22. Wartości korelacji Spearmana między stężeniem MMP-9 a czasem trwania choroby w grupie chorych na CHAJ w zaostrzeniu (MMP-9 z) i w remisji (MMP-9 r).

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 z & lata choroby	21	0,03	0,90
MMP9 r & lata choroby	19	0,14	0,57

U chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania choroby a stężeniem MMP-9, zarówno w zaostrzeniu ($p=0,9$) jak i w remisji ($p=0,56$)

Tabela 23. Porównanie stężeń MMP-9 w surowicy (ng/ml) chorych na CHAJ z podziałem na grupy chorujących 10 lat i dłużej oraz chorujących krócej.

		N	Średnia stężenia ± odch. stand.	Mediana	Rozpiętość stężeń	Wartość p testu U Manna Whitneya
zaostczenie	Chorujący ≥10 lat	7	645±674	398	243-2134	0,68
	Chorujący <10lat	14	538±442	355	125-1616	
remisja	Chorujący ≥10 lat	7	612±312	477	233-1330	0,29
	Chorujący <10lat	12	545±502	365	88-1594	

Zależności stężenia MMP-9 od czasu trwania choroby nie wykazano również po wyodrębnieniu grup pacjentów chorujących krócej i dłużej niż 10 lat.

6.4 MMP-9 a funkcje poznawcze w schizofrenii i chorobach afektywnych.

6.4.1 MMP-9 a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie chorych na schizofrenię.

Tabela 24. Wartości korelacji Spearmana między stężeniem MMP-9 w remisji a wynikami w pięciu domenach testu WCST w grupie chorych na schizofrenię.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 & WCST-P	16	-0,01	0,99
MMP9 & WCST-NP.	16	0,54	0,03
MMP9 & WCST-%conc	16	-0,26	0,34
MMP9 & WCST-CC	16	-0,13	0,62
MMP9 & WCST-1stcat	16	0,06	0,82

WCST-P - procent błędów perseweracyjnych, WCST-NP.- procent błędów nieperseweracyjnych, WCST-CC - liczba zaliczonych kategorii, WCST- %conc. - procent odpowiedzi pojęciowych, WCST-1st cat. - ilość prób przeprowadzonych do momentu zaliczenia pierwszej kategorii

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy pacjentów ze schizofrenią, będących w stanie remisji, a procentem popełnianych przez nich błędów nieperseweracyjnych w trakcie wykonywania testu WCST (istotność współczynnika korelacji $p=0,03$). Test WCST wykonywano w remisji. Nie wykazano korelacji z wynikami uzyskanymi w pozostałych analizowanych domenach. Średnia długość nauki w badanej grupie wynosiła 13 lat (odch. stand. 2,7).

6.4.2 MMP-9, a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

Tabela 25. Wartości korelacji Spearmana między stężeniem MMP-9 w remisji a wynikami w pięciu domenach testu WCST w grupie chorych na CHAD.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 & WCST-P	17	-0,16	0,55
MMP9 & WCST-NP.	17	0,20	0,43
MMP9 & WCST-%conc	17	0,08	0,75
MMP9 & WCST-CC	17	0,24	0,34
MMP9 & WCST-1stcat	17	-0,12	0,63

WCST-P - procent błędów perseweracyjnych, WCST-NP.- procent błędów nieperseweracyjnych, WCST-CC - liczba zaliczonych kategorii, WCST- %conc. - procent odpowiedzi pojęciowych, WCST-1st cat. - ilość prób przeprowadzonych do momentu zaliczenia pierwszej kategorii

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAD w stanie remisji a uzyskanymi przez nich wynikami w analizowanych pięciu domenach testu WCST. Średnia długość nauki w badanej grupie wynosiła 14,2 roku (odch. stand. 2,5)

6.4.3 MMP-9, a wyniki uzyskane w teście WCST w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej.

Tabela 26. Wartości korelacji Spearmana między stężeniem MMP-9 w remisji a wynikami w pięciu domenach testu WCST w grupie pacjentów z rozpoznaniem CHAJ.

Para zmiennych	N Ważnych	Współczynnik korelacji R Spearmana	p
MMP9 & WCST-P	8	-0,12	0,78
MMP9 & WCST-NP.	8	-0,04	0,93
MMP9 & WCST-%conc	8	0,07	0,87
MMP9 & WCST-CC	8	-0,38	0,35
MMP9 & WCST-1stcat	8	0,09	0,82

WCST-P - procent błędów perseweracyjnych, WCST-NP.- procent błędów nieperseweracyjnych, WCST-CC - liczba zaliczonych kategorii, WCST- %conc. - procent odpowiedzi pojęciowych, WCST-1st cat. - ilość prób przeprowadzonych do momentu zaliczenia pierwszej kategorii

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy chorych na CHAJ w stanie remisji a uzyskanymi przez nich wynikami w analizowanych pięciu domenach testu WCST. Średnia długość nauki w badanej grupie wynosiła 13,9 roku (odch. stand. 3,2)

Współczynniki korelacji R Spearmana pomiędzy stężeniem MMP-9 a wynikami w domenach testu WCST w poszczególnych chorobach przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27. Tabela zbiorcza przedstawiająca współczynniki korelacji pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy podczas remisji a wynikami w teście WCST.

Domena WCST	Schizofrenia n=16	CHAD n=17	CHAJ n=8
WCST-P	-0,01	-0,16	-0,12
WCST-NP.	0,54	0,20	-0,04
WCST-%conc	-0,26	0,08	0,07
WCST-CC	-0,13	0,24	-0,38
WCST-1stcat	0,06	-0,12	0,09

WCST-P - procent błędów perseweracyjnych, WCST-NP.- procent błędów nieperseweracyjnych, WCST-CC - liczba zaliczonych kategorii, WCST- %conc. - procent odpowiedzi pojęciowych, WCST-1st cat. - ilość prób przeprowadzonych do momentu zaliczenia pierwszej kategorii, CHAD –choroba afektywna dwubiegunowa, CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa

6.5 Porównania stężeń MMP-9 w surowicy w grupach badanych i grupie kontrolnej.

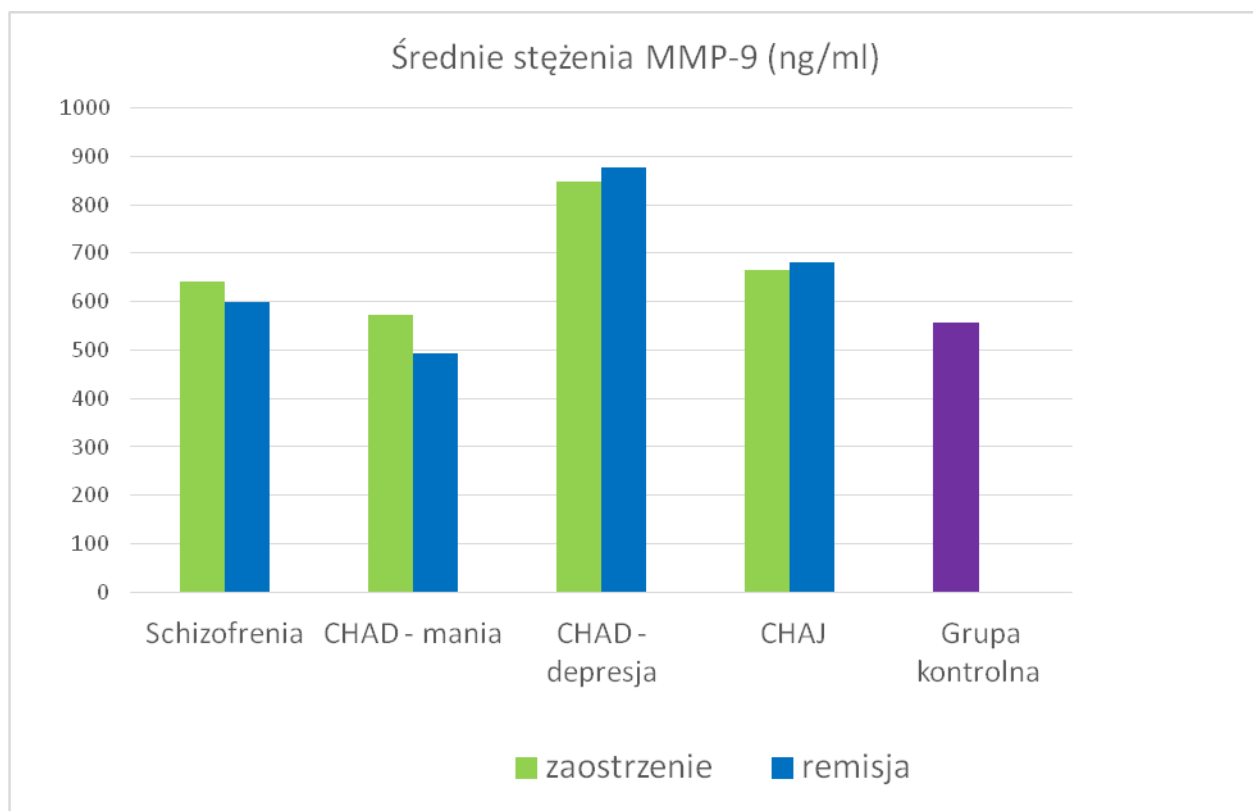
Analiza statystyczna za pomocą porównań wielokrotnych (test Kruskala-Wallisa) nie wykazała różnicy pomiędzy stężeniami MMP-9 w surowicy pacjentów z poszczególnych grup pacjentów i osób z grupy kontrolnej, zarówno w ostrej fazie choroby ($p=0,74$) jak i w remisji ($p=0,82$).

Stężenia MMP-9 w poszczególnych grupach pacjentów z uwzględnieniem grupy kontrolnej przedstawiają tabela 28 oraz rycina 1.

Tabela 28. Średnie stężenia MMP-9 w surowicy w poszczególnych grupach.

		n	Średnia	Odch.stand.	Mediana	Minimum	Maximum
Schizofrenia	zaostrzenie	42	641	188	556	347	1823
	remisja	29	599	229	567	273	1493
CHAD mania	zaostrzenie	24	574	422	443	132	1797
	remisja	24	492	382	406	117	1863
CHAD depresja	zaostrzenie	30	847	718	512	58	2847
	remisja	30	877	707	707	117	3204
CHAJ	zaostrzenie	25	665	125	405	527	2134
	remisja	22	681	88	462	547	2244
Grupa kontrolna		29	556	173	478	310	1501

CHAD-choroba afektywna dwubiegunowa, CHAJ-choroba afektywna jednobiegunowa



Rycina 1. Średnie stężenia MMP-9 w surowicy w poszczególnych grupach. CHAD-choroba afektywna dwubiegunowa, CHAJ-choroba afektywna jednobiegunowa

Różnice średnich stężeń MMP-9 w surowicy pomiędzy poszczególnymi grupami chorych oraz pomiędzy grupami badanymi a grupą kontrolną nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na dużą rozpiętość wyników oraz małą liczebność grup. Uwagę zwracają jednak wyższe średnie stężenia MMP-9 u chorych z epizodem depresji, zarówno w przebiegu CHAD jak i CHAJ. W obu tych przypadkach średnie stężenia MMP-9 były wyższe w remisji niż podczas ostrego epizodu objawów, inaczej niż w przypadku chorych na schizofrenię i chorych z epizodem maniakałnym. Średnia stężenia MMP-9 w surowicy pacjentów z epizodem manii zbliżona jest do średniej stężenia MMP-9 w surowicy chorych na schizofrenię.

