

Zaburzenia psychiatryczne, obejmujące również schizofrenię, występują u ok. 3% populacji ogólnej i stanowią jedną z najważniejszych przyczyn niesprawności na całym świecie. Interesujący wydaje się fakt, iż zaburzenia psychiatryczne związane są z szeregiem zmian biologicznych, obserwowanych również poza ośrodkowym układem nerwowym, które wpływają na manifestację objawową psychozy. Przykładowo, wykazano, że subkliniczny stan zapalny, manifestujący się podwyższonym poziomem różnych markerów prozapalnych (cytokin, białek ostrej fazy czy specyficznych oraz niespecyficznych przeciwciał), który pozostaje wciąż w normie wartości referencyjnych, występuje u pacjentów z rozpoznaniem psychozy na różnych etapach choroby. Podobnie, u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, uwzględniając również osoby nigdy nie leczone farmakologicznie, często stwierdza się łagodne nieprawidłowości metaboliczne w odniesieniu do podwyższonego poziomu homocysteiny, glukozy, insuliny oraz nieprawidłowy lipidogram. Ostatnio, stwierdzono, iż subkliniczny stan zapalny oraz nieprawidłowości metaboliczne mogą być bardziej nasilone u pacjentów z diagnozą schizofrenii deficytowej, którą rozpoznaje się w przypadku przetrwałych objawów negatywnych, takich jak spłycenie ekspresji emocjonalnej, apatia, czy wycofanie społeczne. Dokładne mechanizmy leżące u podstaw tych obserwacji pozostają nieznane. W wielu badaniach wykazano, że historia wydarzeń traumatycznych w dzieciństwie, obejmująca przemoc fizyczną, emocjonalną, czy seksualną jest silnie związana z opisywanymi w zaburzeniach psychiatrycznych nieprawidłowościami metabolicznymi i subklinicznym stanem zapalnym. Nowe dowody naukowe wskazują również na istnienie odmiennej mikroflory jelitowej u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychiatrycznych w porównaniu do osób zdrowych. Zmiany mikroflory jelitowej mogą zaburzać przepuszczalność bariery jelitowej, wpływając w ten sposób na odpowiedź immunologiczną i metabolizm. Ponadto, istnieje wiele mechanizmów poprzez które mikroflora jelitowa może wpływać na funkcjonowanie mózgu. Naukowcy zaproponowali również termin osi jelitowo-mózgowa celem opisu tych mechanizmów. Jednakże, badania nad mikroflorą jelitową oraz przepuszczalnością bariery jelitowej w psychozach charakteryzuje wiele ograniczeń metodologicznych. Nie badano również ich związku z szeregiem czynników środowiskowych, takich jak traumatyczne doświadczenia życiowe, siedzący tryb życia czy nawyki żywieniowe. Dodatkowo, nie weryfikowano również związku schizofrenii deficytowej z nieprawidłowościami mikroflory jelitowej oraz przepuszczalnością bariery jelitowej. W związku z tym, projekt ma na celu: 1) zbadanie zróżnicowania mikroflory jelitowej u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy (ang. *first-episode psychosis*, FEP) i stabilnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu do osób zdrowych; 2) zbadanie zjawiska przepuszczalności bariery jelitowej u pacjentów z FEP i stabilnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu do osób zdrowych; 3) określenie związków pomiędzy zróżnicowaniem mikroflory jelitowej, przepuszczalnością bariery jelitowej a subklinicznym stanem zapalnym i dysregulacją metaboliczną u pacjentów z FEP oraz stabilnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii; 4) weryfikacja związku pomiędzy zróżnicowaniem mikroflory jelitowej, przepuszczalnością bariery jelitowej a objawami psychozy; 5) zbadanie zależności pomiędzy stresem na różnych etapach życia a zróżnicowaniem mikroflory jelitowej przepuszczalnością jelita grubego; 6) weryfikacja hipotezy dotyczącej bardziej nasilonych zmian w obrębie mikroflory jelitowej i przepuszczalności bariery jelitowej u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii deficytowej oraz 7) zbadanie dynamiki zmian mikroflory jelitowej oraz przepuszczalności bariery jelitowej w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego.

W projekcie zostanie zrekrutowanych 120 stabilnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, 40 pacjentów z FEP oraz 160 osób zdrowych z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń psychiatrycznych i afektywnych, dobranych pod względem wieku, płci oraz wykształcenia rodziców jako miary statusu socjodemograficznego. Ocena kliniczna oraz pobranie materiału biologicznego (próbki kału oraz surowicy krwi obwodowej) zostaną przeprowadzone na początku badania oraz po 24 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego (ponowna ocena u pacjentów z FEP). Próbkę kału zostaną pobrane celem zbadania mikroflory jelitowej oraz markerów przepuszczalności i zapalenia ściany jelita (zonulina i kalprotektyna). W próbkach surowicy zostanie określone stężenie glukozy, insuliny, lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości (LDL i HDL), cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz markerów stanu zapalnego, takich jak interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy guza- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) na czczo. Ocena kliniczna obejmie badanie psychiatryczne (nasilenie objawów psychozy), badanie psychologiczne (ocena uwagi, pamięci, funkcji językowych oraz umiejętności wzrokowo-przestrzennych/konstrukcyjnych), wypełniane przez badanego kwestionariusze, dotyczące stresujących i traumatycznych wydarzeń życiowych oraz strategii radzenia sobie ze stresem. Zwalidowane kwestionariusze zostaną również zastosowane celem oceny aktywności fizycznej i nawyków żywieniowych. Stabilni pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii zostaną poddani ocenie klinicznej pod kątem spełnienia kryteriów rozpoznania schizofrenii deficytowej.

Wyniki realizacji projektu dostarczą wglądu w mechanizmy subklinicznego stanu zapalnego i nieprawidłowości metaboliczne u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii. Ponadto, projekt może się przyczynić do rozwoju nowych strategii leczenia, łagodzących powikłania metaboliczne leczenia przeciwpsychotycznego oraz poprawiających wyniki standardowej terapii farmakologicznej.