7. Omówienie wyników

7.1 Stężenie MMP-9 w schizofrenii.

Na temat stężenia MMP-9 w surowicy chorych na schizofrenię pojawiały się dotychczas jedynie pojedyncze doniesienia, które zawierają niespójne i częściowo sprzeczne wyniki.

Niniejsze badanie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w stężeniu MMP-9 pomiędzy grupą chorych na schizofrenię a grupą zdrowych ochotników. W badaniu nie uwzględniono ilości osób palących papierosy w obu grupach. Badanie Niitsu i wsp. (2014) również wykazało brak takiej różnicy, przy jednoczesnym wykazaniu wpływu nikotynizmu na stężenie MMP-9 w grupie mężczyzn chorych na schizofrenię. Średnie stężenie MMP-9 stwierdzone u pacjentów ze schizofrenią w badanej grupie (641 ng/ml, odchylenie stand. 347ng/ml) jest porównywalne ze średnim stężeniem w grupie badanej przez Niitsu i wsp. (701 ng/ml, odchylenie stand. 331ng/ml). Badania Changa i wsp. (2011) i Yamamori i wsp. (2013) wykazały istotnie statystycznie wyższe stężenia MMP-9 w surowicy u chorych na schizofrenię w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Rozbieżność w tych wynikach może wynikać z różnego odsetka palaczy w badanych grupach.

W niniejszym badaniu nie oceniano jednocześnie polimorfizmu genu MMP-9 oraz stężenia MMP-9 w surowicy. Takiego badania nie przeprowadzono do tej pory w zaburzeniach psychicznych. Nie można więc wyciągnąć wniosku, że występowanie u chorych na schizofrenię mniej aktywnego transkrypcyjnie allelu C genu MMP-9 nie przekłada się u nich na niższe stężenie tego enzymu w surowicy krwi.

Na ekspresję genu wpływa wiele innych czynników, niezależnie od samego polimorfizmu. Jak wspomniano w rozdziale 2.2, ekspresja genu MMP-9 regulowana jest także przez białka macierzy zewnątrzkomórkowej, białka produkowane przez komórki nowotworowe, stres komórkowy, cytokiny oraz czynniki wzrostu. Funkcjonalny polimorfizm genu MMP-9 nie musi zatem przekładać się na różnice w stężeniu produktu białkowego w surowicy.

Badania, w których oceniano zarówno polimorfizm genu MMP-9 jak i stężenie enzymu w surowicy, wykonywano m.in. u chorych z chorobami naczyniowymi i układowymi. Badanie przeprowadzone na tajwańskiej populacji ogólnej wykazało związek dwóch polimorfizmów w

rejonie genu MMP-9 z wyższymi stężeniami enzymu w surowicy (genotypy rs2274756-AA i rs3918242-TT) (Wu i wsp., 2010). Badanie, oceniające związki różnych genów z ciężkością uszkodzenia stawów w RZS, wykazało związek polimorfizmu rs11908352 w rejonie genu MMP-9 z wyższymi stężeniami tego enzymu z surowicy (de Rooy i wsp., 2014). Jednakże nie zawsze funkcjonalny polimorfizm genu znajdował odzwierciedlenie w stężeniu enzymu w surowicy. Badanie oceniające związki stężenia metaloproteinaz oraz polimorfizmów ich genów z przebiegiem choroby niedokrwiennej serca wykazało, że pacjenci po przebytych niedawno zawałach mieli wyższe stężenia MMP-9 niż pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową. Nie wykazano jednak związku polimorfizmu genu MMP-9 z wystąpieniem zawału (Hlatky i wsp., 2007). Również w innym badaniu wykazano wyższe stężenia MMP-9 w surowicy chorych po przebytych zawałach oraz wyższe stężenia MMP-9 u osób z allelem T polimorfizmu -1562C/T, jednocześnie nie wykazując by allel T wiązał się z przebytym zawałem (Opstad i wsp., 2012).

Ponadto stężenie MMP-9 w surowicy krwi obwodowej może nie mieć odzwierciedlenia w aktywności tego enzymu w OUN, w którym jest ona syntetyzowana przez neurony. Rola MMP-9 w funkcjonowaniu kory przedczołowej wydaje się bardziej zależeć od równowagi układu MMP-9 i jej inhibitorów (*TIMPs*) w samym OUN, niż od jej stężenia w surowicy.

Nie wykazano również wstępnie założonego związku stężenia MMP-9 z nasileniem objawów schizofrenii. Takiego związku nie wykazało też badanie Yamamori i wsp. (2013). Wyniki te mogłyby wskazywać na konieczność powtórzenia badania na bardziej licznych grupach, mogą też jednak sugerować, że stężenie MMP-9 jest niezależne od fazy choroby.

Można przyjąć, że metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej – 9 odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu kory przedczołowej i patogenezie schizofrenii, jednakże brak jednoznacznych dowodów na możliwość wykorzystania jej jako „biomarkera” tej choroby. Badania wykazują związek jej stężenia z wieloma innymi czynnikami (np. wiek, palenie papierosów – Niitsu i wsp., 2014) co powoduje, że nie może ona być wykorzystana jako biomarker schizofrenii.

7.2 Stężenie MMP-9 w chorobach afektywnych.

Badania dotyczące stężenia MMP-9 w chorobach afektywnych są dotychczas nieliczne.

W niniejszym badaniu wykazano w grupie chorych na CHAD poniżej 45 r.ż. wyższe stężenia MMP-9 u pacjentów z epizodem depresyjnym w porównaniu z pacjentami z epizodem maniakalnym i zdrowymi ochotnikami. W całej badanej grupie chorych z epizodem depresji takiej różnicy nie wykazano, choć obserwowano taką tendencję. Istotności statystycznej nie osiągnięto prawdopodobnie ze względu na znaczną rozpiętość wyników oraz stosunkowo małą liczebność grup. Występowanie wyższych stężeń MMP-9 w surowicy u pacjentów z epizodem depresyjnym w porównaniu z epizodem maniakalnym może być odzwierciedleniem różnego podłoża patogenetycznego tych epizodów. Uwagę zwraca fakt, że średnie stężenie MMP-9 w surowicy w trakcie epizodu depresyjnego u chorych na CHAD było bardziej zbliżone do stężenia u chorych na CHAJ, podczas gdy średnie stężenie u chorych z epizodem maniakalnym zbliżone było do średniego stężenia chorych na schizofrenię. Częściowo wspólne objawy obserwowane są zarówno w epizodzie maniakalnym, jak i w zaostrzeniu schizofrenii co może świadczyć o wspólnych mechanizmach patogenetycznych. Dotyczy to również epizodu depresji w przebiegu CHAD oraz CHAJ.

Występowanie istotnie wyższych stężeń MMP-9 w surowicy podczas epizodu depresji w CHAD tylko u młodszych pacjentów tłumaczyć można też postulowaną koncepcją *stagingu* w tej chorobie, czyli występowaniem po sobie etapów choroby różniących się obrazem klinicznym i markerami biochemicznymi (Kapczinski i wsp., 2009). Sugerowano, że markerami późnego etapu rozwoju CHAD może być obniżone stężenie BDNF oraz zwiększone interleukiny 6 w surowicy chorych (Kauer-Sant'Anna i wsp., 2009). Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość niezależnego związku stężenia MMP-9 z wiekiem. Związek taki w grupie kontrolnej zdrowych był jednym z wyników w badaniu Niitsu i wsp. (2014).

Ponadto nie można wykluczyć, że w grupie osób powyżej 45 r.ż. z większym prawdopodobieństwem niż u młodszych mogą występować schorzenia somatyczne, wpływające na stężenie MMP-9. Choroby o udowodnionym wpływie na stężenie MMP-9 (np. choroba niedokrwienna serca, miażdżycy, nadciśnienie, choroby nowotworowe, autoimmunologiczne,

padaczka, udar) wykluczano jedynie za pomocą wywiadu i podstawowych badań laboratoryjnych.

Wyższe stężenia MMP-9 u młodszych pacjentów z rozpoznaniem CHAD można interpretować również w kontekście związków tej choroby z innymi schorzeniami, w których potwierdzano stężenia MMP-9 wyższe niż u zdrowych, na przykład z migreną (Imamura i wsp., 2008). Donoszono, że u nawet 24,5% chorych choroba afektywna dwubiegunowa współwystępuje z migreną. Nie tłumaczyłoby to jednak dlaczego wyższe stężenia dotyczyły tylko pacjentów młodszych i tylko w epizodzie depresyjnym.

Niniejsze badanie nie wykazało różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy pacjentami z CHAJ a grupą osób zdrowych. Nie wykazano także zależności stężenia MMP-9 od nasilenia objawów. Garvin i wsp. (2009) wykazali zależność pomiędzy wyższym stężeniem MMP-9 a nasileniem objawów depresyjnych, stwierdzonych przesiewowym testem CES-D w populacji osób zdrowych. Domenici i wsp. (2010) wykazali wyższe stężenia MMP-9 w badanej grupie pacjentów z chorobą jednobiegunową, w porównaniu z osobami zdrowymi. Yoshida i wsp. (2012) z kolei w badaniu, poświęconym głównie stężeniu proBDNF i BDNF w chorobie jednobiegunowej, nie wykazali różnicy stężeń MMP-9 pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Wykazali jednak korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 a nasileniem objawów depresji. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie Domenici i wsp. przeprowadzono na większej (245 osób) grupie niż badanie Yoshidy i wsp. (69 osób).

Cytowane badania zgodnie wskazują na związek objawów depresyjnych z podwyższonym stężeniem MMP-9. Koresponduje to z uzyskanym w tym badaniu wynikiem wyższych stężeń w depresji niż w manii u młodszych pacjentów z CHAD. Brak zgodności wyników uzyskanych w grupie chorych na CHAJ z badaniami wspomnianymi powyżej tłumaczyć można niewielką liczebnością grupy badanej w CHAJ w niniejszym badaniu. Średnia wieku w tej grupie była wyższa niż w pozostałych grupach badanych i grupie kontrolnej. W grupie chorych z CHAD wyższe stężenia MMP-9 mieli pacjenci młodszy, tymczasem w grupie chorych z CHAJ większość badanych była starsza niż 45 lat.

Wiele danych wskazuje na udział MMP-9 w patogenezie chorób afektywnych. Sugerowany był on w doniesieniu dotyczącym polimorfizmu genu MMP-9 (częstsze występowanie allelu T w CHAD, Rybakowski i wsp. 2009c) oraz w doniesieniach dotyczących BDNF ze względu na fakt,

że proBDNF jest substratem tego enzymu. Niektóre prace dotyczące stężenia MMP-9 w chorobach afektywnych zdają się potwierdzać patogenetyczną rolę tego enzymu (Domenici i wsp., 2010). Nadal jednak nie jest jasne, na czym ta rola polega. Wymagałoby przeprowadzenia dalszych badań.

7.3 Stężenie MMP-9, a funkcje poznawcze.

Badanie niniejsze wykazało korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 w surowicy w grupie chorych na schizofrenię, a ilością popełnianych błędów nieperseweracyjnych w teście WCST. W grupie pacjentów ze schizofrenią w badaniu Niitsu i wsp. (2014) stężenie MMP-9 w surowicy korelowało z obniżonymi wynikami w teście fluencji słownej, natomiast nie z innymi wynikami testów neuropsychologicznych, w tym testu WCST. W badaniu Niitsu i wsp. oceniano jedynie dwie domeny WCST – liczbę ukończonych kategorii oraz ilość błędów perseweracyjnych, nie poddawano analizie ilości błędów nieperseweracyjnych. Z kolei w niniejszym badaniu nie wykonywano testu fluencji słownej, którego wyniki korelowały ze stężeniem MMP-9 w badaniu japońskim. Badane grupy były zbliżone pod względem lat nauki ($13,8 \pm 2,3$ w badaniu Niitsu i wsp., $13,0 \pm 2,7$ w niniejszym badaniu) i czasu trwania choroby ($9,1 \pm 7,3$ u Niitsu i wsp., $7,4 \pm 8,4$), różniły się natomiast większym odsetkiem kobiet w grupie badanej przez Niitsu i wsp. (59%) w porównaniu do omawianego badania (22%).

Ilość błędów nieperseweracyjnych odzwierciedla poziom zaburzeń uwagi i przetwarzania informacji. Zaburzenia tych procesów często wskazywano jako występujące w schizofrenii. Powtarzają się również wyniki wykazujące większą ilość błędów nieperseweracyjnych popełnianych w teście WCST w porównaniu z osobami zdrowymi (Hintze i wsp., 2007; Polgar i wsp., 2010).

Deficyty funkcji poznawczych, stwierdzane w schizofrenii, związane są głównie z zaburzeniem funkcjonowania kory przedczołowej. Opisano rolę układu MMP-9 i jej inhibitorów w plastyczności synaptycznej związanej z LTP w korze przedczołowej (Okulski i wsp. 2007). Z kolei zjawisko plastyczności synaptycznej leży u podłoża tworzenia połączeń, szlaków neuronalnych, których funkcjonowanie przejawia się w sprawności poznawczej danej osoby. Korelacja stężenia MMP-9 z funkcjami związanymi z korą przedczołową wykazana w tym badaniu oraz badaniu Niitsu i wsp. zdaje się potwierdzać istotną rolę tej metaloproteinazy w patogenezie schizofrenii, a szczególnie związanego z tą chorobą deficytu poznawczego. Zaznaczyć jednak należy, że są to wstępne doniesienia, przeprowadzone na stosunkowo niewielkich grupach. Wcześniejsze badanie polimorfizmu -1562C/T genu MMP-9 (Rybakowski i wsp. 2009b) nie wykazało związku tego polimorfizmu z funkcjonowaniem poznawczym u chorych na schizofrenię.

W badaniu Yoshidy i wsp. dotyczącym CHAD nie wykazano związku pomiędzy stężeniem MMP-9 a wynikami uzyskanymi w testach poznawczych z baterii CogState. Brak jest na razie danych na temat związków stężenia MMP-9 w surowicy a wynikami w teście WCST u pacjentów z CHAJ. Niniejsze badanie nie wykazało związku stężenia MMP-9 z wynikami badania funkcji poznawczych w chorobach afektywnych. Wcześniej badania genetyczne sugerowały związek polimorfizmu -1562C/T genu MMP-9 z wynikami uzyskiwanymi w WCST w grupie mężczyzn z chorobą afektywną dwubiegunową (Rybakowski i wsp., 2009d). Brak zgodności może wynikać z przewagi kobiet w grupie badanej w CHAD oraz stosunkowo małej liczebności grupy.

7.4 Ograniczenia badania.

Ograniczeniami niniejszego badania są stosunkowo mało liczne grupy badane oraz zróżnicowanie grup pod względem wieku i płci, osiągające poziom istotności pomiędzy grupą pacjentów ze schizofrenią (gdzie przewagę mieli młodzi mężczyźni), oraz grupą pacjentów z chorobą jednobiegunową (gdzie była przewaga starszych kobiet). Po części różnice te można wytłumaczyć epidemiologią tych zaburzeń.

Nie uwzględniono w kwestionariuszu demograficznym informacji o aktywnym paleniu papierosów przez badanych. Badanie Niitsu i wsp. sugerujące wpływ palenia papierosów na poziom MMP-9 w surowicy (wykazane w grupie mężczyzn ze schizofrenią) opublikowano w 2014 roku, podczas gdy kształt kwestionariusza demograficznego w obecnym badaniu zatwierdzono w 2009 roku.

Obecność ewentualnych rozpoznań klinicznych mogących mieć wpływ na poziom MMP-9 w surowicy wykluczono jedynie za pomocą wywiadu i podstawowych badań laboratoryjnych.

Ponadto pacjenci przyjmowali różne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyczne i normotymiczne. Donoszono o wpływie leków przeciwdepresyjnych na ekspresję genów inhibitorów metaloproteinaz (TIMPs) w komórkach hipokampa (Benekareddy i wsp., 2008), oraz o wpływie litu na ekspresję MMP-9 w komórkach macierzystych in vitro (Tsai i wsp., 2010).

8. Podsumowanie

Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy chorymi na schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową, chorobę afektywną jednobiegunową a osobami zdrowymi. Wyższe stężenia MMP-9 w depresji w CHAD zarówno w ostrym epizodzie, jak i remisji nie osiągnęły istotności statystycznej odnośnie do różnicy z pozostałymi grupami ze względu na znaczną rozpiętość wyników.

Wyższe stężenia MMP-9 stwierdzono u młodszych pacjentów (<45 r.ż.) z epizodem depresyjnym w przebiegu CHAD, zarówno w fazie ostrej jak i w remisji, w porównaniu z epizodem maniakalnym i zdrowymi ochotnikami. Może to świadczyć o tym, że w CHAD wysokie stężenia MMP-9 w depresji, zarówno w fazie, jak i remisji mogą stanowić marker wczesnego etapu choroby.

U chorych na schizofrenię i choroby afektywne nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy okresami zaostrzenia i remisji objawów choroby. Może to świadczyć, że stężenie MMP-9 w surowicy w schizofrenii i chorobach afektywnych nie jest zależne od nasilenia objawów chorobowych.

U chorych na schizofrenię wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9 a ilością popełnianych w teście WCST błędów nieperseweracyjnych. Może to świadczyć, że u chorych na schizofrenię wyższe stężenie MMP-9 wiąże się z zaburzeniami koncentracji uwagi.

9. Wnioski

1. Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy osobami zdrowymi, a osobami chorującymi na schizofrenię i chorobę afektywną jednobiegunową.
2. Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy chorymi na schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową i chorobę afektywną jednobiegunową.
3. U pacjentów ze schizofrenią i chorobą afektywną jednobiegunową nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy okresami zaostrzenia i remisji objawów choroby.
4. U młodych chorych na chorobę afektywną dwubiegunową (≤ 45 lat) wykazano wyższe stężenia MMP-9 w surowicy w grupie pacjentów z epizodem depresyjnym i w remisji po nim, w porównaniu do pacjentów z epizodem manii i osób zdrowych. Różnicy takiej nie wykazano w całej badanej grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową.
5. U chorych na schizofrenię wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9, a ilością popełnianych w teście WCST błędów nieperseweracyjnych.

10. Streszczenie

Celem badań była ocena stężenia metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w schizofrenii, chorobie afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) i chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD), oraz sprawdzenie czy istnieje związek między tymi schorzeniami, nasileniem ich objawów, czasem trwania choroby, wiekiem pacjentów, a stężeniem MMP-9 w surowicy. Przesłanką do podjęcia badania były wcześniejsze wyniki badania polimorfizmu - 1562C/T genu dla MMP-9 wskazujące na częstsze występowanie allelu T u chorych z CHAD i allelu C u chorych na schizofrenię. Dodatkowo poszukiwano związku pomiędzy stężeniem MMP-9, a uzyskanymi przez badanych wynikami w teście WCST badającym funkcje poznawcze związane z korą przedczołową, której aktywność zaburzona jest w w/w chorobach.

Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu - 41 z diagnozą schizofrenii, 54 z rozpoznaniem CHAD (w tym 24 z epizodem maniakalnym i 30 z depresyjnym) i 26 z rozpoznaniem CHAJ. Grupę kontrolną stanowiło 29 zdrowych ochotników bez rozpoznania psychiatrycznego. U badanych pacjentów oznaczono stężenie MMP-9 dwukrotnie – podczas zaostrzenia objawów i po ich ustąpieniu, w grupie kontrolnej jednokrotnie. Oceny stężenia dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA. Dodatkowo u badanych pacjentów po ustąpieniu ostrych objawów choroby wykonywano komputerową wersję testu WCST.

Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy chorymi na schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową i chorobę afektywną jednobiegunową. U pacjentów ze schizofrenią i chorobą afektywną jednobiegunową nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy okresami zaostrzenia i remisji objawów choroby. Nie wykazano różnicy w stężeniu MMP-9 w surowicy pomiędzy osobami zdrowymi, a osobami chorującymi na schizofrenię i chorobę afektywną jednobiegunową. U młodych chorych na chorobę afektywną dwubiegunową (≤ 45 lat) wykazano wyższe stężenia MMP-9 w surowicy w grupie pacjentów z epizodem depresyjnym i w remisji po nim, w porównaniu do pacjentów z epizodem manii i osób zdrowych. Różnicy takiej nie wykazano w całej badanej grupie chorych z chorobą afektywną dwubiegunową. U chorych na schizofrenię wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MMP-9, a ilością popełnianych w teście WCST błędów nieperseweracyjnych.

11. Summary

The aim of the study was to examine the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in schizophrenia, unipolar disorder and bipolar disorder and to find potential associations between those levels and severity of symptoms, patients age and the duration of illness. The research of functional -1562C/T polymorphism in schizophrenia and bipolar disorder showed that C allele was more frequent in schizophrenic patients and T allele in bipolar patients. Those results were the inspiration to perform this study.

The study was performed on 41 schizophrenic patients, 54 bipolar patients (24 with manic episode, 30 with depression), and 26 unipolar patients, hospitalized in the Department of Adult Psychiatry, University of Medical Sciences in Poznan. The control group consisted of 29 healthy individuals. The patients' mental status was assessed with Young Mania Rating Scale (YMRS, 11 item) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, 17 item), and Positive and Negative Syndrome Scale. For MMP-9 measurements blood samples were drawn from each patient twice – while an acute episode and in remission. Individuals from control group were examined once. Serum samples were tested using the Human MMP-9 Quantikine ELISA kit. In remission patients were examined with computer version of WCST.

There was no difference in serum MMP-9 levels between schizophrenic, bipolar, and unipolar patients. There was no difference in serum MMP-9 levels between acute episode and remission in schizophrenic and unipolar patients. There was no difference in serum MMP-9 levels between healthy controls and schizophrenic and unipolar patients. Younger patients with depression (below or equal 45 years of age), both during acute episode and in remission after depression had significantly higher MMP-9 levels compared to those with acute episode and remission after mania and control subjects. There was a positive correlation between serum MMP-9 levels and non-preservative errors in WCST among schizophrenic patients.

12. Piśmiennictwo

1. Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:53-62
2. Agid O., Shapira B., Zislin J., Ritsner M., Hanin B. i wsp. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4:163-172
3. Akil M., Pierri J.N., Whitehead R.E., Edgar Ch., Mohila C., i wsp. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1580-9.
4. Altamura C.A., Mauri M.C., Ferrara A., Moro A.R., D'Andrea G. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 1993;150:1731-1733
5. Altshuler L.L., Bookheimer S., Townsend J., Proenza M., Eisenberger N., i wsp. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58;10:763-769
6. Andreasen N., Nopoulos P., O'Leary D., Miller D., Wassink D. i wsp. Defining a phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999;46:908-920
7. Andreasen N.C., Olsen S. Negative v positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-794
8. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64:238-58.
9. Balanza-Martinez V., Rubio C., Selva-Vera G., Martinez-Aran A., Sanchez-Moreno J., i wsp. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosc Biobehav Rev*. 2008;32:1426-1438
10. Balanzá-Martinez V , Tabares-Seisdedos R , Selva-Vera G., Martinez-Aran A., Torrent C., i wsp. . Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005;74:113 – 119
11. BarChana M., Levav I., Lipshitz I.Z., Pogachova I., Kohn R., i wsp. Enhanced cancer risk among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;108:43–48
12. Benekareddy M., Mehrotra P., Kulkarni V.A., Ramakrishnan P., Dias B.G. i wsp. Antidepressant treatments regulate matrix metalloproteinases-2 and -9 (MMP-2/MMP-9) and tissue inhibitors of the metalloproteinases (TIMPS 1-4) in the adult rat hippocampus. *Synapse (New York, NY)*2008;62:590–600

13. Benesova Y., Vasku A., Novotna H., Litzman J., Stouraz P. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2009;15:316–322
14. Bergen J.R., Grinspoon L., Pyle H.M., Martinez J.L., Pennell R.B. Immunologic studies in schizophrenic and control subjects. *Biol Psychiatry.* 1980;15:369-79.
15. Berk M., Hallam K.T, McGorry P.D. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *Journal of Affective Disorders,* 2007;100:279–281
16. Bilder R.M., Volavka J., Lachman H., Grace A. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacol* 2004;29:1943-1961
17. Bilousova T.V., Dansie L., Ngo M., Aye J., Charles J.R. i wsp. Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *J Med Genet.* 2009;46:94-102.
18. Biringier E., Lundervold A., Stordal K., Mykletun A., Egeland J. i wsp. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:373-380
19. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig, Deuticke 1911
20. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361:31-9
21. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synapting transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:331-56
22. Bogerts B., Meertz E., Schöh R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia – a morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985;42:784-791
23. Borkowska A., Rybakowski J.K., Neuropsychological front al lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Dis.* 2001;3:88-94
24. Borkowska A., Wiłkość M., Tomaszewska M., Rybakowski J. Pamięć operacyjna: zagadnienia neuropsychologiczne i neurobiologiczne. *Psychiatr. Pol.* 2006;40:383-399
25. Boyce-Rustay J.M., Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:2405-2414
26. Bozdagi O., Nagy V., Kwei K.T., Huntley G.W. In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. *J Neurophysiol.* 2007;98:334-44.

27. Bradley R.G., Binder E.B., Epstein M.P., Tang Y., Nair H.P. i wsp. Influence of child abuse on adult depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:190-200
28. Brown A.S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia, *Schizophr. Bull* 2006; 32: 200-202
29. Brown T.E., Forquer M.R., Harding J.W., Wright J.W., Sorg B.A. Increase in matrix metalloproteinase-9 levels in the rat medial prefrontal cortex after cocaine reinstatement of conditioned place preference. *Synapse*. 2008;62:886-9.
30. Brown R., Colter N., Corsellis N., Crow T.J., Frith Ch.D. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986;43:36-42
31. Buchanan J. Social support and schizophrenia: a review of the literature. *Arch Psychiatr Nurs* 1995;9:68-76
32. Bunney W.E., Bunney B.G. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31:138-46.
33. Bunney W.E., Davies J.M. Norepinephrine in depressive reactions : a review. *Arch Gen Psychiatry* 1965;122:509-522
34. Carlsson A., Hansson L.O., Waters N., Carlsson M.L. A glutaminergic deficiency model of schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 1999; 174:2-6
35. Carlsson A., Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-144
36. Carlsson M.L., Carlsson A., Nilsson M. Schizophrenia. From dopamine to glutamate and back. *Curr Medicinal Chem*. 2004;11:267-277
37. Carrol B.J., Martin F.I., Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J* 1968;3:285-7
38. Caspi A., Sugden K., Moffith T.E., Taylor A., Craig I.W. i wsp. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene *Science* 2003; 301:386-389
39. Chang S.H., Chiang S.Y., Chiu C.C., Tsai C.C. Tsai H.H. i wsp. Expression of anti-cardiolipin antibodies and inflammatory associated factors in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;187:341-6.
40. Chopra K, Baveja A, Kuhad A. MMPs: a novel drug target for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*. 2014:1-9.

41. Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M. i wsp. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-aminoacid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13675-80
42. Cicchetti D., Rogosch F.A., Sturge-Apple M.L. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescent from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopatol* 2007;19:1161-1180
43. Clark L., Iversen S., Goodwin G. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania *Am J Psychiatry* 2001;158:1605-1611
44. Conant K., Wang Y., Szklarczyk A., Dudak A., Mattson M.P. i wsp. Matrix metalloproteinase-dependent shedding of intercellular adhesion molecule-5 occurs with long-term potentiation. *Neuroscience* 2010;166:508-21.
45. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967;113:1237-64
46. Craddock N., Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999;36:585-594
47. Crow T.J. The two-syndrome concept: origin and current status. *Schizophrenia Bull* 1985;11:471-486
48. Cunha A.B.M., Frey B.N., Andreazza A.C., Goi J.D., Rosa A.R. i wsp. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett.* 2006;398:215-219
49. Czerski P.M., Rybakowski F., Kapelski P., Rybakowski J.K., Dmitrzak-Weglarz M. i wsp. Association of tumor necrosis factor-308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2008;57:88–94
50. Davis K.L., Kahn K.G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-1486
51. Delay J., Deniker P. Réactions biologiques observes au cours du traitement par le Chlorte de dimethylaminopropyl-N-chlorophenothiazine. *C.R. Congr Méd Alién Neurol (France)* 1952;50:514-518
52. de Rooy D.P., Zhernakova A., Tsonaka R., Willemze A., Kurreeman B.A. i wsp. A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1163-9
53. Dhingra R., Pencina M.J., Schrader P., Wang T.J, Levy D. i wsp. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community *Circulation*, 2009;119:1101–1107

54. Dickson H., Laurens K.R., Cullen A.E., Hodgins S. Meta-analysis of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med.* 2012;42:743-755
55. Do K.Q. New development in translational research in schizophrenia: towards therapy and prevention beyond dopamine antagonism. 29th ECNP Congress – Vienna 2016
56. Domenici E., Wille D.R., Tozzi F., Prokopenko I., Miller S. i wsp. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi-analyte profiling of case-control collections *PLoS One* 2010;5:9166
57. Dunn A., Berridge C.W. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety and stress responses. *Brain Res. Rev.* 1990;15:71-74
58. Dziembowska M., Milek J., Janusz A., Rejmak E., Romanowska E. i wsp. Activity-dependent local translation of matrix metalloproteinase-9. *J Neurosci.* 2012;32:14538-47.
59. Dziembowska M., Pretto D.I., Janusz A., Kaczmarek L., Leigh M.J. i wsp. High MMP-9 activity levels in fragile X syndrome are lowered by minocycline. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1897-903.
60. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicot J.H., Mazzanti C.M. i wsp. Effect on COMT Val^{108/158}Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-6922
61. Egan M.F., Kojima M., Callicot J.H., Goldberg T.E., Kolachama B.S. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependant secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;11:257-69
62. Egan M.F., Straub R.E., Goldberg T.E., Yakub I., Callicot J.H. i wsp. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:12604-12609
63. Egan M.F., Weinberger D.R. Neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7:701-7.
64. Egeblad M., Werb Z. New functions for matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev* 2002; 2: 161173
65. Elovaiho M., Jokela M., Kivimäki M., Pulkki-Råback L., Lehtimäki T. i wsp. Genetic variants in the DRD2 gene moderate the relationship between stressful life events and depressive symptoms in adults: cardiovascular risk in young Finns study. *Psychosomatic Medicine* 2007;69:391-395
66. Elvevåg B., Weinberger D.R., Suter J.C., Goldberg T.E. Continuous Performance Test and schizophrenia: a test of stimulus-response compatibility, working memory, response readiness, or none of the above? *Am J Psychiatry* 2000; 157:772-80

67. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A-M., Nordborg C. i wsp. Neurogenesis in the adults human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317
68. Fallin M.D., Lasseter V.K., Avramopoulos D., Nicodemus K.K., Wolynec P.S. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77:918-936
69. Faraone S.V., Lasky-Su J., Glatt S.J., Eerdewegh P.V., Tsuang M.T. Early onset bipolar disorder: possible linkage to chromosome 9q34. *Bipolar Disord.* 2006;8:144-51.
70. Fernandes B.S., Gama C.S., Cereser K.M., Yatham L.N., Fries G.R. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psych Res* 2011;45:995-1004
71. Fragkouli A., Papatheodoropoulos C., Georgopoulos S., Stamatakis A., Stylianopoulou F. i wsp. Enhanced neuronal plasticity and elevated endogenous sAPPalpha levels in mice over-expressing MMP9. *J Neurochem.* 2012;121:239-51.
72. Fromer M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H., Williams H.J., Dwyer S. i wsp De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature.* 2014;506:179-84.
73. Fujita Y., Ishima T., Kunitachi S., Hagiwara H., Zhang L. i wsp. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antibiotic drug minocycline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:336-9.
74. Fuller Torrey E., Bowler A.E., Rawlings R. An influenza epidemic and the seasonality of schizophrenic births. *Psychiatry and biological factors.* Springer US, 1991:109-116
75. Ganguly K., Rejmak E., Mikosz M., Nikolaev E., Knapska E. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) transcription in mouse brain induced by fear learning. *J Biol Chem.* 2013;288:20978-91.
76. Garvin P., Nilsson L., Carstensen J., Jonasson L., Kristenson M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are independently associated with psychosocial factors in a middle-aged normal population. *Psychosom Med* 2009;71:292–300
77. Gawlak M., Górkiewicz T., Gorlewicz A., Konopacki F.A. Kaczmarek L. i wsp. High resolution in situ zymography reveals matrix metalloproteinase activity at glutamatergic synapses. *Neuroscience.* 2009;158:167-76.
78. Górkiewicz T., Szczuraszek K., Wyrembek P., Michaluk P., Kaczmarek L. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 reversibly affects the time course of NMDA-induced currents in cultured rat hippocampal neurons. *Hippocampus.* 2010;20:1105-8.
79. Groszewska A., Kapelski P., Skibinska M., Hauser J. Asocjacyjne badania rodzinne polimorfizmu -1562C/T genu MMP-9 w schizofrenii. *Psychiatr Pol.* 2011;45:317-24.

80. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B., Gallacher F., Cannon T. i wsp. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998;55:145-152
81. Gurling H.M., Kalsi G., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Sherrington R. i wsp. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet.* 2001;68:661-73.
82. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62
83. Han H., He X., Tang J. The C(-1562)T polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene is associated with schizophrenia in China. *Psychiatry Res.* 2011;190:163-4.
84. Harvey P.O., Fossati P., Pochon J.B., Levy R., LeBastard G. i wsp. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the N-back task. *Neuroim.* 2005;26:860-869
85. Hashimoto K., Sawa A., Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007;62:1310-1316
86. Hauser J. Co badania całego genomu (GWAS) wniosły do psychiatrii? *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2013;8:47-55
87. Heath R.G., McCarron K.L., O'Neil C.E. Antiseptal brain antibody in IgG of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1989;25:725-33.
88. Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G. Curtis G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST): manual revised and expanded. Odessa 1993 Psychological Assessment Resources
89. Hennah W., Thomson P., Peltonen L., Porteus D. Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia. The role of DISC-1 in major mental illness, *Schizophr Bull* 2006;32:409-415
90. Henneberg A.E., Horter S., Ruffert S. Increased prevalence of antibrain antibodies in the sera from schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1994;14:15-22.
91. Hintze B., Bembenek A., Kuhn-Dymecka A., Wrońska A., Wciórka J. Working memory dysfunction in patients suffering from schizophrenia and their first-degree relatives. *Arch Psych Psych* 2006;8:17-29
92. Hintze B., Borkowska A. Nasilenie objawów psychopatologicznych, a zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u chorych na schizofrenię w okresie częściowej remisji. *Psych Pol* 2011;45:457-467

93. Hintze B., Wciórka J., Borkowska A. Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u chorych na schizofrenię w okresie częściowej remisji objawów psychopatologicznych. *Psychiatria Viamedica* 2007;4:45-52
94. Hlatky M.A., Ashley E., Quertermous T., Boothroyd D.B., Ridker P. i wsp. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007;154:1043-51
95. Ho B-C, Andreasen N.C., Nopoulos P., Arndt S., Magnotta V. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:585-594
96. Hoff A.L., Kremen W.S. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:43-48
97. Horrobin D.F. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;30:193-208
98. Huntley G.W. Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:743-57
99. Hutsler J.J., Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2010;1309:83-94
100. Imamura K., Takeshima T., Fusayasu E., Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 in migraineurs. *Headache* 2008;48:135–139
101. Irwin S.A., Patel B., Idupulapati M., Harris J.B., Crisostomo R.M. i wsp. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet* 2001;98:161-167
102. Janowsky D.S., El-Yousef M.K., Davis J.M. Acetylcholine and depression. *Psychosom Med* 1974;36:248-257
103. Janusz A., Milek J., Perycz M., Pacini L., Bagni C. i wsp. The Fragile X mental retardation protein regulates matrix metalloproteinase 9 mRNA at synapses. *J Neurosci.* 2013;33:18234-41.
104. Javitt D. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors and dopamine-glutamate interactions. *Intern Rev Neurobiol* 2007;78:69-108
105. Je H.S., Yang F., Ji Y., Nagappan G., Hempstead B. i wsp. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:15924-9.
106. Johnstone E.C., Crowe T.J., Frith C.D. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-926

107. Kaczmarek L., Lapinska-Dzwonek J., Szymczak S. Matrix metalloproteinases in the adult brain physiology: a link between c-Fos, AP-1 and remodeling of neuronal connections? *EMBO J.* 2002;21:6643-8.
108. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism.* 2005;54:24-7.
109. Kałwa A. Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej *Psychiatr Pol* 2011;45:901-910
110. Kapczinski F., Dias V.V., Kauer-Sant'Anna M., Brietzke E., Vasquez G.H. i wsp. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1366–1371
111. Kauer-Sant'Anna M., Kapczinski F., Andreazza A.C., Bond D.J., Lam R.W. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447–458
112. Kawashima H., Numakawa T., Kumamaru E., Adachi N., Mizuno H. i wsp. Glucocorticoid attenuated brain-derived neurotrophic factor-dependant upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-123 expression. *Neurosc.* 2010;165:1301-1311
113. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76
114. Kelly E.A.B., Liu L.Y., Esnault S., Johnson B.H.Q., Jarjour N.N. Potent synergistic effect of IL-3 and TNF on matrix metalloproteinase 9 generation by human eosinophils *Cytokine* 2012;58:199-206
115. Kendler K.S., Kuhn J.W., Vittum J., Prescott C.A., Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529-535
116. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. The lifetime history of major depression in women: reliability of diagnosis and heritability. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:863-870
117. Kessler R.C. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997;48:191-214
118. Khandaker G.M., Barnett J.H., White I.R., Jones P.B. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-227
119. Kim G.W., Kim H.J., Cho K.J., Kim H.W., Cho Y.J. i wsp. The role of MMP-9 in integrin-mediated hippocampal cell death after pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol Dis.* 2009;36:169-80.

120. Kim J.M., Stewart R., Kim S.W., Yang S.J., Shin I.S. i wsp. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007;62:423-428
121. Knapska E., Lioudyno V., Kiryk A., Mikosz M., Górkiewicz T. i wsp. Reward learning requires activity of matrix metalloproteinase-9 in the central amygdala. *J Neurosci.* 2013;33:14591-600.
122. Knijff E.M., Breunis M., Kupka R.W. An imbalance in the production of IL-1 betha and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 743-753.
123. Knobloch M, Mansuy I.M. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2008;37:73-82
124. Konarski J.Z., McIntyre R.S., Kennedy S.H., Rafi-Tari S., Soczynska J.K. i wsp. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders:bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2008;15:368-380
125. Konopacki F.A., Rylski M., Wilczek E., Amborska R., Detka D. i wsp. Synaptic localization of seizure-induced matrix metalloproteinase-9 mRNA. *Neuroscience.* 2007;150:31-9.
126. Konopka A, Grajkowska W, Ziemiańska K, Roszkowski M., Daszkiewicz P. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human intractable epilepsy caused by focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2013;104:45-58.
127. Konstantino Y., Nguyen T.T., Wolk R., Aiello R.J., Terra S.G., Fryburg D.A. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers* 2009;14:118–129
128. Kossut M. Synapsy i plastyczność mózgu. Polskie i światowe osiągnięcia nauki. 2010 fundacjarozwojunauki.pl
129. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* Leipzig, Barth, 1899
130. Kumarasinghe N., Beveridge N.J., Gardiner E., Scott R.J. Yasawardene S. i wsp. Gene expression profiling in treatment-naive schizophrenia patients identifies abnormalities in biological pathways involving AKT1 that are corrected by antipsychotic medication. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16:1483-503.
131. Laruelle M., Abi-Dargham A., Casanova M.F., Toti R., Weinberger D.R. i wsp. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia: a postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:810-818
132. Lebowitz BK., Shear PK, Steed M., Strakowski SM. Stability of estimated IQ cross mood state in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8:81-84

133. Lee B.H., Kim Y.K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Invest.* 2010;7:231-235
134. Leff J., Vaughn C. *Expressed emotion in family.* The Guilford Press New York 1985
135. Levenga J., Willemsen R. Perturbation of dendritic protrusions in intellectual disability. *Prog Brain Res* 2012;197:153-168
136. Levine J., Panchalingman K., Rapoport A., Gershon S., McClure R.J. i wsp. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 2000;47:586-593
137. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S., Braw Y., Levkovitch-Verbin H. i wsp. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:138-49.
138. Li Y.J., Wang Z.H., Zhang B., Zhe X., Wang M.J. i wsp. Disruption of the blood-brain barrier after generalized tonic-clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels. *J Neuroinflammation.* 2013;10:80.
139. Lin C.Y., Sawa A., Jaaro-Peled H. Better understanding of mechanisms of schizophrenia and bipolar disorder: from human gene expression profiles to mouse models. *Neurobiol Dis.* 2012;45:48-56.
140. Lonskaya I., Partridge J., Lalchandani R.R., Chung A., Lee T. i wsp. Soluble ICAM-5, a product of activity dependent proteolysis, increases mEPSC frequency and dendritic expression of GluA1. *PLoS One.* 2013;8:e69136.
141. Łepeta K., Kaczmarek L. Matrixmetalloproteinase-9 as a novel player in synaptic plasticity and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:1003-9
142. Ma X., Wang Q., Sham P.C., Liu X., Rabe-Hesketh S. i wsp. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr.Genet.* 2007;5:407-416
143. Maes M., Smith R., Christophe A., Vandoolaeghe E., van Gastel A. i wsp. Lower serum density lipoprotein cholesterol HDL-C in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:212-221
144. Malhi GS. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding.* *CNS Drugs* 2013;27:135–53.
145. Mandelli L., Seretti A., Marino E., Pirovano A., Calati R. i wsp. Interaction between serotonin transporter gene catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:437-447

146. Marsman A., van den Heuvel M.P., Klomp DWJ., Kahn R.S., Luijten P. i wsp. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. *Schizophr. Bull.* 2013;39:120-129
147. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C. i wsp. Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2004;161:262-270
148. Martucci L., Wong A.H., De Luca V., Likhodi O., Wong G.W. i wsp. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr. Res.* 2006;84:214-221
149. Mash D.C., French-Mullen J., Adi N., Qin Y., Buck A. i wsp. Gene expression in human hippocampus from cocaine abusers identifies genes which regulate extracellular matrix remodeling. *PLoS One.* 2007;2:1187.
150. Massart R., Mongeau R., Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2012;367:2485-94
151. Mayberg H.S., Liotti M., Brannan S.K., Mc Ginnis S., Mahurin R.K. i wsp. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675-82
152. Mc Allister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci.* 1999;22:295-318
153. Mc Gruffin P., Katz R., Watkins S., Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-136
154. Meighan S.E., Meighan P.C., Choudhury P., Davis Ch.J., Olson M.L. i wsp. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity. *J Neurochem.* 2006;96:1227-41.
155. Michaluk P., Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 in glutamate-dependent adult brain function and dysfunction. *Cell Death Differ.* 2007;14:1255-8.
156. Michaluk P, Mikasova L, Groc L, Frischknecht R., Choquet D. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 controls NMDA receptor surface diffusion through integrin beta1 signaling. *J Neurosci.* 2009;29:6007-12.
157. Michaluk P., Wawrzyniak M., Alot P., Szczot M., Wyrembek P. i wsp. Influence of matrix metalloproteinase MMP-9 on dendritic spine morphology. *J Cell Sci.* 2011;124:3369-80.
158. Michałowska-Wender G., Adamcewicz G., Wender M. Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w surowicy chorych z polineuropatią alkoholową w odniesieniu do polineuropatii cukrzycowej. *Alkohol Narkom* 2008;21:39-44

159. Mitani H., Shirayama Y., Yamada T., Maeda K., Ashby C.R. Jr i wsp. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2006;30:1155-1158
160. Mizoguchi H., Yamada K., Nabeshima T. Matrix metalloproteinases contribute to neuronal dysfunction in animal models of drug dependence, Alzheimer's disease, and epilepsy. *Biochem Res Int.* 2011;2011:681385.
161. Mizoguchi H., Yamada K., Niwa M., Mouri A., Mizuno T. i wsp. Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9-deficient mice. *J Neurochem.* 2007;100:1579-88.
162. Mizon-Gerard F., de Groote P., Lamblin N., Hermant X., Dallongeville J. i wsp. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2004;25:688-693
163. Mundo E., Tharmalingham S., Neves-Pereira M., Dalton E.J., Macciardi F. i wsp. Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:241-245
164. Muneer P.M.A., Alikunju S., Szlachetka A.M., Haorah J. The mechanisms of cerebral vascular dysfunction and neuroinflammation by MMP-9-mediated degradation of VEGFR-2 in alcohol ingestion. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2012;32:1167-1177
165. Nagase, H., Woessner F. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4
166. Nagy V., Bozdagi O., Huntley G.W. The extracellular protease matrix metalloproteinase-9 is activated by inhibitory avoidance learning and required for long-term memory. *Learn Mem.* 2007;14:655-64.
167. Nagy V., Bozdagi O., Matynia A, Balcerzyk M., Okulski P. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci.* 2006;26:1923-34.
168. Nawa H., Takahashi M., Patterson P.H. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia--support for the developmental model. *Mol Psychiatry.* 2000;5:594-603.
169. Nemeroff C.B., Widerlov E., Bissette G., Waléus H., Karlsson I. i wsp. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342-1344
170. Neu P., Bajbouj M., Schilling A., Godemann F., Berman R. i wsp. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities *J Psychiatr Res.* 2005;39:129-135

171. Ng F., Berk M., Dean O., Bush A.I. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:851-876
172. Niedringhaus M., Chen X., Conant K., Dzakpasu R. Synaptic potentiation facilitates memory-like attractor dynamics in cultured in vitro hippocampal networks. *PLoS One*. 2013;8:57144.
173. Niedringhaus M, Chen X, Dzakpasu R, Conant K. MMPs and soluble ICAM-5 increase neuronal excitability within in vitro networks of hippocampal neurons. *PLoS One*. 2012;7:42631.
174. Nieuwenstein M.R., Aleman A., de Haan E.H.F. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J Psych Res* 2001;35:119-125
175. Niitsu T., Ishima T., Yoshida T., Hashimoto T., Matsuzawa D. i wsp. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014;215:268-7
176. Niitsu T., Shirayama Y., Matsuzawa D., Hasegawa T., Kanahara N. i wsp. Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1836-40.
177. Nudmamud-Thanoi S., Reynolds G.P. The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci Lett*. 2004;372:173-177
178. Numakawa T., Kumamaru E., Adachi N., Yagasaki Y., Izumi A. i wsp. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009;106:647-52
179. Numakawa T., Richards M., Nakajima S., Adachi., Furuta M. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. *Front Psychiatry* 2014;5:136
180. Okulski P., Jay T.M., Jaworski J., Duniec K., Dzwonek J. i wsp. TIMP-1 abolishes MMP-9-dependent long-lasting long-term potentiation in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2007;62:359-62.
181. Olson F.J., Schmidt C., Gummesson A., Sigurdardottir V., Hulthe J. i wsp. Circulating matrix metalloproteinase 9 levels in relation to sampling methods, femoral and carotid atherosclerosis. *J Int Med* 2008;263:626–635

182. Opstad T.B., Pettersen A.A., Weiss T.W., Akra S., Øvstebo R. i wsp. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2012;413:113-20
183. Ortiz A., Cervantes P., Zlotnik G, van de Velde C., Slaney C. i wsp. Cross-prevalence of migraine and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:397–403
184. Osby U., Brandt L., Correia N., Ekblom A., Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844
185. Pae C.U., Yoon C.H., Kim T.S., Kim J.J., Park S.H. i wsp. Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines, *Int Immunopharmacol* 2006;6:666-671
186. Pandey R.S., Gupta A.K., Chaturvedi U.C. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to anti-brain antibodies. *Biol Psychiatry*. 1981;16:1123-36.
187. Paribello C., Tao L., Folino A., Berry-Kravis E., Tranfaglia M. i wsp. Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurol*. 2010;10:91.
188. Parker G., Hadzi-Pavlovic D. *Melancholia: a disorder of movement and mood. A phenomenological and neurobiological review.* New York: Cambridge University Press; 1996
189. Pickard B.S., Knight H.M., Hamilton R.S., Soares D.C., Walker R. i wsp. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc. Natl Acad Sc. USA* 2008;105:14940-14945
190. Pickard B.S., Malloy M.P., Christoforou A., Thomson P.A., Evans K.L. Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainate-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 2006;11:847-857
191. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33:88-109
192. Polgar P., Rethlyi J.M., Balint S., Komlosi S., Czobor P. i wsp. Executive function in deficit schizophrenia – What do the dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test tell us. *Schizophr Res.* 2010;122:85-93
193. Post R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149-1010
194. Post R.M., Putnam F., Contel N.R., Goldman B. Electroconvulsive seizures inhibit amygdala kindling: implications for mechanisms of action in affective illness. *Epilepsia* 1984;25:234-239
195. Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. *Psychiatria. Psychiatria kliniczna.* Elsevier 2011 Tom II, wyd. II

196. Read J., van Os J., Morrison A.P., Ross C.A. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:330-50
197. Robinson L.J., Thomson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H. i wsp. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105-415
198. Rüdin E. Zur Vererbung und Neuentstehung der dementia praecox. Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen, vol I. Springer, Berlin 1916
199. Rybakowski F., Znaczenie zakażeń wirusowych w etiopatogenezie schizofrenii, *Wiad Psychiatr* 2000, 3, 169-173
200. Rybakowski J. Czynniki immunologiczne w patogenezie schizofrenii. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994;3:349-355
201. Rybakowski J. Neuroimmunologia schizofrenii i chorób afektywnych, w *Neuroimmunologia kliniczna*, (red.) J. Losy, K. Selmaj, Wydawnictwo Czelej 2007; 281-197
202. Rybakowski J. Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red. *Psychiatria*, tI Wrocław U&P;2002:204-212
203. Rybakowski J.K. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9)—a mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders. *Cardiovas Psychiatry Neurol* 2009; 904836
204. Rybakowski J.K., Borkowska A. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Neuropsychobiol* 2002;65:206-215
205. Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Dmitrzak-Węglarz M., Skibińska M. i wsp. Performance on the Wisconsin Card Sorting test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res* 2006;143:13-19
206. Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Kapelski P., Dmitrzak-Węglarz M. i wsp. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005;112:1575
207. Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Skibińska M., Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:468-72
208. Rybakowski J.K., Borkowska A., Skibińska M., Kaczmarek L., Hauser J. i wsp. The-1562 C/T polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene is not associated with cognitive performance in healthy participants. *Psychiatr Genet*. 2009;19:277-8.
209. Rybakowski J.K., Borkowska A., Skibińska M., Szczepankiewicz A., Kapelski P. i wsp. Prefrontal cognition In schizophrenia and bipolar illness In relation to Val66Met

- polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:70-6
210. Rybakowski J., Pużyński S., Wciórka J. *Psychiatria. Podstawy psychiatrii*. Elsevier 2010 Tom I, wyd. II
 211. Rybakowski J.K., Remlinger-Molenda A., Kucharska A., Wójcicka M., Michalak M. i wsp. Increased serum matrix metalloproteinase – 9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord.* 2013;146:286-289.
 212. Rybakowski J.K., Skibinska M., Kapelski P., Kaczmarek L., Hauser J. Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;109:90–93
 213. Rybakowski J.K, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L., Hauser J. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene and bipolar mood disorder *Neuromol Med* 2009;11:128–132
 214. Rybakowski J.K., Skibinska M., Leszczynska-Rodziewicz A., Kaczmarek L., Hauser J. Matrix metalloproteinase-9 gene modulates prefrontal cognition in bipolar men. *Psychiatr Genet* 2009;19: 108–109
 215. Ryś A., Miodek A., Szemraj P., Szemraj J., Kocur J Immunologiczne i endokrynologiczne aspekty patogenezy depresji. *Post Psychiatr Neurol* 2007;16:335-337
 216. Samochowicz A., Grzywacz A., Kaczmarek L., Bieńkowski P., Samochowicz J. i wsp. Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in alcohol dependence: family and case control study. *Brain Res.* 2010;1327:103-6.
 217. Sauder C., Muller A., Cubitt B. Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of hulam blond-derived BDV RNA. *J. Virol.* 1994; 68: 7713-7724.
 218. Scarr E., Pavey G., Sundram S., MacKinnon A., Dean B. Decreased hippocampal NMDA, but not kainite or AMPA receptors in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5:257-264
 219. Schiffer H.H., Heinemann S.F. Association of the human kainite receptor GluR7 gene (GRIK3) with recurrent major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B:20-26
 220. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence *Am J Psychiatry* 1965;122:509-522
 221. Shi J., Badner J.A., Hattori E., Potash J.B., Willour V.L. i wsp. Neurotransmission and bipolar disorder: a systematic familybased association study. *A. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* 2008;147 B:1270-1277

222. Sidhu H., Dansie L.E., Hickmott P.W., Ethell D.W. i wsp. Genetic removal of matrix metalloproteinase 9 rescues the symptoms of fragile X syndrome in a mouse model. *J Neurosci.* 2014;34:9867-79.
223. Sillanaukee P., Kalela A., Szeppä K., Höyhtya M., Nikkari T. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of alcohol abusers. *Eur J Clin Inv* 2002;32:225-229
224. Siegel C., Waldo M., Mizner G., Adler L.E., Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenia patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:6607-6612
225. Södersten K., Palsson E., Ishima T., Funa K., Landen M. i wsp. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: a study of two independent cohorts. *J Affect Disord* 2014; 160: 1-9
226. St Jean P.L., Zhang X.C., Hart B.K., Lamlum H., Webster M.W. i wsp. Characterization of a dinucleotide repeat in the 92 kDa type IV collagenase gene (CLG4B), localization of CLG4B to chromosome 20 and the role of CLG4B in aortic aneurysmal disease. *Ann Hum Genet.* 1995;59:17-24.
227. Stefansson H., Petursson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V. Bjornsdottir S. i wsp. Neuregulin1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71: 877-892.
228. Stone J.M., Morrison P.D., Pilowsky L.S. Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol.* 2007;21:440-452
229. Stenlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Develop Biology* 2001;17: 463–516
230. Suenaga N., Ichiyama T., Kubota M., Isumi H., Tohyama J. i wsp. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci.* 2008;266:126-30.
231. Sweet R.A., Hentleff R.A., Zhang W., Sampson A.R., Lewis D.A. Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2009;34:374-389
232. Szczepankiewicz A., Dmitrzak-Węglarz M., Skibińska M., Słopeń A., Leszczyńska-Rodziewicz A. Study of dopamine receptors genes polymorphism in bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 2007;42:72-74

233. Szczepankiewicz A., Rybakowski J.K., Skibińska M., Dmitrzak-Węglarz M., Leszczyńska-Rodziewicz A. i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiol.* 2009;59:178-183
234. Szczepankiewicz A., Skibinska M., Hauser J, Slopian A, Leszczynska-Rodziewicz A. i wsp. Association analysis of the GSK-3beta T-50-C gene polymorphism with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychobiol* 2006;53:51–56
235. Szepesi Z., Bijata M., Ruszczycki B., Kaczmarek L., Włodarczyk J. Matrix metalloproteinases regulate the formation of dendritic spine head protrusions during chemically induced long-term potentiation. *PLoS One.* 2013;8:63314.
236. Szepesi Z., Hosity E., Ruszczycki B., Kaczmarek L., Włodarczyk J. Synaptically released matrix metalloproteinase activity in control of structural plasticity and the cell surface distribution of GluA1-AMPA receptors. *PLoS One.* 2014;9:98274.
237. Szklarczyk A., Lapinska J., Rylski M., McKay R.D.G., Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 undergoes expression and activation during dendritic remodeling in adult hippocampus. *J Neurosci.* 2002;22:920-30.
238. Takacs E., Nyilas R., Szepesi Z., BaracsKay P., Karlsen B. i wsp. Matrix metalloproteinase-9 activity increased by two different types of epileptic seizures that do not induce neuronal death: a possible role in homeostatic synaptic plasticity. *Neurochem Int* 2010;56:799-809.
239. Talarowska M., Florkowski A., Gałęcki P., Wysokiński A., Zboralski K. Funkcje poznawcze w depresji. *Psychiatr Pol* 2009;43:31-40
240. Talarowska M., Florkowski A., Orzechowska A., Mossakowska-Wójcik J., Gałęcki P. Wykonanie testu Stroopa przez chorych z zaburzeniami depresyjnymi i schizofrenią. *Curr Probl Psychiatri* 2011;12:24-29
241. Toulopoulou T., Goldberg T.E., Mesa I.R., Picchioni M., Rijdsdijk F. i wsp. Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:905-913
242. Tramontina J.F., Andreatza A.C., Kauer-Sant’Anna M., Stertz L., Goi J. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett.* 2009;452:111-113
243. Tsai L.K., Leng Y., Wang Z., Leeds P., Chuang D.M. The mood stabilizers valproic acid and lithium enhance mesenchymal stem cell migration via distinct mechanisms *Neuropsychopharmacol* 2010;35:2225–2237
244. Tsai S.Y., Yang Y.Y., Kuo C..J, Chen C.C., Leu S.J. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001;64:185-93.

245. Tu H.F., Wu C.H., Kao S.Y., Liu C.J., Liu T.Y. Functional -1562 C to T polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promoter is associated with the risk for oral squamous cell carcinoma in younger male areca users. *J Oral Pathol Med* 2007;36:409-414
246. Van Kammen D.P., Boronow J.J. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:111-121
247. van Vandooren J., den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2013;48:222-72
248. Vassos E., Ma X., Fiotti N., Wang Q., Sham P.C. i wsp. The functional MMP-9 microsatellite marker is not associated with episodic memory in humans. *Psychiatr Genet* 2008;18:252.
249. Wang X.B., Bozdagi O., Nikitczuk J.S., Zhai Z.W., Zhou Q. i wsp. Extracellular proteolysis by matrix metalloproteinase-9 drives dendritic spine enlargement and long-term potentiation coordinately. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:19520-5.
250. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K., Herman M.M., Weinberger D.R. i wsp. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2003;8:592-610.
251. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:600-669
252. Węgrzyn J., Wciórka J. Składowa P50 słuchowych potencjałów wywołanych u chorych na schizofrenię i ich krewnych I stopnia. *Psychiatr Pol* 2004;38:395-408
253. Wiera G., Wojtowicz T., Lebida K., Piotrowska A., Drulis –Fajdzasz D. i wsp. Long term potentiation affects intracellular metalloproteinases activity in the mossy fiber-CA3 pathway. *Mol Cell Neurosci*. 2012;50:147-59.
254. Wiera G., Woźniak G., Bajor M., Kaczmarek L., Mozrzymas J. Maintenance of long-term potentiation in hippocampal mossy fiber-CA3 pathway requires fine-tuned MMP-9 proteolytic activity. *Hippocampus*. 2013;23:529-43.
255. Wilczynski G.M., Konopacki F.A., Wilczek E., Lasińska Z., Gorlewicz A. i wsp. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *J Cell Biol*. 2008;180:1021-35
256. Williams H.J., Owen M.J., O'Donovan M.C. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2007; 33: 635-641
257. Wise L., Zierler S., Krieger N., Harlow B. Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimization: a case-control study. *Lancet* 2001;358:881-7

258. Wojtowicz T., Mozrzymas J.W. Late phase of long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 hippocampal pathway is critically dependent on metalloproteinases activity. *Hippocampus*. 2010;20:917-21.
259. Wojtowicz T., Mozrzymas J.W. Matrix metalloprotease activity shapes the magnitude of EPSPs and spike plasticity within the hippocampal CA3 network. *Hippocampus*. 2014;24:135-53.
260. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W.R., David A.S., Murray R.M. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25
261. Wright J.W, Masino A.J., Reichert J.R., Turner G.D., Meighan S.E. i wsp. Ethanol-induced impairment of spatial memory and brain matrix metalloproteinases. *Brain Res*. 2003;963:252-61.
262. Wright J.W., Meighan S.E., Murphy E.S., Holtfreter K.L., Davis Ch.J. i wsp. Habituation of the head-shake response induces changes in brain matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) and -9. *Behav Brain Res*. 2006;174:78-85.
263. Wright J.W., Murphy E.S, Elijah I.E., Holtfreter K.L., Davis Ch.J. i wsp. Influence of hippocampectomy on habituation, exploratory behavior, and spatial memory in rats. *Brain Res*. 2004;1023:1-14.
264. Wright P., Nimgaonkar V.L., Donaldson P.T., Murray R.M. i wsp. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr Res* 2001; 47:1-12
265. Wu S., Hsu L.A., Teng M.S., Lin J.F., Chang H.H., i wsp. Association of matrix metalloproteinase-9 genotypes and cardiovascular disease risk factors with serum matrix metalloproteinase-9 concentrations in Taiwanese individuals. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:543-9
266. Wu Z.S., Wu Q, Yang J.H., Wang H.Q., Ding X.D, Yang F. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122: 2050–2056
267. Yamamori H., Hashimoto R., Ishima T., Kishi F., Yasuda Y. i wsp. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett*. 2013;556:37-41.
268. Yoshida T., Ishikawa M., Niitsu T., Nakazato M., Watanabe H. i wsp. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not its precursor proBDNF in patients with major depressive disorder., *PLoS One* 2012; 7:42676
269. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E, Meyer D.A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429–435

270. Zalla T., Joyce C., Szöke A., Schürhoff F., Pillon B. i wsp. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psych Res* 2004;121:207-217
271. Zhang B., Ye S., Herrmann S.M., Eriksson P., de Maat M. i wsp. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:1788-94.
272. Zhang J.W., Deb S., Gottschall P.E. Regional and differential expression of gelatinases in rat brain after systemic kainic acid or bicuculline administration. *Eur J Neurosci*. 1998;10:3358-68.
273. Zhou D., Kusnecov A.W., Shurin M.R., de Paoli M., Rabin B.S. Exposure to physical and psychological stressor elevates plasma Interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol*. 1993;133:2523-2530
274. Zubin J., Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-126

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1 Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale)

Skala PANSS (skrótowa)		Imię i nazwisko: Data urodzenia:	Dzień O Data:	Kontrola Data:
P1	Urojenia			
P2	Formalne zaburzenia myślenia			
P3	Zachowanie świadczące o omamach			
P4	Pobudzenie			
P5	Postawa wielkościowa			
P6	Podjęzliwość/Prześladowanie			
P7	Wrogość			
N1	Błady afekt			
N2	Wycofanie społeczne			
N3	Słabe porozumienie			
N4	Bierność/apatia/wycofanie społeczne			
N5	Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego			
N6	Brak spontaniczności i płynności rozmowy			
N7	Myślenie stereotypowe			
G1	Troska o zdrowie fizyczne			
G2	Lęk			
G3	Poczucie winy			
G4	Napięcie			
G5	Manieryzmy i przyjmowanie dziwacznych pozycji			
G6	Depresja			
G7	Zahamowanie ruchowe			
G8	Brak współpracy			
G9	Niezwykłe treści myślenia			
G10	Dezorientacja			
G11	Zaburzenia uwagi			
G12	Brak krytycyzmu i wglądu			
G13	Zaburzenia w sferze woli			
G14	Działania impulsywne			
G15	Zaabsorbowanie myślami			
G16	Czynne unikanie kontaktów społecznych			
	PANSS ogółem	Ocena objawów w skali PANSS (punktacja): 1 – nieobecne 2 – minimalne 3 – łagodne 4 – umiarkowane 5 – umiarkowanie ciężkie 6 – ciężkie 7 - krańcowe		
	PANSS P			
	PANSS N			
	PANSS G			

13.2. Skala manii Younga (YMRS, Young Mania Rating Scale)

1. Podwyższony nastrój

0	nie występuje
1	nastrój lekko lub prawdopodobnie podwyższony w trakcie badania
2	wyraźne subiektywnie odczuwane podwyższenie nastroju, optymizm, wiara w siebie; radość; stosownie do okoliczności
3	podwyższenie nastroju nieadekwatne do okoliczności, nadmierne poczucie humoru
4	stan euforii; niestosowny śmiech, śpiewanie

2. Wzmózona aktywność ruchowa/energia

0	nie występuje
1	subiektywnie odczuwane wzmózone poczucie energii
2	ożywienie; wzmózona gestykulacja
3	przejawy nadmiernej energii; okresowa nadmierna aktywność, niepokój ruchowy (możliwy do opanowania przez chorego)
4	pobudzenie ruchowe; ciągła nadmierna aktywność (niemożliwa do opanowania przez chorego)

3. Popęd seksualny

0	prawidłowy
1	lekko lub prawdopodobnie wzmózony
2	wyraźne wzmózenie popędu seksualnego subiektywnie odczuwane w trakcie badania
3	spontanicznie ujawniane zainteresowanie sprawami seksu, obszerne wypowiedzi na tematy seksualne, chory sam zgłasza wzmózoną aktywność seksualną
4	jawne zachowanie seksualne (w stosunku do pacjentów, personelu lub osoby przeprowadzającej badanie)

4. Sen

0	chory nie podaje skrócenia snu
1	sen o godzinę krótszy niż normalnie
2	sen o więcej niż godzinę krótszy niż normalnie
3	chory zgłasza mniejszą potrzebę snu
4	chory zaprzecza, że odczuwa potrzebę snu

5. Drażliwość

0	nie występuje
1	
2	subiektywnie odczuwane wzmożone poczucie drażliwości
3	
4	okresowe przejawy rozdrażnienia w trakcie badania, epizody wybuchów gniewu lub rozdrażnienia na oddziale w ostatnim okresie
5	
6	częste przejawy rozdrażnienia w trakcie badania, chory przez cały czas zachowuje szorstkość i lakoniczność w stosunku do badającego
7	
8	chory nastawiony wrogo, odmawia współpracy, niemożliwe przeprowadzenie badania

6. Mowa (szybkość i fluencja)

0	prawidłowa
1	
2	subiektywne poczucie nadmiernej rozmowności
3	
4	chory okresowo mówi dużo lub szybko, czasami występuje gadatliwość
5	
6	przymus mówienia, mowa nadmiernie szybka, znacznie zwiększona fluencja, trudności w przerywaniu wypowiedzi
7	
8	ciągły potok mowy niemożliwy do przerywania

7. Formalne zaburzenia myślenia i wypowiedzi

0	nie występuje
1	zwiększona drobiazgowość, lekkie rozproszenie wątku, szybszy bieg myśli
2	rozproszenie toku myślenia, utrata wątku, częsta zmiana tematu, szybkie następowanie myśli jednej za drugą
3	gonitwa myśli, przeskakiwanie z tematu na temat, trudno podążyć za biegiem myśli, rymowanie, echolalia
4	inkoherencja (całkowity bezład) myśli, niemożliwe porozumienie z chorym

8. Zaburzenia treści myślenia

0	nie występują
1	
2	słabo uzasadnione (nieracjonalne) plany, nowe zainteresowania
3	
4	nadzwyczajne projekty lub przedsięwzięcia, nadmierna religijność
5	
6	idee wielkościowe lub paranoidalne, idee odniesienia (ksobne)
7	
8	urojenia, omamy

9. Zachowania destrukcyjne lub/i agresywne

0	nie występują, chory chętny do współpracy
1	
2	sarkastyczność, okresowa hałaśliwość, nieufność
3	
4	chory zgłasza liczne pretensje, wypowiada groźby pod adresem osób na oddziale
5	
6	chory grozi badającemu, krzyczy, prowadzenie badania jest utrudnione
7	
8	chory agresywny czynnie, niszczy przedmioty, przeprowadzenie badania jest niemożliwe

10. Wygląd niestaranny

0	ubiór stosowny i schludny
1	chory nieco zaniedbany
2	wygląd niestaranny, chory wyraźnie zaniedbany, strój przesadny do okoliczności
3	chory niechlujny, ubiór niekompletny, zbyt jaskrawy makijaż,
4	chory całkowicie zaniedbany, nosi niezwykle dekoracje i ozdoby, ubiór dziwaczny

11. Wgląd

0	w pełni zachowany, występuje świadomość choroby, chory przyznaje, że zachodzi konieczność leczenia
1	chory dopuszcza możliwość istnienia choroby
2	przyznaje, że występuje u niego zmiana zachowania, ale uważa, że nie jest ona spowodowana chorobą
3	chory dopuszcza możliwość zmiany zachowania, ale zaprzecza istnieniu choroby
4	chory zaprzecza, że wystąpiła u niego jakakolwiek zmiana zachowania

13.3. Skala depresji Hamiltona (HDRS, Hamilton Depression Rating Scale)

1. Nastroj depresyjny

0	nie stwierdza się
1	ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu
2	ujawnia depresje spontanicznie
3	stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)
4	depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

2. Poczucie winy

0	nie stwierdza się
1	poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie
2	rozważania o winie, błędach popełnionych w przeszłości
3	przekonania, że obecna choroba jest karą, urojenia winy
4	omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

3. Myśli i tendencje samobójcze

0	nie stwierdza się
1	poczucie, że nie warto żyć
2	pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną
3	myśli i tendencje samobójcze
4	próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

4. Zaburzenia zasypiania

0	nie stwierdza się
1	sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen powyżej 0,5 godz.)
2	częste, znaczne trudności z zasypianiem

5. Sen płytki, przerywany

0	nie stwierdza się
1	płytki, niespokojny sen
2	budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

6. Wczesne budzenie

0	nie stwierdza się
1	budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie
2	budzenie się zbyt wcześnie z niemożnością ponownego uśnięcia

7. Praca i zainteresowania

0	nie stwierdza się
1	poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej
2	utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby
3	zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby), w szpitalu: gdy pacjent podejmuje aktywność złożoną poniżej 3 godzin dziennie
4	niezdolność do pracy, przerwa w pracy, na oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności

8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)

0	nie stwierdza się
1	nieznaczne
2	wyraźne spowolnienie
3	na skutek zahamowania - trudności w przeprowadzeniu badania
4	osłupienie

9. Niepokój, podniecenie ruchowe

0	nie stwierdza się
1	zaznaczony niepokój manipulacyjny
2	wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami
3	stałe poruszanie się, niemożność spokojnego siedzenia
4	podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

10. Lęk - objawy psychiczne

0	nie stwierdza się
1	subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
2	martwienie się drobiazgami
3	cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach
4	lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

11. Lęk - objawy somatyczne (oceniać suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)

0	nie stwierdza się
1	łagodnie (nieznacznie) nasilone
2	umiarkowanie nasilone
3	znaczne (ciężkie) nasilenie
4	nasilenie bardzo duże, dominuje

12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia

0	nie stwierdza się
1	brak apetytu, ale pokarm spożywa bez pomoc personelu
2	jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania leków przeczyszczających)

13. Objawy somatyczne ogólne

0	nie stwierdza się
1	uczucie ciężaru w głowie, karku, barków, wzmożona męczliwość, utrata energii
2	znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania

0	nie stwierdza się
1	nasilenie łagodne
2	nasilenie znaczne
x	nie dotyczy

15. Hipochondria

0	nie stwierdza się
1	zaabsorbowanie problemem własnego ciała
2	nadmierna dbałość o zdrowie, lęk przed chorobą
3	narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia
4	urojenia hipochondryczne

16. Ubytek masy ciała

A. Ocena danych z wywiadu (przeszłości)

0	nie stwierdza się
1	prawdopodobnie wystąpiła utrata mas w związku z obecną chorobą
2	potwierdzona utrata masy ciała

B. Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

0	poniżej 0,5 kg
1	od 0,5 kg do 1 kg (na tydzień)
2	powyżej 1 kg (na tydzień)

17. Krytycyzm (wgląd)

0	nie stwierdza się
1	poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)
2	krytycyzm częściowy - poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.
3	brak krytycyzmu

13.4 Formularz zgody na udział w badaniu

Informacja o badaniu

„Stężenie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) w schizofrenii i chorobach afektywnych, a stan kliniczny i neuropsychologiczny”

Prosimy Panią/Pana o udział w badaniu, które ma na celu ocenę stężenia enzymu metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9). Substancja ta odgrywa istotną rolę w wielu chorobach, a uzyskane wyniki mogą się przyczynić do lepszego rozumienia przyczyn chorób psychicznych.

Po wyrażeniu zgody na badanie zostanie Pani/Pan poproszona/y o poddanie się badaniu psychiatrycznemu, oraz rozwiązanie testu neuropsychologicznego oraz oddanie kilku mililitrów krwi do badania.

Zgoda na udział w badaniu

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz uzyskaniu niezbędnych wyjaśnień od osoby prowadzącej badanie, wyrażam zgodę na udział w badaniu.

Imię i nazwisko:

Podpis:

Data:

Podpis przyjmującego zgodę:

Data:

13.5 Kwestionariusz demograficzny

Numer badanego:

Kwestionariusz demograficzny

Inicjały:

Wiek:

Płeć:

Wykształcenie:

Lata nauki:

Od kiedy leczy się psychiatrycznie:

Leki pobierane obecnie:

Choroby somatyczne:

Choroby występujące w rodzinie:

Serca i naczyniowe:

Reumatoidalne i autoimmunologiczne:

Neurologiczne:

Inne: