

lek med. Artur Fabijan

**„Powiązanie obrazu klinicznego z wybranymi parametrami molekularnymi
u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią”**

**„Linking clinical image with selected molecular parameters in patients
diagnosed with schizophrenia”**

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

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Lucyna Woźniak**

Katedra Biologii Medycznej, Zakład Biologii Strukturalnej, Oddział Nauk Biomedycznych
Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Michał Chojnacki**

Acteryon Sp. z o.o., Al. Zwycięstwa 96/98, 81-451 Gdynia

Akceptuję:
Lucyna
Alicja
Woźniak
Elektronicznie
podpisany przez
Lucyna Alicja
Woźniak
Data: 2023.07.03
09:24:20 +02:00
(data i podpis promotora)

20.07.2023 *Michał Chojnacki*
.....
(data i podpis promotora pomocniczego)

 UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Łódź, 2023



Projekt współfinansowany z Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego
Priorytet III. Szkolnictwo wyższe dla gospodarki i rozwoju. Działanie 3.2. Studia doktoranckie

Projekt „Interdyscyplinarne studia doktoranckie w zakresie biopsychospołecznego modelu funkcjonowania człowieka w środowisku”

Wartość dofinansowania ze środków UE wynosi 915 422,95 zł

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

WYDZIAŁ LEKARSKI

ARTUR FABIJAN

„Powiązanie obrazu klinicznego z wybranymi parametrami molekularnymi u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią”

„ Linking clinical image with selected molecular parameters in patients diagnosed with schizophrenia”

ROZPRAWA DOKTORSKA

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Napisana pod kierunkiem naukowym:

Promotor rozprawy doktorskiej: prof. dr hab. n. med. Lucyna Woźniak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Chojnacki

ŁÓDŹ 2023

*Składam serdeczne podziękowania Mojemu Promotorowi,
Pani Profesor Lucynie Woźniak za okazaną mi życzliwość i wyrozumiałość,
za poświęcony czas, jak również wszelkie wskazówki
i nieocenioną pomoc podczas redagowania tej pracy.*

*Dziękuję Promotorowi pomocniczemu Dr Michałowi Chojnackiemu
za wyrozumiałość i wsparcie merytoryczne
oraz pomoc w realizacji oznaczeń molekularnych.*

*Ogromne podziękowania dla personelu medycznego
Oddziału Ogólnopsychiatrycznego szpitala im. Babińskiego w Łodzi
za pomoc w realizacji badania,
zwłaszcza Dr Michałowi Piątkowi oraz Dr Waldemarowi Kryszkowskiemu.*

WYKAZ SKRÓTÓW

AD – (Alzheimer's disease) choroba Alzheimera

ALT – (alanine aminotransferase) aminotransferaza alaninowa

AST – (aspartate transaminase) aminotransferaza asparaginowa

BME - β -merkaptoetanol

BMI – (Body Mass Index) wskaźnik masy ciała

BUN – (blood urea nitrogen) azot mocznika

DBP – (diastolic blood pressure) rozkurczowe ciśnienie tętnicze

DSM-5 – (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V) najnowsza klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

HCT – (hematocrit) hematokryt

HGB – (hemoglobin) hemoglobina

HR – (heart rate) częstość akcji serca /min

ICF – (International Classification of Functioning, Disability and Health) Międzynarodowa klasyfikacja funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia

ICD-10 – (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10

ICD-11 – (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 11

IMR – (illness management and recovery) programy zarządzania chorobą i powrotem do zdrowia

LB – (lysogeny broth) pożywka LB

MCH – (mean corpuscular hemoglobin) średnia waga hemoglobiny w krwince

MCHC – (mean corpuscular hemoglobin concentration) średnie stężenie hemoglobiny w krwince

MCV – (mean corpuscular volume) średnia objętość krwinki czerwonej

MPV – (mean platelet volume) średnia objętość płytek krwi

OD - (optical density) gęstość optyczna

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

PCT – (plateletcrit) hematokryt płytkowy

PD – (Parkinson's disease) Choroba Parkinsona

PDW – (platelet distribution width) wskaźnik anizocytozy płytek krwi

PLD – (protein loading dye) barwnik obciążający białko

PLT – (platelets) płytki krwi

RDW – (red cell distribution width) zawartość czerwonych krwinek we krwi

SBP – (systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe tętnicze krwi

SPA – substancje psychoaktywne

UBB⁺¹ – (Ubiquitin-B+1) zmutowane białko ubikwityny

UPS – (ubiquitin-proteasome system) system ubikwityna proteasom

USG – (urine specific gravity) ciężar właściwy moczu

WB – Western Blot

WHO – (World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

SPIS TREŚCI

1	WSTĘP	7
1.1	Krótką charakterystyka schizofrenii.....	8
1.2	Epidemiologia	10
1.3	Neurobiologiczne ujęcie schizofrenii.....	14
1.4	Ogólna charakterystyka Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF).....	15
1.5	Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF) w schizofrenii	17
1.6	Szlak ubikwityna-proteasom (UPS) – ogólna charakterystyka	19
1.7	Badania szlaku ubikwityna-proteasom (UPS) w schizofrenii.....	21
1.8	Ogólna charakterystyka zmutowanego białka ubikwityny (UBB ⁺¹).....	24
2	ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	27
3	MATERIAŁ I METODY.....	28
3.1	Projekt badania.....	28
3.2	Uczestnicy badania i kryteria klasyfikacji.....	28
3.3	Narzędzia i metody	29
3.4	Urządzenia i drobny sprzęt laboratoryjny.....	29
3.5	Odczynniki zastosowane w badaniu.....	30
3.6	Bufory oraz media	31
3.7	Szczepki bakterii	31
3.8	Plazmidy.....	31
3.9	Przygotowanie Próbek.....	32
3.10	Ekspresja Białek.....	33
3.11	Chromatografia Powinowactwa.....	34
3.12	Synteza dimerów UBB+1 ⁴⁸ -Ub	34
3.13	Analiza danych kwestionariusza ICF.....	35
4	WYNIKI	36
4.1	Wyniki socjodemograficzne, kliniczne oraz ogólna charakterystyka ICF.....	36
4.2	Analizy Western Blot (WB)	50
5	DYSKUSJA	53
6	WNIOSKI	63
7	STRESZCZENIE (ABSTRACT)	65
8	PIŚMIENNICTWO.....	67

9	ZAŁĄCZNIKI (ANEKS)	78
9.1	Zgoda Komisji Bioetycznej	78
9.2	Wzory zgód uczestnika projektu.....	82
9.3	Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania Niepełnosprawności i Zdrowia - zestaw rozszerzony ICF dla schizofrenii	88
9.4	Tabela opisu klinicznego pacjenta.....	112
9.5	Wykaz rycin oraz tabel.....	119
9.6	Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej.....	122

1 WSTĘP

Schizofrenia to wieloaspektowe, złożone zaburzenie psychiczne, które dotyka miliony osób na całym świecie. Mimo znacznych postępów w badaniach, dokładne mechanizmy molekularne i genetyczne tej choroby wciąż są nieznane.

Wraz z rozwojem badań nad profilem funkcjonalnym pacjentów w przebiegu wielu jednostek chorobowych ocena funkcjonalności pacjentów chorujących na schizofrenię z perspektywy biopsychospołecznej jest niezbędna. W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na rolę ubikwityny, kluczowego białka zaangażowanego w procesy degradacji białek, w patogenezie schizofrenii. Poniższa praca koncentruje się na wielu wymiarach tej choroby jak zbadanie relacji między profilem klinicznym a zmutowanym białkiem ubikwityny, jak również w ocenie profilu funkcjonalnego pacjentów chorujących na schizofrenię paranoidalną. Założeniem tej pracy jest nie tylko poszerzenie wiedzy z tego zakresu, ale próba wypełnienia luki na temat profilu funkcjonalnego i hipotetycznej roli ubikwityny w schizofrenii.

1.1 Krótka charakterystyka schizofrenii

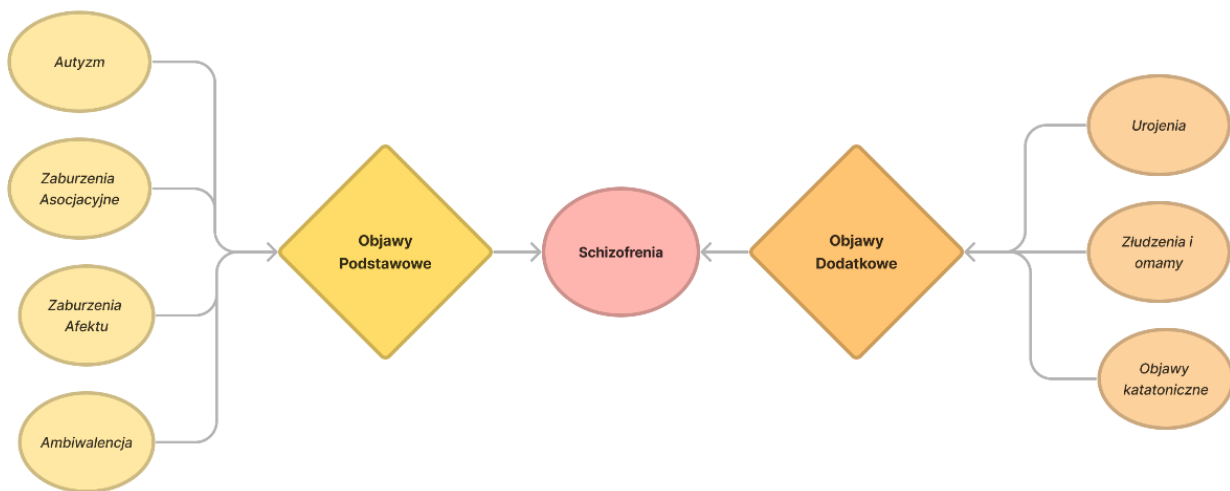
Współcześnie schizofrenia inaczej nazywana psychozą schizofreniczną definiowana jest przez środowisko psychiatryczne jako zaburzenie psychiczne przypisane do grupy psychoz endogennych.

Dynamizacja wiedzy medycznej przyczyniła się do lepszego poznania jak i zrozumienia szeregu zjawisk występujących w organizmie człowieka. Pozwoliło to na zgłębienie nie tylko wiedzy anatomicznej czy fizjologicznej ale znacząco przyczyniło się do eskalacji wiedzy z obszaru szerokiej dyscypliny jaką jest biologia molekularna.

Dyscypliny medyczne w sposób znaczący ukształtowały się na przełomie ostatnich dwóch wieków przyczyniając się do rozwoju klasyfikacji chorób. Nozologia schizofrenii sięga początków XIX wieku, kiedy Emil Kraepelin oraz Eugen Bleuler sporządzają pierwszą charakterystykę zaburzenia (Jablensky, 2010). Warto nadmienić, że przed okresem kategoryzacji psychozy schizofrenicznej, obrazowano tę chorobę w sposób mistyczny czy duchowy.

Pierwotne koncepcje charakteryzujące zaburzenia psychiczne były chaotyczne i mało precyzyjne. Różnorodne przekazy jak i opisy kliniczne ujmowano pod różnymi nazwami, znacząco utrudniając precyzyjną charakterystykę. Kraepelin ograniczył obszar niejednorodnych opinii, w konsekwencji doprowadzając do wytworzenia się terminu „*dementia praecox*”, czyli „przedwczesne otępienie” (Jablensky, 2010).

Określenie „*Schizofrenia*” po raz pierwszy pojawiło się w 1908 roku w publikacji Eugen’a Bleulera. Opis tej jednostki chorobowej w zbliżony sposób pokrywał się z charakterystyką zaproponowaną przez Kraepelina, jednocześnie systematyzując postępowanie terapeutyczne i diagnostyczne oraz zarysowując patogenezę schizofrenii (Heckers, 2011) (Ryc.1).



Ryc.1 Objawy podstawowe oraz dodatkowe wg Eugena Bleulera

Prace Eugena Bleulera oraz Emila Kraepelina były drogowskazem dla klasyfikacji chorobowej w psychiatrii (Jablensky, 2010). Do chwili obecnej badania naukowe skupiają się na ujednoczeniu obszarów schizofrenii, przykładając większą uwagę do wyjaśniania patogenezę i określania ram psychozy schizofrenicznej (Andreasen, 2000).

Późniejszy rozwój wiedzy na temat schizofrenii

Pierwotne próby kategoryzacji wiązały się z wyróżnieniem odmiennych typów schizofrenii jak paranoidalna, katatoniczna czy hebefreniczna (Peralta i Cuesta, 2001). Klasyfikacja ta obowiązuje do chwili obecnej w praktyce klinicznej, aczkolwiek obraz współczesnej schizofrenii wraz z ustanowieniem klasyfikacji ICD-11 znacząco zmienił rozumienie choroby w wymiarze medycznym (World Health Organization, 2018).

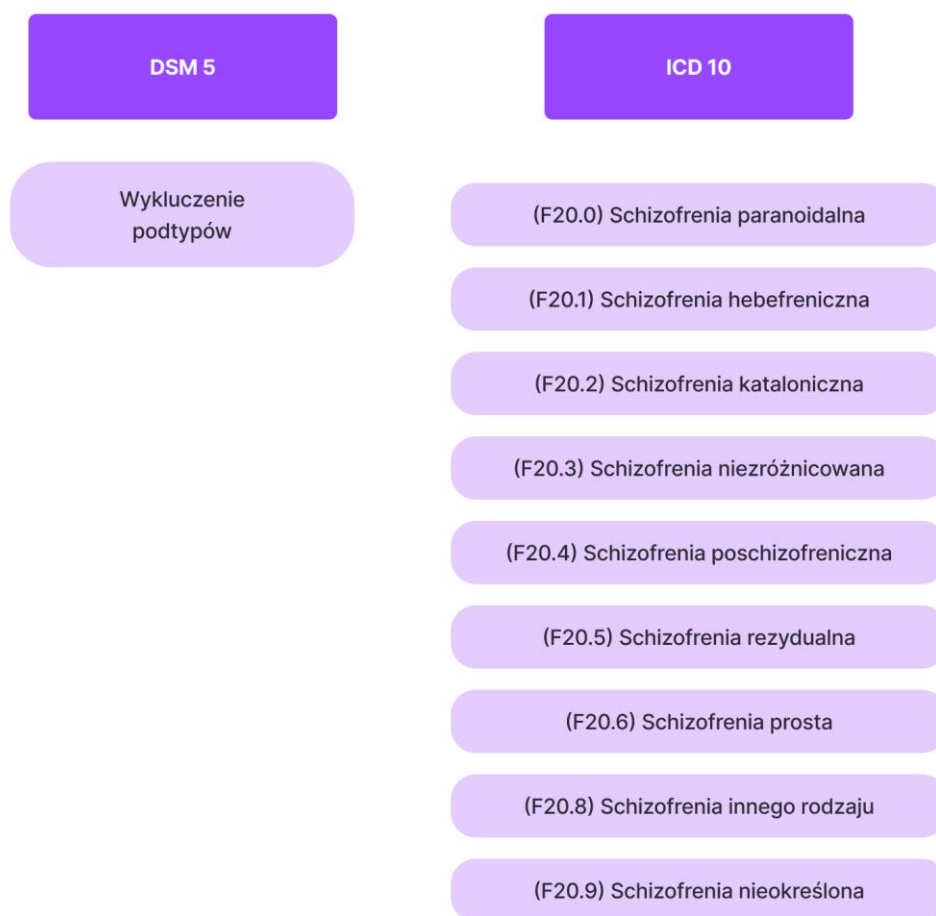
Badania przyczyn schizofrenii, rozpoczynając od XX wieku do chwili obecnej, zawężyły się jedynie do podstawowego czynnika etiologicznego posiadającego wyraźny charakter plejotropowy. W okresie kształtowania się opisu schizofrenii twierdzono, że neurologiczne podłoże psychozy schizofrenicznej ma specyfikę procesu chorobowego, którego wypadkową jest niesprawność psychiczna. Etiologia somatyczna nie została w pełni udokumentowana a kształt defektu psychicznego niejasno zarysowany (Walker i wsp., 2004). Niestety, obecnie odnotowuje się niekorzystne zjawisko transgresji pojęć z obszaru psychiatrii do dyskusji publicznej, w efekcie doprowadzając do nadużywania pojęć w sposób nieuprawniony naukowo, tym samym przyczyniając się do eskalacji stygmatyzacji chorych oraz specjalistów z obszaru zdrowia psychicznego (Thornicroft, 2007).

1.2 Epidemiologia

Analizy epidemiologiczne skupiają się przede wszystkim na uporządkowaniu wiedzy dotyczącej zapadalności i rozpowszechnianiu schizofrenii (McGrath i wsp., 2008). Ponadto badania te analizują ryzyko zachorowania jak i oceniają modyfikację czynników zachorowania (van Os i Kapur, 2009).

Badania epidemiologiczne komplikuje brak spójnych narzędzi badawczych mających służyć ankieterom do diagnozy schizofrenii (Menezes i wsp., 2006).

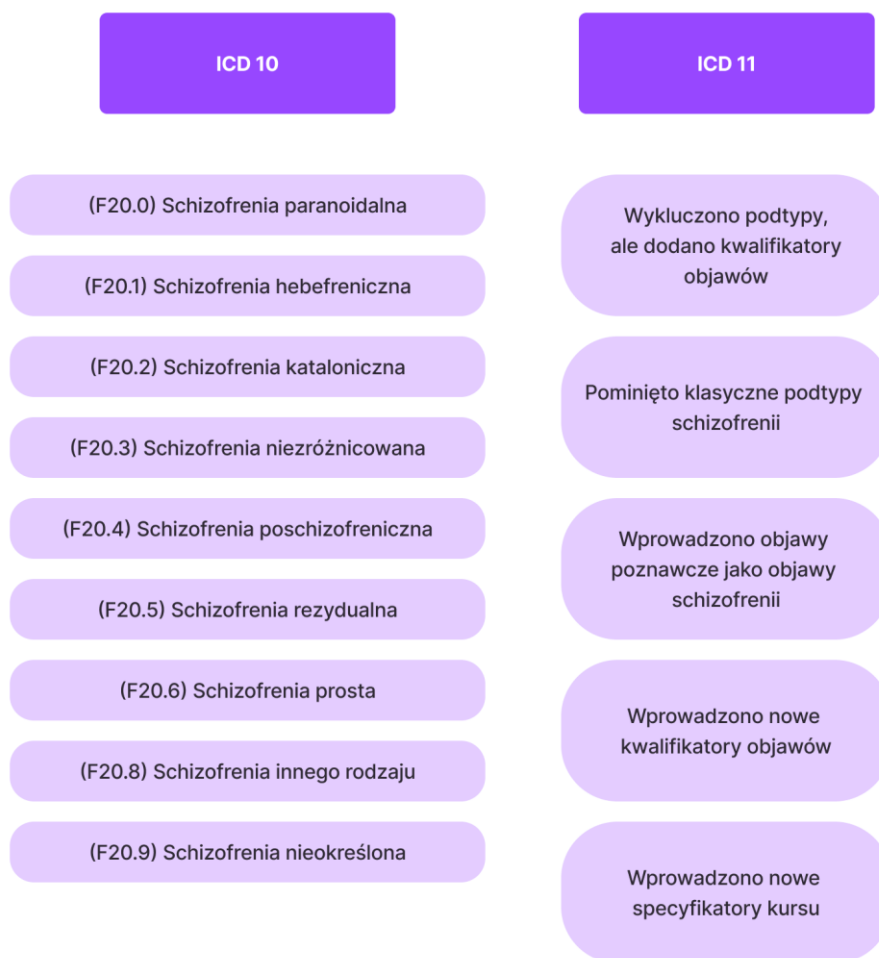
Wyjaśnianie pierwotnych objawów psychozy schizofrenicznej nie należy do zadań łatwych. Brak przejrzystości granic oraz złożoność kryteriów, które identyfikują schizofrenię zakłócają precyzyjne jej zdefiniowanie (Andreasen, 1995). Obecnie obowiązujące w Polsce klasyfikacje ICD-10 oraz DSM-V pokazują w codziennej praktyce klinicznej znaczącą zbieżność (First, 2005) (Ryc. 2).



Ryc.2 Różnice pomiędzy klasyfikacją DSM5 a ICD 10

Istotne różnice wiążą się z tym, że w klasyfikacji DSM V, oprócz zrezygnowania z podtypów schizofrenii, objawy konieczne do rozpoznania schizofrenii to omamy, urojenia, dezorganizacja mowy oraz zachowania jak i ogólne pogorszenie funkcjonowania wraz z występowaniem objawów negatywnych.

Warto również wymienić klasyfikację ICD-11, której obecnie nie stosuje się w Polsce. Poniżej przedstawiono zestawienie obrazujące podstawowe różnice pomiędzy wersją ICD-10 a ICD-11 z zakresu schizofrenii (World Health Organization, 2018) (Ryc. 3).



Ryc. 3 Różnice pomiędzy klasyfikacją ICD 10, a klasyfikacją ICD 11

Rozpowszechnienie

Rozpowszechnianie schizofrenii jest zbliżone we wszystkich regionach świata i wynosi około 1% (Simeone i wsp., 2015).

Rozpowszechnienie psychozy schizofrenicznej prawdopodobnie może być zdecydowanie większe niż opisują to dane statystyczne, bowiem w przybliżeniu 17% populacji nie korzysta ze świadczeń lekarskich wymykając się tym samym monitoringowi epidemiologicznemu (Mental Health Atlas, WHO, 2017).

Zachorowalność

Epidemiolodzy szczególnie koncentrują się na zapadalności schizofrenii. Rejestracja pierwszego epizodu psychozy schizofrenicznej jest krytyczna w pojmowaniu natury choroby (Marshall i wsp., 2005). Zaniepokojenie wywołuje fakt, że od rozwoju objawów prodromalnych do styczności z ochroną zdrowia mija około rok (Perkins i wsp., 2005). Według Sahy, wskaźnik rocznej zapadalności na schizofrenię wynosi około 0,2/1000 przyjmując, że co roku na psychozę schizofreniczną choruje w przybliżeniu 1,5% populacji (Saha i wsp., 2005).

Umieralność

Schizofrenia jako choroba przewlekła, znacząco przyczynia się do skrócenia długości życia o średnio 20 lat (Hjorthøj i wsp., 2017). Wyjaśnienie tego zjawiska jest wyjątkowo złożone. Dane literaturowe pokazują, że około 10% chorujących na schizofrenię przed osiągnięciem wieku senioralnego popełnia samobójstwo (Hor i Taylor, 2010). Stosowanie leków neuroleptycznych zwiększa ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy czy choroby niedokrwiennej serca (De Hert i wsp., 2012). Około 80% chorujących na psychozę schizofreniczną pali tytoń, co w konsekwencji doprowadza do rozwoju chorób tytoniozależnych (De Leon i Diaz, 2005). Niehigieniczny tryb życia oraz ograniczony wysiłek fizyczny najprawdopodobniej dodatkowo przyczyniają się do skrócenia życia u chorych z rozpoznaną schizofrenią (Vancampfort i wsp., 2015).

Demograficzne czynniki ryzyka

Pomimo dostępności wielu analiz naukowych, nie zawsze możemy uzyskać czytelny obraz problemu etiologicznego. Dobrym się przykładem jest niejasna korelacja między częstością występowania psychozy schizofrenicznej a płcią. Badania przeprowadzone przez McGratha wskazują na 1,5 wyższą zapadalność mężczyzn niż kobiet (McGrath i wsp., 2008). Inne badania literaturowe zgodnie wskazują na zwiększoną częstość zachorowań w grupie męskiej, nawet 7,5 krotnie większą względem kobiet (O'Donoghue i wsp., 2016).

1.3 Neurobiologiczne ujęcie schizofrenii

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się znaczący postęp w badaniach neurobiologicznych schizofrenii. Jednak pomimo licznych metod diagnostycznych i badawczych, psychoza schizofreniczna stwarza nadal problemy w postępowaniu terapeutyczno-leczniczym (Lewis i Lieberman, 2000).

Obecnie schizofrenia opisywana jest jako choroba mająca swoje podłoże w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Andreasen, 2000). Hipoteza neurorozwojowa przyjmuje, iż zaburzenia rozwojowe centralnego układu nerwowego najprawdopodobniej przyczyniają się do niewłaściwego wykształcenia się nie tylko struktur OUN, ale również nieprawidłowych połączeń synaptycznych czy funkcjonowania układów neuroprzekąźnictwa (Weinberger, 1987).

Istotną grupę badań stanowią badania epigenetycznych czynników schizofrenii, których przykładem są badania obrazujące genetyczne uwarunkowania wyselekcjonowanych funkcji poznawczych u rodzin z wywiadem pozytywnym schizofrenii (Bigdeli i wsp., 2020). Wykazano korelacje zarówno statystyczne jak i kliniczne ujawnienia się nieprawidłowości kognitywnych pomiędzy osobami chorującymi na psychozę schizofreniczną, a krewnymi pierwszego stopnia (Gottesman i Gould, 2003). Współczesne badania umożliwiły powiązanie wybranych rejonów kognitywnych z funkcją kory przedczołowej jako potencjalnie możliwych markerów poznawczych mających predyspozycję do zachorowania (Van Loo i Martens, 2007).

Wcześniej uważano, że zaburzenia funkcji kognitywnych mają charakter stały, gdzie możliwość modyfikacji jako efekt leczenia jest mocno ograniczona (Weickert i wsp., 2000). Implementacja do praktyki klinicznej neuroleptyków nowej generacji doprowadziło do częściowego wycofania się z tego założenia (Leucht i wsp., 2009). Prawidłowe leczenie farmakologiczne i celowana terapia kognitywna są obecnie nadrzędnym zadaniem terapeutycznym, którego celem jest minimalizacja dysfunkcji poznawczych (Kwan i Rickwood, 2015).

Schizofrenia to ciężka i przewlekła choroba psychiczna, której patomechanizm do chwili obecnej nie został w pełni wyjaśniony (van Os i Kapur, 2009).

1.4 Ogólna charakterystyka Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF)

Wprowadzenie

Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF) to międzynarodowy system klasyfikacji opracowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2001 roku. ICF ma na celu harmonizację i standaryzację opisu zdrowia oraz niepełnosprawności jednostki na świecie, umożliwiając porównywanie danych między krajami i ułatwiając komunikację pomiędzy różnymi sektorami (WHO, 2001). ICF jest oparty na bio-psycho-społecznym modelu zdrowia, który łączy aspekty medyczne, psychologiczne i społeczne (Engel, 1977).

Struktura ICF

ICF składa się z dwóch części, a każda z nich zawiera po dwa składniki: funkcjonowanie i niepełnosprawność (funkcje i struktury ciała oraz aktywność i uczestniczenie) oraz czynniki kontekstowe (czynniki środowiskowe oraz czynniki osobowe). Wszystkie składowe wzajemnie się przenikają i wpływają na funkcjonowanie jednostki (WHO, 2001). ICF jest zorganizowany hierarchicznie, z kategoriami i podkategoriami, które pozwalają na szczegółowy opis profilu funkcjonalnego jednostki.

Zastosowanie ICF

ICF może być stosowany w wielu obszarach, takich jak opieka zdrowotna, edukacja, polityka społeczna, rehabilitacja, badania i statystyka (Stucki i wsp., 2007). W praktyce klinicznej, ICF może służyć jako narzędzie do oceny, planowania i monitorowania interwencji (Jelsma, 2009). W badaniach naukowych, ICF pozwala na standaryzację pomiarów i porównywanie wyników pomiędzy różnymi populacjami (Bickenbach i wsp., 2012).

ICF odgrywa kluczową rolę w rehabilitacji, stanowiąc ramy konceptualne do oceny, planowania i realizacji interwencji (Stucki, 2008). ICF ułatwia identyfikację celów rehabilitacji, uwzględniając potrzeby jednostki oraz dostępne zasoby (Cieza i wsp., 2005).

W praktyce, ICF może być stosowany do oceny postępów w rehabilitacji, zarówno na poziomie jednostki, jak i w skali społecznej.

Krytyczna ocena i wyzwania związane z wdrożeniem ICF do praktyki klinicznej

ICF wzbudza się z szereg zastrzeżeń, takich jak zbyt duża liczba kategorii, co może utrudniać jego praktyczne zastosowanie (Bickenbach i wsp., 2012). Ponadto krytycy wskazują na brak uwzględnienia aspektów kulturowych, które mogą wpływać na funkcjonowanie jednostki (Schuntermann, 2005). W odpowiedzi na te wyzwania, WHO opracowuje narzędzia i wytyczne mające na celu ułatwienie stosowania ICF w praktyce, wśród nich przewodniki dla różnych dziedzin i usług (WHO, 2007).

ICF ma duży potencjał rozwoju, zwłaszcza w kontekście badań naukowych i ewaluacji polityk publicznych (Bickenbach i wsp., 2012). Aby w pełni wykorzystać możliwości ICF, konieczne jest dalsza weryfikacja jego zastosowań oraz integracja z innymi systemami klasyfikacji, takimi jak Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) (Üstün i wsp., 2003). Ponadto, rozwój technologii, takich jak e-zdrowie i telemedycyna, może pomóc w upowszechnianiu ICF i ułatwieniu jego stosowania w praktyce (Bornbaum i wsp., 2015).

1.5 Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF) w schizofrenii

Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF) opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), jest używana do klasyfikacji zdrowia i zdolności funkcjonowania osób z różnymi zaburzeniami, w tym ze schizofrenią. Schizofrenia jest chorobą psychiczną, która wpływa na funkcjonowanie społeczne, zawodowe i emocjonalne osób dotkniętych tym zaburzeniem (Jablensky, 2000). Wprowadzenie ICF może przyczynić się do lepszego zrozumienia potrzeb pacjentów oraz dostosowania interwencji i usług opieki zdrowotnej do ich wymagań (Cieza i wsp., 2018).

Implementacja zasad ICF w kontekście schizofrenii

ICF uwzględnia wpływ objawów schizofrenii na różne aspekty życia, takie jak praca, edukacja, relacje społeczne i codzienne czynności (Roe i wsp., 2008). Na przykład, osoby ze schizofrenią często mają trudności z zatrudnieniem (Marwaha, 2007), co może być wynikiem objawów, takich jak zaburzenia myślenia, wahania nastroju, lęk czy problemy z komunikacją (Leucht i wsp., 2009).

Ważnym elementem ICF jest uwzględnienie wsparcia społecznego, które może wpływać na funkcjonowanie osób ze schizofrenią (Galderisi i wsp., 2018). Wsparcie rodzinne, terapie psychologiczne, takie jak terapia skoncentrowana na rodzinie (Pharoah i wsp., 2006), oraz terapia po traumie (Sin i Spain, 2017), są istotnymi składnikami kompleksowej opieki nad pacjentami ze schizofrenią.

Terapie psychologiczne, takie jak trening umiejętności społecznych (Bellack i wsp., 2004), są również ważne dla poprawy funkcjonowania osób ze schizofrenią. Terapie te uczą pacjentów umiejętności potrzebnych do lepszego radzenia sobie z objawami choroby oraz do porozumiewania się i nawiązywania relacji z innymi ludźmi.

Programy oparte na ICF, takie jak *Illness Management and Recovery* (IMR), uczą pacjentów zarządzania chorobą, korzystania z usług opieki zdrowotnej oraz radzenia sobie z trudnościami dnia codziennego (Geiger-Brown i wsp., 2015).

Właściwe wsparcie farmakologiczne jest również kluczowe dla poprawy funkcjonowania osób ze schizofrenią (Woodward i wsp., 2005). Leczenie farmakologiczne, zwłaszcza atypowe leki przeciwpsychotyczne, może pomóc w redukcji objawów i poprawie jakości życia pacjentów (Leucht i wsp., 2009).

Rola ICF w ocenie procesu rehabilitacji

ICF może być używany do oceny skuteczności rehabilitacji, uwzględniając zarówno funkcjonowanie pacjentów, jak i ich otoczenie (Bölte i wsp., 2014). Obejmuje to aspekty takie jak wykorzystanie terapii behawioralno-poznawczej w leczeniu bezsenności (Geiger-Brown i wsp., 2015), rozwijanie strategii radzenia sobie z objawami schizofrenii w codziennym życiu, a także ocenę wpływu terapii zajęciowej na funkcjonowanie osób z zaburzeniem (Vancampfort i wsp., 2015).

Praktyczny podręcznik WHO dotyczący implementacji ICF dostarcza informacji na temat tego, jak ICF może być używana w praktyce klinicznej oraz badaniach naukowych dotyczących schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych.

W oparciu o ICF, podejście skoncentrowane na wspólnocie, takie jak modyfikowana terapia wspólnotowa (Crespo-Facorro i wsp., 2017), może być skuteczne w poprawie funkcjonowania osób ze schizofrenią. Terapia ta zakłada intensywne wsparcie środowiskowe, indywidualizację opieki, wsparcie rodzinne i koordynację między różnymi usługami opieki zdrowotnej.

Rola otoczenia w funkcjonowaniu osób ze schizofrenią

Badania oparte na ICF pokazują, że otoczenie wpływa na funkcjonowanie osób ze schizofrenią (Nayok i wsp., 2021). Czynniki takie jak dostępność usług opieki zdrowotnej, wsparcie społeczne, bariery fizyczne czy bariery w przestrzeni publicznej mogą wpływać na zdolność pacjentów do radzenia sobie z objawami schizofrenii i prowadzenia satysfakcjonującego życia.

1.6 Szlak ubikwityna-proteasom (UPS) – ogólna charakterystyka

Szlak ubikwityna-proteasom (UPS) odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy białkowej w komórkach eukariotycznych poprzez kontrolowanie degradacji białek (Glickman i Ciechanover, 2002). Białko ubikwityna, będące centralnym elementem tego szlaku, umożliwia rozpoznanie i kierowanie substratów do proteasomów, gdzie są one degradowane (Hershko, 2005).

Ubikwityna to niewielkie białko o masie cząsteczkowej około 8,5 kDa (Ciechanover, 2005). Składa się z 76 aminokwasów i jest wysoce konserwatywna w organizmach eukariotycznych (Hershko i Ciechanover, 1998). Jego struktura jest oparta na β -pętłę, która składa się z pięciu struktur β -harmonijek oraz jednej α -helisy (Vijay-Kumar i wsp, 1987).

Ubikwityna jest kowalencyjnie przyłączana do białek substratowych w procesie ubikwitynacji (Hershko i Ciechanover, 1998). Reakcja ta jest katalizowana przez enzymy: E1 - enzym aktywującego ubikwitynę, E2 - enzym wiążącego i E3 - ligazę ubikwitynową, które współpracują, aby umożliwić transfer ubikwityny do substratów (Pickart, 2001). Najpierw ubikwityna jest aktywowana przez enzym E1, który tworzy wiązanie tioestrowe z ubikwityną (Schulman i Wade Harper, 2009). Następnie, ubikwityna jest przekazana na enzym E2, gdzie tworzy wiązanie tioestrowe z cysteiną E2 (Ye i Rape, 2009). W ostatnim etapie, enzymy E3, które są ligazami ubikwitynowymi, katalizują transfer ubikwityny z E2 na łańcuch boczny lizyny w białku substratowym (Deshaies i Joazeiro, 2009).

Ubikwitynacja może prowadzić do różnych efektów w zależności od rodzaju łańcucha ubikwitynowego, który zostaje utworzony (Komander i Rape, 2012). Monoubikwitynacja, może wpłynąć na lokalizację komórkową, aktywność enzymatyczną lub interakcje białkowe (Hicke, 2001). Poliubikwitynacja, która polega na tworzeniu łańcuchów ubikwitynowych z substratem, może prowadzić do degradacji białek przez proteasom (Pickart, 2001). Siedmiokrotna powtarzalna jednostka ubikwityny (K48) jest najbardziej powszechnym sygnałem dla degradacji proteasomalnej (Chau i wsp., 1989).

Proteasom to kompleks enzymatyczny składający się z podjednostek proteolitycznych, odpowiedzialny za degradację białek ubikwitynowanych (Glickman i Ciechanover, 2002). Składa się z 20S cząsteczki rdzeniowej oraz 19S cząsteczki regulatorowej, które łączą się, tworząc 26S proteasom (Voges i wsp., 1999). Cząsteczka rdzeniowa 20S zawiera enzymy proteolityczne, które katalizują rozkład białek na peptydy, podczas gdy cząsteczka regulatorowa 19S rozpoznaje ubikwitynowane białka i ułatwia ich translokację do rdzenia proteasomu (Finley, 2009).

UPS jest niezbędny do utrzymania homeostazy białkowej w komórkach, co ma istotne konsekwencje dla różnorodnych procesów biologicznych, takich jak kontrola cyklu komórkowego, naprawa DNA, odpowiedź na stres, sygnalizacja komórkowa, czy kontrola transkrypcji (Hershko, 2005). Niewłaściwe funkcjonowanie UPS może prowadzić do rozwoju chorób, takich jak choroby neurodegeneracyjne, nowotwory czy choroby układu immunologicznego (Ciechanover, 2003).

Podsumowując, system ubikwityna-proteasom pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy białkowej w komórkach eukariotycznych poprzez kontrolowanie degradacji białek. Białko ubikwityna jest niezbędne do rozpoznawania i kierowania substratów do proteasomów, gdzie są one degradowane. Proces ubikwitynacji jest katalizowany przez enzymy E1, E2 i E3, które działają wspólnie, aby umożliwić transfer ubikwityny na substraty. UPS odgrywa kluczowe znaczenie w wielu procesach biologicznych i jest istotny dla prawidłowego funkcjonowania organizmów eukariotycznych.

1.7 Badania szlaku ubikwityna-proteasom (UPS) w schizofrenii

Wprowadzenie

Schizofrenia to chroniczna i ciężka choroba psychiczna, która dotyka około 1% populacji na świecie (James i wsp., 2018). Mimo, że przyczyny schizofrenii nie są jeszcze w pełni zrozumiane, coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę systemu ubikwityna-proteasom (UPS) w patogenezie tej choroby (Ciechanover, 2003).

Szlak Ubikwityna-Proteasom (UPS)

UPS to główny mechanizm odpowiedzialny za kontrolę jakości białek oraz ich degradację w komórkach eukariotycznych (Hershko i Ciechanover, 1998). Proces ten obejmuje trzy etapy: przyłączenie ubikwityny do białka, rozpoznanie poliubikwitynowanych białek przez proteasom 26S i degradację tych białek (Glickman i Ciechanover, 2002). Zaburzenia w UPS mogą prowadzić do kumulacji uszkodzonych białek, co z kolei może skutkować dysfunkcją komórkową i apoptozą (Ciechanover i Kwon, 2015).

Rola UPS w schizofrenii

Istnieje wiele dowodów na zaburzenia funkcjonowania UPS u pacjentów ze schizofrenią. Przede wszystkim, badania *post mortem* mózgów osób z schizofrenią wykazują zmiany w ekspresji i funkcji białek związanych z UPS (Vawter, 2000). Poza tym, badania genetyczne wykazują związki między polimorfizmami w genach kodujących białka UPS a ryzykiem rozwoju schizofrenii (Greenwood i wsp., 2007; Schulze i wsp., 2002). Wreszcie, istnieją dowody na związek między UPS a zaburzeniami funkcji synaptycznych i neuroplastyczności, które są kluczowe dla patogenezy schizofrenii (Fallon i wsp., 2002).

Mechanizmy UPS w schizofrenii

a. Stres oksydacyjny: Stres oksydacyjny jest uważany za jeden z kluczowych czynników patogenezy schizofrenii (Flatow i wsp., 2013). UPS jest szczególnie wrażliwy na stres oksydacyjny, który może prowadzić do zaburzenia funkcji proteasomu (Grune i wsp., 2011; Reinheckel i wsp., 2000). Z kolei, dysfunkcja UPS może nasilać stres oksydacyjny, zwrotnie wpływając na komórki nerwowe (Singh i wsp., 2010).

b. Akumulacja białek: Zaburzenia w degradacji białek mogą prowadzić do kumulacji uszkodzonych białek, takich jak α -synukleina, białko-t i huntingtyna (Htt), które wykryto w mózgach pacjentów ze schizofrenią (Alim i wsp., 2004; Friedhoff i wsp., 1998). Akumulacja tych białek może wpływać na funkcje komórkowe, prowadząc do neurodegeneracji i apoptozy (Ross, 2005).

c. Dysfunkcja mitochondriów: Mitochondria odgrywają kluczową rolę w produkcji energii oraz w regulacji stresu oksydacyjnego i apoptozy (Levone i wsp., 2015). Badania wykazują, że dysfunkcja UPS może prowadzić do uszkodzenia mitochondrialnego, co z kolei może wpływać na funkcje komórek nerwowych i patogenezę schizofrenii (Ben-Shachar i Karry, 2007).

d. Zaburzenia funkcji synaptycznej i neuroplastyczności: UPS jest również zaangażowany w regulację funkcji synaptycznych i neuroplastyczności poprzez kontrolowanie degradacji białek synaptycznych, takich jak PSD-95, GluN1 i GluN2B (Bingol i Schuman, 2005; Ehlers, 2003). Zaburzenia UPS mogą prowadzić do dysfunkcji synaptycznych i neuroplastyczności, które są kluczowe dla patogenezy schizofrenii (Mabb i Ehlers, 2010).

Potencjał terapeutyczny UPS

a. Modulacja UPS: Wiele badań sugeruje, że farmakologiczna modulacja szlaku UPS może mieć potencjał terapeutyczny w leczeniu schizofrenii (Dantuma i Bott, 2014). Na przykład, inhibitor proteasomu, bortezomib wykazuje działanie przeciwpsychotyczne w modelach zwierzęcych schizofrenii, podczas gdy leki zwiększające aktywność proteasomu, takie jak rolipram, mogą poprawiać funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią (Sanders i wsp., 2017).

b. Terapie antyoksydacyjne: Zważywszy na kluczową rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie schizofrenii i jego wpływ na UPS, związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak N-acetylocysteina, kwas α -liponowy czy witamina E, mogą mieć korzystne działanie w leczeniu schizofrenii poprzez ochronę UPS przed uszkodzeniem oksydacyjnym (Berk i wsp., 2008).

c. Terapie celowane na mitochondria: Jako że dysfunkcja mitochondriów jest związana z zaburzeniami UPS, terapie ukierunkowane na ochronę i poprawę funkcji mitochondriów, wykorzystujące koenzym Q10 lub kwas α -liponowy, a także terapie genowe, mogą mieć potencjał terapeutyczny w schizofrenii (Reddy i Reddy, 2011).

1.8 Ogólna charakterystyka zmutowanego białka ubikwityny (UBB⁺¹)

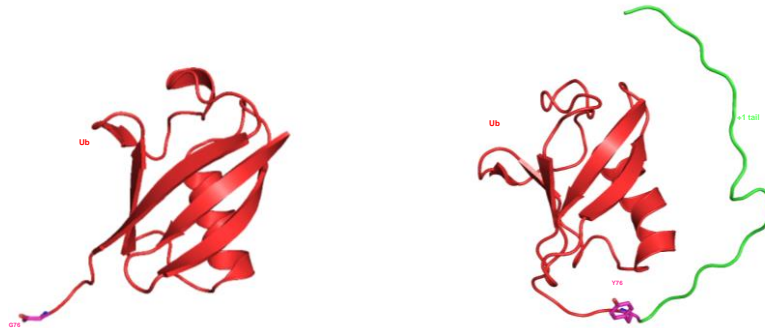
Wstęp

Ubikwityna (Ub) jest małym białkiem występującym we wszystkich eukariotycznych komórkach, odgrywającym kluczową rolę w procesie ubikwitynacji, który jest istotny dla utrzymania homeostazy białek i regulacji szlaków sygnalizacyjnych (Ciechanover, 2003). Zmutowane białko ubikwityny UBB⁺¹ jest wynikiem zmiany ramki odczytu +1 (frameshift) i ma znaczenie w kontekście neurodegeneracji (van Leeuwen, 1998). W ostatnich latach pojawiło się wiele badań dotyczących roli UBB⁺¹ w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (Wilkinson i wsp., 2005).

Struktura i funkcja UBB⁺¹

Zmutowane białko ubikwityny UBB⁺¹ powstaje w wyniku zmiany ramki odczytu podczas translacji (van Leeuwen, 1998). W porównaniu do natywnego białka ubikwityny, UBB⁺¹ posiada dodatkowe 20 aminokwasów w swoim łańcuchu polipeptydowym (Hoppe, 2003) (Ryc. 4).

	1	10	20	30	40
Ub_H_sapiens	MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQORLIFAGK				
UBB+1_H_sapiens	MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQORLIFAGK				
	50	60	70		
Ub_H_sapiens	QLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRC*				
UBB+1_H_sapiens	QLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRC*ADLREDPDRQDHPGSGAQ				



Ryc. 4 Struktura UB^{WT} i UBB^{+1} . Rycina przedstawia porównanie sekwencji aminokwasowej cząsteczek UB^{WT} oraz UBB^{+1} . Po lewej stronie widoczna struktura UB^{WT} oznaczona kolorem czerwonym. Po prawej stronie widoczna struktura UBB^{+1} z dodatkowym ogonem +1 (+19 dodatkowych aminokwasów – kolor zielony)

W badaniach *in vitro* wykazano, że UBB^{+1} jest wysoce odporny na degradację przez proteasom 26S (Lindsten i wsp., 2002).

Akumulacja UBB^{+1} może prowadzić do dysfunkcji proteasomu, co z kolei prowadzi do zaburzeń w homeostazie białek komórkowych (Dantuma, 2014). W konsekwencji, komórki gromadzą złoży białek, które mogą prowadzić do powstania inkluzji neuronalnych, takich jak te obserwowane w chorobie Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona (Ross i Poirier, 2004).

Rola UBB^{+1} w chorobach neurodegeneracyjnych

Akumulacja UBB^{+1} została powiązana z patogenezą chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (AD) (Wilkinson i wsp., 2005; Fisher, 2000). W modelach mysich AD, obserwuje się zwiększone poziomy UBB^{+1} w mózgu (Gong i wsp., 2006). Podobnie w badaniach *post mortem*, w tkance mózgowej pacjentów z AD, stwierdzono zwiększone ilości UBB^{+1} (Banasiak i wsp, 2021).

W chorobie Parkinsona (PD), związki między UBB^{+1} a zaburzeniami funkcji proteasomu również zostały zidentyfikowane, w szczególności związek między UBB^{+1} a α -synukleina, białkiem, które ulega agregacji w PD (Lee i Trojanowski, 2006).

Inne badania sugerują, że UBB^{+1} może odgrywać rolę podobną rolę w patogenezie choroby Huntingtona (HD) poprzez wpływ na funkcję proteasomu i agregację białek (Del Toro i wsp., 2006).

Potencjalne terapie celujące w UBB^{+1}

Ze względu na związek UBB^{+1} z neurodegeneracją, badania terapeutyczne skupiają się na identyfikacji możliwych strategii zmniejszenia jego ekspresji lub aktywności. Niektóre potencjalne podejścia obejmują:

a) Inhibitory proteasomu: Stosowanie inhibitorów proteasomu może zmniejszyć agregację UBB^{+1} i związane z nim zaburzenia (Bence, 2001). Przykładem takiego inhibitora jest bortezomib, który był stosowany w badaniach na modelach zwierzęcych z chorobą Parkinsona (Tramutola i wsp., 2016).

b) Molekuły stabilizujące proteasom: Związki stabilizujące strukturę i funkcję proteasomu mogą poprawić degradację UBB^{+1} i zmniejszyć jego toksyczność (Myeku i wsp., 2016). Badania na modelach myszy z chorobą Alzheimerera wykazały, że takie związki mogą prowadzić do poprawy funkcji poznawczych (Yadranji Aghdam i Mahmoudpour, 2016).

c) Terapia genowa: Terapia genowa może być wykorzystana do obniżenia ekspresji UBB^{+1} , poprzez wykorzystanie wektorów wirusowych dostarczających krótkie RNA interferujące (siRNA) nacelowane w mRNA UBB^{+1} (Evers i wsp., 2011). Wstępne badania na modelach zwierzęcych sugerują obiecujące wyniki w kontekście zmniejszenia toksyczności UBB^{+1} (Ramachandran i wsp., 2013).

2 ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Głównym założeniem projektu jest powiązanie obrazu klinicznego pacjentów z rozpoznaną schizofrenią z ich profilem funkcjonalnym w oparciu o klasyfikację ICF oraz próba detekcji zmutowanego białka ubikwityny u pacjentów ze schizofrenią.

Cele główne:

- Detekcja koniugatów UBB⁺¹ u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią.
- Opisanie profilu funkcjonalnego pacjenta ze schizofrenią z wykorzystaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF)

Cele szczegółowe:

- Analiza zależności między profilem klinicznym, a aktywnością koniugatów UBB⁺¹
- Analiza zależności poszczególnych kodów zestawu rozszerzonego ICF dla schizofrenii z wybranymi parametrami klinicznymi.

3 MATERIAŁ I METODY

3.1 Projekt badania

Rekrutacja pacjentów została przeprowadzona w Specjalistycznym Psychiatrycznym Zespole Opieki Zdrowotnej, Szpitala im. Babińskiego w Łodzi. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/208/17/KE). Wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu, i wyrazili zgodę na wykorzystanie materiału biologicznego do badań molekularnych. Po uzyskaniu zgody przeprowadzono badanie lekarskie, ankietowe oraz pobrano próbki krwi żyłnej, które zabezpieczono i przetransportowano do laboratorium. Eksperyment w żadnym stopniu nie wpłynął na postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

3.2 Uczestnicy badania i kryteria klasyfikacji

Do badania włączono wyłącznie pacjentów płci męskiej, z wcześniej rozpoznaną schizofrenią, w wieku powyżej 18 lat, którzy dobrowolnie zgodzili się na udział w badaniu ($n=32$). Grupę kontrolną stanowiła grupa mężczyzn bez rozpoznanej przewlekłej choroby powyżej 18 roku życia, którzy dobrowolnie zgodzili się na udział w badaniu ($n=8$). Kryteria wykluczenia: Pacjenci w wieku poniżej 18 lat, podstawowe rozpoznanie psychiatryczne inne niż schizofrenia, poważne patologie neurologiczne i medyczne, niestabilny obraz kliniczny pacjenta, ciężkie objawy choroby Parkinsona, znaczne uszkodzenie zmysłów, ostre zaburzenia poznawcze, brak podpisanej świadomej zgody na udział w badaniu lub brak zrozumienia informacji dotyczących celu i warunków udziału w badaniu.

3.3 Narzędzia i metody

Jedynie lekarze specjalizujący się w psychiatrii uzyskali dane kliniczne i socjodemograficzne poprzez wywiady medyczne. Przed zebraniem informacji o strukturze funkcjonowania i niesprawności za pomocą zestawu rozszerzonego - ICF Comprehensive Set dla schizofrenii, psychiatry zostali przeszkoleni w zakresie realizacji kwestionariusza. Ze względu na to, że obecnie nie ma zwalidowanego kwestionariusza ICF CS dla schizofrenii w języku polskim, badacze wykorzystali zestaw w języku angielskim.

3.4 Urządzenia i drobny sprzęt laboratoryjny

Tabela 1. Lista wykorzystanych urządzeń wraz z pełną nazwą oraz producentem

Rodzaj urządzenia	Pełna nazwa	Producent
System szybkiej chromatografii ciekowej	NGC	BIO-RAD
Inkubator	B-28	BINDER
Kolby szklane	Kolby Erlenmeyer 2L	CHEM-LAND
Kolumny chromatograficzne	HisTrap 5 ml HP Superdex 75 16/60	Cytiva Cytiva
Koncentratory wirówkowe	Vivaspin 20	Sartorius
Membrany dializacyjne	Snake Skin 3.5K	Thermo Scientific
Mikrofluidyzator	LM10	Microfluidics
Spektrofotometr UV	Nanodrop ND-1000	Thermo Scientific
System do obrazowania żeli SDS-PAGE oraz western blot	Chemi-Doc	Bio Rad
Zestaw do elektroforezy żelowej	Mini Protean	Bio Rad
Mikrowirówka (Vortex)	W32	Biosan
Wirówka stołowa	5702	Eppendorf

3.5 Odczynniki zastosowane w badaniu

Tabela 2. Spis odczynników zastosowanych w badaniu wraz producentem

Odczynnik	Producent
Agar	Alchem
Akrylamid/bis-Akrylamid 37.5:1	Pol-Aura
Ampicylina	SIGMA
ATP	Pol-Aura
Diwodorofosforan potasu	Pol-Aura
Etanol 98%	Chem Pur
Glicyna	Pol-Aura
Imidazol	MERCK
IPTG (izopropyl- β -D-1- tiogalaktopiranozyd)	SIGMA
Kanamycyna	SIGMA
Kwas chlorowodorowy 35-38%	J.T.Baker
Kwas octowy	Pol-Aura
Kwas trichloroctowy	Chem Pur
Marker PageRuler Prestained Protein Ladder	Thermo Scientific
Mini Plasmid Kit	QIAGEN
NaCl	Pol-Aura
Nadsiarczan amonu	Pol-Aura
Octan amonu	Pol-Aura
Odtłuszczone mleko w proszku	Odtłuszczone mleko w proszku
Pożywka LB	A&A Biotechnology
Przeciwciała I-rzędowe Ub+1 (40B3) (mysie)	Santa Cruz
Przeciwciała II rzędowe Peroxidase AffiniPure Goat IgG (H+L)	BIOKOM
SDS	Fisher Bioreagents
TCEP (tris(2- karboksyetylo)fosfina)	Pol-Aura
TEMED	SIGMA
Western blot transfer buffer	Pierce
Wodorotlenek sodu	Pol-Aura

3.6 Bufory oraz media

Bufor fosforanowy (PB) - 1.47 mM KH₂PO₄, 7.81 mM Na₂HPO₄, 2.68 mM KCl, pH 7.4

Bufor do transferu western blot - 19,2 mM TRIS-HCl, 288 mM glicyna, 20% metanol

Bufor wiążący do chromatografii powinowactwa - 20 mM bufor fosforanowy, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, pH 7.4

Bufor elucyjny - 20 mM bufor fosforanowy, 300 mM NaCl, 500 mM imidazol, pH 7.4

TBST - 20mM TRIS-HCl, 150mM NaCl, 0.1% Tween-20, pH 7.4

Roztwór blokujący do Western blot – 5% odtłuszczone mleko w roztworze TBST

P8-ATP bufor regeneracyjny

50 mM TRIS, pH 8.0

5 mM MgCl₂

10 mM fosforan kreatyny

0.6 U/mL nieorganiczny fosforan

0.6 U/mL fosfokinaza kreatynowa

5x bufor obciążający do elektroforezy białek - 1M TRIS pH 6.8, 10% β-merkaptoetanol (BME), 10% SDS, 5% glicerol 0.4mg/mL błękit bromofenolowy

3.7 Szczepy bakterii

TOP10

F- mcrA Δ(mrr-hsdRMS-mcrBC) φ80lacZΔM15 ΔlacX74 recA1 araD139 Δ(ara-leu)7697 galU galK rpsL (Str^R) endA1 nupG, IBA.

Rosetta II (DE3)

F- ompThsdS (RB- mB-) gal dcm λ(DE3 [lacI lacUV5-T7 gene 1 ind1 sam7 nin5]) pLysSRARE (CamR), Novagen

M15 [pREP4]

F-, Φ80ΔlacM15, thi, lac-, mtl-, recA+, KmR, QIAGEN

3.8 Plazmidy

Tabela 3. Spis plazmidów, wektory oraz antybiotyki zastosowane w badaniu

Wstawka	Wektor	Antybiotyk selekcyjny
Enzym E1	pET-14b	Kanamycyna
Enzym E2 25K	pGEX-2TK	Ampicylina
Ub ^{WT}	pET-3a	Ampicylina
Ub ^{K48R/K63R}	pET-3a	Ampicylina
UBB ⁺¹	pQE-30	Ampicylina

3.9 Przygotowanie Próbek

Próbki krwi żyłnej pobrane od pacjentów i umieszczone w probówkach zawierających K3-EDTA. Tak pobrane próbki (600uL) zhomogenizowano z wykorzystaniem homogenizatora TissueRuptor (QIAGEN) przy maksymalnej prędkości w czasie 30 sekund. Następnie próbki zwirowano z prędkością 18000g w temp. 4°C w czasie 30 min. Zebrano supernatant i zatężono próbki z dodatkiem kwasu trichlorooctowego (20%). Po dodaniu kwasu próbki inkubowano w temperaturze 4°C przez około 30 minut i następnie poddano wirowaniu z prędkością 13000g przez 15 minut w temperaturze 4°C. Usunięto supernatant i osadu białkowego dodano 500 µL acetonu. Po przemyciu acetonem, próbki zwirowano z prędkością 13000g przez 15 minut w temperaturze 4°C. Usunięto supernatant, a osad zawieszono w 75 L 2xPLD (barwnik obciążający białko).

10 µL każdej próbki poddano elektroforezie w 15% żelu SDS-PAGE. Po rozdziale elektroforetycznym, białka przetransferowano na membranę nitrocelulozową (Thermo Scientific) w komorze Mini Protean (Bio-Rad) w czasie 60 min przy stałym napięciu 100V.

Tak przygotowane membrany płukano 3x5 min w buforze TBST. Po odpłukaniu membran, białka inkubowano z I-rzędowym przeciwciałem anti-Ub+1 [40B3] (Santa-Cruz), w rozcieńczeniu 1:1000 w czasie 60 min, w temperaturze pokojowej przy łagodnym mieszaniu. Po zakończonej inkubacji, membrany płukano 3x5 min buforem TBST i inkubowano z przeciwciałem mysim II-rzędowym Peroxidase AffiniPure Goat IgG (H+L) (Biokom), w rozcieńczeniu 1:50000, w czasie 45 min. przy łagodnym mieszaniu. Po zakończonej inkubacji membranę przemyto 3x5min TBST i następnie umieszczono w roztworze ECL Western Blotting Substrate (Pierce™) w celu wywołania reakcji luminescencji i detekcji białek. PO inkubacji (5 minut) dokonano detekcji i wizualizacji w urządzeniu Chemi-Doc (Bio Rad).

3.10 Ekspresja Białek

Wszystkie plazmidy zostały przetransformowane do komórek kompetentnych TOP10 (IBA) poprzez szok cieplny. Następnie, komórki zawieszono w pożywce LB z dodatkiem 20% glicerolu, zamrożono i przechowywano w temperaturze -80°C . Przed przystąpieniem do ekspresji białek, plazmidy zawarte w komórkach TOP10 zostały izolowane z wykorzystaniem zestawu QIAGEN Plasmid Mini Kit, zgodnie z instrukcją producenta: zebrano kulturę bakterii dojrzewającej przez noc, wirując przy prędkości $6000 \times g$ przez 15 minut przy 4°C .

1. Zawieszono bakteryjny osad w 0.3 mL buforu P1,
2. Dodano 0.3 mL buforu P2 i dokładnie wymieszano przez energiczne inwersje 4-6 razy i inkubowano w temperaturze pokojowej ($15\text{--}25^{\circ}\text{C}$) przez 5 min.,
3. Dodano 0.3 mL schłodzonego buforu P3, dokładnie wymieszano przez energiczne inwersje 4-6 razy. Inkubowano na lodzie przez 5 min.,
4. Próbkę odwirowano z prędkością $14,000\text{--}18,000g$, przez 10 minut w temp. 4°C .
5. Supernatant nałożono na kolumny grawitacyjne QIAGEN-tip,
6. Kolumny przemyto buforem QC z 2×2 mL
7. Eluowano DNA z 0.8 mL buforu QF do 2 mL probówek.
8. Wytrącono DNA, dodając 0.56 mL izopropanolu w temperaturze pokojowej do eluowanego DNA i energicznie mieszając. Wirowano przy prędkości $15,000 g$ przez 30 minut w 4°C . Ostrożnie odlano supernatant.
9. Osad DNA przemyto 1 mL 70% etanolu w temperaturze pokojowej i wirowano przy prędkości $15,000g$ przez 10 minut. Ostrożnie odlano supernatant.
10. Osuszono pelet na powietrzu przez 5-10 minut i rozpuszczono DNA w odpowiedniej objętości buforu TE, pH 8,0

Tak wyizolowane plazmidy zostały przetransformowane do komórek ekspresyjnych typu BL-21 Rosseta II (Novagen). Plazmid oparty na wektorze pQE-30 został przetransformowany do komórek M15 [pREP4]. Hodowlę bakterii przeprowadzono w kolbach Erlenmeyera wypełnionych 700 mL płynną pożywką hodowlaną LB. Przy wskaźniku gęstości optycznej (OD) równej 0.7, jako induktor dodano IPTG w końcowym stężeniu 0.1 mM, zredukowano temperaturę do 16°C i hodowlę prowadzono przez kolejne 16 godzin. Po zakończeniu hodowli komórki odwirowano, usunięto supernatant i przechowywano w temperaturze -80°C do czasu izolacji i oczyszczania białek.

3.11 Chromatografia Powinowactwa

Lizaty komórkowe zwirowano przy prędkości 18000 g przez 45 minut. Supernatant przefiltrowano przez filtry strzykawkowe 0.22um (Qpore). Tak przygotowane próbki nałożono na kolumnę 5 mL HisTrap (Cytiva) przy prędkości przepływu 1mL/min. Po związaniu białek z kolumną, buforem elucyjnym do chromatografii powinowactwa wymywano białka w gradiencie stężeń 0-100%. Wszystkie frakcje zebrano i poddano analizie na żelu poliakrylamidowym SDS-PAGE. Pożądaną frakcję dializowano do buforu 20mM PB z dodatkiem 300mM NaCl. W celu usunięcia zanieczyszczeń, białko poddano filtracji żelowej za pomocą kolumny Superdex 75 (16/60) (Cytiva) w buforze 20mM PB 300mM NaCl. Białka Ub^{WT} oraz Ub^{K48R/K63R} zostały otrzymane od dr. Michała Chojnackiego z Zakładu Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

3.12 Synteza dimerów *UBB+1⁴⁸-Ub*

Do syntezy dimerów UBB+1⁴⁸-Ub wykorzystano następujące białka: His-UBB+1 oraz Ub^{K48R/K63R}. Syntezę enzymatyczną przeprowadzono za pomocą enzymów 500 nM Uba1 oraz 20uM E2-25K, w buforze regeneracyjnym P8-ATP, z dodatkiem 5 mM TCEP. Reakcję prowadzono w temperaturze 30°C przez 24 godziny. Po zakończonej reakcji enzymatycznej, otrzymane dimery oczyszczano na kolumnie HisTRAP 5 mL (Cytiva) w buforze wiążącym do chromatografii powinowactwa. W gradiencie 100% buforu elucyjnego do chromatografii powinowactwa otrzymano frakcję UBB+1⁴⁸-Ub. Obecność produktu reakcji została potwierdzona za pomocą elektroforezy w żelu poliakrylamidowym SDS-PAGE.

3.13 Analiza danych kwestionariusza ICF

Wyniki kwestionariusza ICF każdego pacjenta są zapisywane numerycznie, w zakresie 0-4 dla grup kodów b (funkcje ciała) i d (aktywność i uczestnictwo), gdzie 0 oznacza brak odpowiedniej funkcji lub sprawności/wydolności (kodowane jako P lub C), a 4 oznacza najwyższą intensywność cechy. Dla grupy kodowej e (czynniki środowiskowe) wyniki zapisywane są w przedziale od -4 do 4, gdzie liczby dodatnie charakteryzują intensywność barier, a liczby ujemne charakteryzują intensywność ułatwień. Im wyższa wartość bezwzględna wyniku, tym większa intensywność danego ułatwienia/bariery, gdzie 0 oznacza brak. Brak danych o poszczególnych kodach ICF traktowano jako rekord pusty, niezależnie od przyczyny niekompletności. Objawy schizofrenii zostały zakodowane w przedziale 0-5, gdzie wyższy wynik odpowiada większemu nasileniu objawów, a wartość zero oznacza brak danego objawu. Dane przedstawiono jako częstości (liczby [n] i procenty [%]) dla zmiennych dyskretnych lub nominalnych, średnią i odchylenie standardowe (SD) dla zmiennych ciągłych. W stosownych przypadkach, dla danych ciągłych przedstawiono medianę z kwartylami. Dane porządkowe, takie jak wyniki ICF czy skala objawów schizofrenii, są traktowane zarówno jako zmienne nominalne, jak i ciągłe, w zależności od rodzaju analizy statystycznej.

Podstawowe analizy statystyczne i porównania przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat, testu t-Studenta dla jednej grupy, testu U Manna-Whitneya, testu Kruskala-Wallisza oraz współczynnika korelacji Pearsona. Poziom ufności ustalono na $p=0,05$.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki socjodemograficzne, kliniczne oraz ogólna charakterystyka ICF

W badaniu wzięło udział $n=32$ uczestników płci męskiej. Większość z nich (63,6%) pochodzi z rodzin, w których rozpoznano zaburzenia psychiczne, z czego u $n=9$ pacjentów występowała schizofrenia w rodzinie. Jedynie $n=6$ pacjentów zrekrutowanych do badania miało komplikacje okołoporodowe, a trudności edukacyjne wykazywało $n=15$ pacjentów z zebranych $n=22$ danych (68,2%). Większość uczestników posiadała wykształcenie na podstawowym lub zawodowe (kolejno $n=7$, $n=10$). 59,3% uczestników jako źródło przychodów wskazywała świadczenia socjalne jak renta inwalidzka czy zasiłek chorobowy. Dane zebrane od 27 pacjentów wskazują, że 69,2% ($n=18$) mieszka z osobami bliskimi a zaledwie 11% w domach pomocy społecznej czy w zakładach opiekuńczo leczniczych. Blisko połowa uczestników badania (48,4%) miała choroby towarzyszące internistyczne. Charakterystykę społeczno-ekonomiczną podsumowano w Tabeli 4.

Tabela 4. Pochodzenie rodzinne, wykształcenie i sytuacja społeczno-ekonomiczna badanych pacjentów

Charakterystyka	n total	n (%)
Zaburzenia psychiczne w rodzinie	22	
tak		14 (63,6)
Krewni z zaburzeniami psychicznymi	14	
bliscy krewni		11 (78,6)
dalsi krewni		1 (7,1)
Brak danych		2 (14,3)
Schizofrenia w rodzinie	17	
tak		9 (52,9)
Komplikacje okołoporodowe	27	
tak		6 (22,2)
Trudności edukacyjne	22	
tak		15 (68,2)
Poziom wykształcenia	27	
podstawowy		7 (25,9)
zawodowy		10 (37,0)
średni		1 (3,7)
wyższy		9 (33,3)
Źródło przychodów	27	
świadczenia socjalne (renta inwalidzka, zasiłek)		16 (59,3)
praca		7 (25,9)
zależność tylko od rodziny		4 (14,8)
Gdzie/z kim mieszkają pacjenci	26	
sam		5 (19,2)
relacje		18 (69,2)
instytucja		3 (11,5)
Choroby towarzyszące	31	
tak		15 (48,4)

Tabela 5. Antropometria oraz biochemiczna i fizyczna charakterystyka moczu pacjentów. Wskaźnik masy ciała (BMI), skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP), częstość akcji serca / min (HR), ciężar właściwy moczu (USG)

Zmienne	Total <i>n</i>	Średnia (SD)	Norma
Antropometria			
Wiek [lata]	32	38,94 (13,59)	
Masa ciała [kg]	26	78,77 (16,14)	
wysokość [m]	26	1,77 (0,07)	
BMI [kg/m ²]	25	25,03 (5,26)	18,5 – 24,99
Temp. [°C]	32	36,64 (0,26)	36,4-37,6
SBP [mmHg]	32	130,97 (14,34)	<139
DBP [mmHg]	32	77,81 (8,77)	<89
HR [bmp]	32	82,66 (12,70)	60-100
Charakterystyka moczu			
pH moczu	31	6,27 (0,82)	4,5-8
USG [g/mL]	30	1,02 (0,01)	1,005-1,035
Urobilinogen [mg/dL]	31	0,57 (0,98)	0,2-1
		<i>n</i> (%)	
Białko+	30	3 (10)	<150 mg/ dobę
Glukoza+	30	1 (3,3)	0,1–1 mg/dL
Bilirubina+	30	3 (10)	< 1,1 mg/dL
Ciała ketonowe+	29	8 (27,6)	< 0,2 mmol/L
Azotyny+	30	2 (6,7)	nieobecne
Leukocyty+	29	5 (17,2)	5 komórek wpw
Krew+	29	2 (6,9)	3-4 komórek wpw

W badaniu wzięło udział 32 uczestników płci męskiej w średnim wieku 38,9 lat (SD=13,59). Z badań laboratoryjnych oceniających profil morfologii krwi, biochemii oraz badanie ogólnym moczu u 32 uczestników nie zaobserwowano znaczących odstępstw od stanu normalnego. Podsumowanie wyników zostało przedstawione w tabeli 5 oraz w tabeli 6.

Tabela 6. Analiza krwi pacjentów

Zmienne	Total n	Średnia (SD)	Zakres referencyjny*
Leukocyty [$n \cdot 10^3/\mu\text{L}$]	32	8,08 (1,97)	4,00 - 10,00
Erytrocyty [mln/ μL]	32	4,86 (0,47)	4,00 - 5,20
HGB [g/dL]	32	15,27 (1,48)	12,0 - 16,0
HCT [%]	32	45,29 (3,39)	35,00 - 46,00
MCV [fL]	32	93,47 (3,94)	81,00 - 98,00
MCH [pg/cell]	32	31,97 (1,50)	26,00 - 34,00
MCHC [g/dL]	32	34,20 (0,63)	31,00 - 37,00
RDW [%]	32	11,89 (1,38)	11,00 - 16,00
PLT [$n \cdot 10^3/\mu\text{L}$]	32	208,88 (54,88)	130 - 400
PCT [ng/mL]	32	0,19 (0,04)	0,17 - 0,35
PDW [%]	32	16,20 (2,63)	9,00 - 17,00
MPV [fL]	32	9,18 (0,96)	9,00 - 13,00
Neutrofile [% of WBC]	32	58,60 (10,34)	40,00 - 75,00
Neutrofile [n/mL]	32	4,86 (1,75)	1,60 - 7,50
Limfocyty [% of WBC]	32	31,10 (8,92)	25,00 - 45,00
Limfocyty [$n \cdot 10^9/\text{L}$]	32	2,84 (1,69)	1,00 - 4,50
Monocyty [% of WBC]	32	7,61 (2,02)	2,00 - 12,00
Monocyty [n/mL]	32	0,61 (0,19)	0,08 - 1,20
Eozynofile [% of WBC]	32	2,33 (1,73)	1,00 - 6,00
Eozynofile [n/ μL]	32	0,18 (0,14)	0,04 - 0,60
Bazofile [% of WBC]	32	0,48 (0,28)	0,00 - 1,00
Bazofile [n/ μL]	32	0,04 (0,03)	0,00 - 0,10
Glukoza [mg/dL]	32	93,00 (34,54)	70,0 - 99,0
Cholesterol całkowity [mg/dL]	31	181,29 (37,40)	115 - 200
Mocznik [mg/dL]	32	25,35 (9,63)	20,0 - 45,0
BUN [mg/dL]	32	12,45 (4,91)	7,00 - 18,00
Kreatynina [mg/dL]	32	0,85 (0,13)	0,8 - 1,7
Sód [mEq/L]	32	140,16 (3,19)	136,0 - 145,0
Potas [mmol/L]	32	4,21 (0,25)	3,5 - 5,1
AST [U/L]	32	27,50 (24,01)	1 - 45
ALT [U/L]	32	32,78 (25,09)	3 - 60
Bilirubina całkowita [mg/dL]	31	4,85 (0,54)	0,2 - 1,2

* Wartości norm wg *Haematology Normal Adult Reference Ranges, 2021*

Hemoglobina (HGB), hematokryt (HCT), średnia objętość krwinki czerwonej (MCV), średnia waga hemoglobiny w krwince (MCH), średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC), zawartość czerwonych krwinek we krwi (RDW), płytki krwi (PLT), hematokryt płytkowy (PCT), wskaźnik anizocytozy płytek krwi (PDW), średnia objętość płytek krwi (MPV), azot mocznika (BUN), aminotransferaza asparaginowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT)

Wśród badanych uczestników u 14 pacjentów wiek pierwszego badania psychologicznego wynosił średnio 22,3 lata (SD=9,3) przy medianie również 18. Poziom wsparcia psychologicznego w poradni u ($n=13$) pacjentów został oceniony w skali od 0-5 średnio 1,8 gdzie 0 – brak danych, 1- brak wsparcia, 2- nisko poziom wsparcia, 3- średni poziom wsparcia, 4- duży poziom wsparcia, 5 – bardzo duży poziom wsparcia. Z liczby pozyskanych danych od 25 pacjentów, średni wiek pierwszego badania psychiatrycznego wynosi 22 lata (SD=7,2), przy czym pierwszy wiek diagnozy średnio 23. 2 lata (SD=7,0). Z danych pozyskanych od 28 pacjentów, średni czas całkowitej hospitalizacji wynosi 20,9 miesięcy (SD=17,0). Oceniany przez lekarzy specjalistów poziom współpracy pacjenta podczas hospitalizacji został oceniany w skali 0-5, w średnim wyniku na poziomie 4,0, przy czym pewność rozpoznania jednostki chorobowej u badanych pacjentów został oceniony na poziomie dobrym (4,1 przy SD=0,8). Podsumowanie danych historii hospitalizacji przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Historia hospitalizacji uczestników z rozpoznaną schizofrenią

Składnik historii choroby	Total <i>n</i>	Średnia (SD)	Mediana (min.-max. zakres)
Wiek pierwszego badania psychologicznego [lata]	14	22,3 (9,3)	18,0 (13,0-45,0)
Poziom wsparcia psychologicznego w poradni [skala 0-5]	13	1,8 (1,3)	1,0 (1,0-5,0)
Wiek pierwszego badania psychiatrycznego [lata]	25	22,0 (7,2)	19,0 (14,0-38,0)
Wiek pierwszych objawów w zależności od pacjenta [lata]	17	19,5 (5,5)	18,0 (14,0-38,0)
Wiek diagnozy [lata]	24	23,2 (7,0)	21,5 (14,0-39,0)
Wiek pierwszej hospitalizacji [lata]	24	22,7 (7,8)	19,0 (13,0-39,0)
Liczba dobrowolnych hospitalizacji	28	10,3 (6,8)	9,0 (2,0-30,0)
Całkowita liczba hospitalizacji	28	10,4 (6,9)	9,0 (2,0-31,0)
Całkowity czas hospitalizacji [miesiące]	26	20,9 (17,0)	18,0 (2,0-60,0)
Czas od ostatniej hospitalizacji do aktualnego przyjęcia [miesiące]	26	19,8 (31,1)	9,0 (0,7-144,0)
Współpraca podczas leczenia szpitalnego [skala 0-5]	25	4,0 (0,8)	4,0 (3,0-5,0)
Współpraca podczas leczenia ambulatoryjnego [skala 0-5]	19	2,9 (1,0)	3,0 (2,0-5,0)
Czas aktualnej hospitalizacji [dni]	17	75,1 (88,2)	56,0 (3,0-398,0)
Pewność rozpoznania [skala 0-5]	25	4,1 (0,8)	4,0 (3,0-5,0)

Tabela 8. Nasilenie objawów (skala 0-5)

Objawy	Total <i>n</i>	Średnia (SD)	Moda (<i>n</i>)
Echo myśli -P	29	2,1 (1,4)	1 (16)
Urojenia oddziaływania -P	29	1,7 (1,2)	1 (20)
Treści dziwaczne	29	3,1 (1,6)	NA*
Inne urojenia - P	29	3,5 (1,4)	5 (8)
głosy omamowe -P	29	2,4 (1,5)	1 (15)
Inne omamy - P	29	1,4 (0,8)	1 (23)
Formalne zab. myślenia - P	29	3,4 (1,3)	2 (9)
Objawy negatywne - P	29	3,3 (0,8)	4 (14)
Echo myśli -W	25	1,1 (0,3)	1 (23)
Urojenia oddziaływania -W	26	1,1 (0,3)	1 (24)
Treści dziwaczne -W	23	1,7 (0,8)	1 (12)
Inne urojenia - W	22	1,4 (0,6)	1 (14)
głosy omamowe -W	25	1,2 (0,7)	1 (23)
Inne omamy - W	26	1,1 (0,3)	1 (24)
Formalne zaburzenia myślenia - W	23	1,8 (0,9)	1 (13)
Objawy negatywne - W	23	2,1 (0,7)	2 (12)
Myśli S -P	27	1,3 (0,9)	1 (24)
Myśli S- W	27	1,2 (0,8)	1 (25)
Zaburzenie ogólnego funkcjonowania -P	26	3,0 (1,4)	2 (7)
Zaburzenie ogólnego funkcjonowania -W	22	2,2 (1,0)	2 (8)

Ocena objawów w trakcie przyjęcia do szpitala (P), ocena objawów w trakcie wypisu (W)

*NA, wartość niedostępna

Ocena profilu psychiatrycznego została przeprowadzona w pełni u ($n=22$) pacjentów, wykazując przewagę nasilenia objawów podczas przyjęcia (oznaczone literą P) w porównaniu do stanu podczas wypisu (Oznaczenie literą W). Ocena nasilenia była przeprowadzona skalą od 1-5, gdzie 1 – brak objawów, 2- niskie nasilenie objawów, 3- średnie nasilenie objawów, 4- duże nasilenie objawów, 5 – bardzo duże nasilenie objawów. W przypadku echa myśli widać znaczącą poprawę stanu z niskiego/średni podczas przyjęcia (średnia=2,1 przy SD=1,4) do stanu podczas wypisu (średnia=1,1 przy SD=0,3). Podobną relację zaobserwowano w urojeniach oddziaływania oraz treściach dziwacznych. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy pomiędzy myślami suicydalnymi (myśli S) pomiędzy przyjęciem a wypisem. Znaczące różnice można zaobserwować pomiędzy formalnymi zaburzeniami myślenia oraz objawami negatywnymi, wykazując spadek nasilenia podczas wypisu pacjenta. Podsumowanie danych zostało przedstawione w tabeli 9.

Tabela 9. Liczba leków (*n*) z różnych klas stosowanych w leczeniu pacjentów

Grupa leków	Średnia (SD)	Mediana (min. -max.)	Moda (<i>n</i>)
Leki całkowicie	3,5 (1,7)	3 (0-7)	3 (9)
Neuroleptyki	2,4 (1,1)	2 (0-5)	2 (12)
Stabilizatory nastroju	1,0 (0,2)	1 (1-2)	1 (20)
Leki przeciw objawom pozapiramidowym	1,0 (0,0)	1 (1-1)	1 (5)
Leki psychiatryczne inne	1,0 (0,0)	1 (1-1)	1 (5)

Tabela 10. Częstości stosowania 24 leków w badanej grupie pacjentów (*n*=31)

Lek	<i>n</i>	Lek	<i>n</i>
Olanzapina	23	Walproinian sodu	2
Depakine Chrono	17	Hydroksyzyna	2
Haloperidol	12	Sulpiryd	1
Amisulpryd	8	Paliperydon	1
Risperyd	7	Zuklopentiksol	1
Clozapina	5	Lewopromazyna	1
Pridinol	5	Kwetiapina	1
Perazyna	4	Klomipramina	1
Arypiprazol	4	Węglan litu	1
Chlorprotyksen	3	Pregabalina	1
Zuklopentyksol	2	Escitalopram	1
Lamotrygina	2	Paroksetyna	1

Najczęściej stosowanym lekiem wśród uczestników projektu była Olanzapina, przy czym średnio jeden pacjent przyjmował od 3-4 leków (średnia=3,5 przy SD=1,7). W przeważającej większości były to neuroleptyki (średnia=2,1 przy SD=1,1), przy czym co najmniej jeden z dodatkowo przyjmowanych leków należał do stabilizatorów nastroju/leki przeciw objawom pozapiramidowym lub innych leków psychiatrycznych. Podsumowanie stosowanych grup leków zaprezentowano w formie uogólnionej w Tabeli 9 oraz z podziałem na farmaceutyki w Tabeli 10.

Tabela 11. Podstawowe parametry opisowości uwzględniające stan społeczny, ekonomiczny i zdrowotno-sanitarny pacjentów

Parametr	n total	Średnia (SD)	Mediana (min. -max.)
Sytuacja materialna rodziny [skala 1-5]	22	2,7 (1,0)	2,5 (1,0-5,0)
Relacje z rodzicami [skala 1-5]	23	3,0 (1,2)	3,0 (1,0-5,0)
Liczba rodzeństwa	27	1,1 (0,9)	1,0 (0,0-3,0)
Całkowity czas pracy [lata]	17	5,8 (10,2)	2,0(0,0-34,0)
Okoliczności ekonomiczne [skala 1-5]	20	2,6 (0,8)	2,5 (1,0-4,0)
Wsparcie społeczne [skala 1-5]	17	3,0 (1,1)	3,0 (1,0-4,0)
Autonomia pacjentów [skala 1-5]	28	3,2 (1,0)	3,0 (1,0-5,0)
Warunki zakwaterowania [skala 1-5]	18	3,4 (1,0)	4,0 (2,0-5,0)
Wsparcie bliskich [skala 1-5]	20	3,3 (1,2)	3,5 (1,0-5,0)
Liczba bliskich przyjaciół	12	5,9 (5,2)	4,5 (1,0-20,0)
Liczba znajomych	13	17,1 (15,0)	10,0(2,0-50,0)
Zdolność/chęć nawiązywania nowych relacji społecznych [skala 1-5]	23	2,7 (1,3)	3,0 (1,0-5,0)
Liczba chorób towarzyszących	16	1,8 (1,2)	1,0 (1,0-5,0)
Konsekwencja w przyjmowaniu leków [skala 1-5]	10	2,2 (1,3)	2,0 (1,0-4,0)

Sytuacja materialna rodziny pacjentów ($n=22$) została oceniana na poziomie niskim/średnim. Stan społeczny jak i ekonomiczny oceniano na podstawie skali od 1 do 5 przy czym 1 – bardzo niski status, 2- niski status ekonomiczny, 3- średni status ekonomiczny, 4- dobry status, 5 – bardzo dobry status. Ocena była dokonana na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta co do sytuacji materialnej i społecznej. Relacje z rodzicami ($n=23$) oceniane były na poziomie średnim, podobnie jak ocena wsparcia ekonomicznego. Wsparcie rodziny jak i warunki zakwaterowania były oceniane przez pacjentów na poziomie średnim/dobrym. Z oceny psychiatrycznej, konsekwencja przyjmowania leków została oceniana na poziomie niskim/średnim. Podsumowanie danych przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 12. Częstotliwości uzależnień oraz używania substancji psychoaktywnych (PSA) [n (%)] w badanej grupie

Kategoria	Tak	Nie	Brak danych
Hazard	3 (11,5)	23 (88,5)	5
Nikotyna	22 (78,6)	6 (21,4)	3
Historia używania alkoholu	16 (55,2)	13 (44,8)	2
Alkohol obecnie	14 (48,3)	15 (51,7)	2
Picie okazjonalne	4 (28,6)		
nadużywanie	4 (28,6)		
uzależnienie	6 (42,9)		
Benzodiazepiny*	8 (29,6)	19 (70,4)	4
Narkotyki rekreacyjne	18 (60,0)	12 (40,0)	1
marihuana	15 (83,3)		
stymulanty**/ekstazy	11(61,1)		
enteogeny***	2 (11,1)		
inne****	6 (33,3)		
Uzależnienie od narkotyków	13 (44,8)	16 (55,2)	2

*lorafen/clonazepam, clonazepam/xanax, alprazolam, lorafen, clonazepam

** amfetaminy i kokainy; *** LSD i grzyby (psilocybina);

**** dopalacze, wączanie kleju, sterydy

Wśród badanych uczestników, aż 78% jest konsumentami produktów tytoniowych. Średnia ilość wypalanych papierosów wynosiła 20 papierosów na dobę. U 18 pacjentów pierwszy kontakt z nikotyną wynosił średnio w wieku 16,2 lat (SD= 4,5). Jedynie 11,5% pacjentów z grupy jest uzależniona od hazardu. 48,3% pacjentów spożywało alkohol z czego 42,9% jest uzależniona od alkoholu a 28,6% nadużywa spożywania. Z danych dla 18 pacjentów wynika, że pierwszy kontakt z alkoholem średnio miał miejsce w wieku 14,8 lat (SD= 3,2). Jedynie u 29% zdiagnozowano uzależnienie od benzodiazepin (BZD) i aż 60% pacjentów miało kontakt z narkotykami jak marihuana, ekstazy czy LSD. U 44% pacjentów z tej grupy rozpoznano uzależnienie od narkotyków. Od małej grupy jedynie 12 pacjentów uzyskano dane, że pierwszy kontakt ze środkiem psychoaktywnym miał miejsce w wieku 15,8 lat (SD=3,6). Wyniki zostały przedstawione w tabeli 12 oraz w tabeli 13.

Tabela 13. Narażenie na substancje psychoaktywne (SPA)

Zmienne	<i>n</i> total	Średnia (SD)	Mediana (min.-max.)
Średnia liczba papierosów dziennie	20	21,7 (9,6)	20,0 (10,0-40,0)
Wiek pierwszej ekspozycji na nikotynę [lata]	16	16,2 (4,5)	15,5 (8,0-25,0)
Wiek pierwszego kontaktu z alkoholem [lata]	18	14,8 (3,2)	14,5 (8,0-21,0)
Wiek pierwszego kontaktu z marihuaną [lata]	12	15,8 (3,6)	15,0 (12,0-24,0)
Wiek pierwszego kontaktu z jakimkolwiek SPA [lata]	12	15,8 (3,6)	15,0 (12,0-24,0)

Tabela 14. Podsumowanie wyników ICF dotyczących funkcji ciała

Kod ICF	Średnia (SD)	Pacjenci bez funkcji [<i>n</i> (%)]*	<i>n</i> total
b114	0,97 (0,87)	10 (32,3)	31
b117	1,32 (0,98)	6 (19,4)	31
b122	1,19 (1,14)	10 (32,3)	31
b130	1,55 (1,15)	6 (19,4)	31
b134	1,39 (1,05)	7 (22,6)	31
b140	1,84 (1,07)	3 (9,7)	31
b144	1,48 (0,96)	3 (9,7)	31
b147	1,35 (1,14)	9 (29,0)	31
b152	1,87 (0,85)	1 (3,2)	31
b156	1,42 (1,09)	7 (22,6)	31
b160	1,90 (1,30)	5 (16,1)	31
b164	1,80 (1,06)	4 (13,3)	30
b180	0,68 (0,75)	14 (45,2)	31
b330	0,81 (0,83)	13 (41,9)	31
b530	0,94 (1,03)	12 (38,7)	31
b640	0,86 (0,93)	12 (42,9)	28
b765	0,35 (0,61)	22 (71,0)	31

* brak cechy uznawany za wynik równy zero w skali od 0 do 4.

Spośród 97 kategorii składających się na ICF-CS, w jedynie dwóch przypadkach pacjentów nie uzyskano danych co do wyników z kategorii b640 (funkcje seksualne). 97% badanych pacjentów wykazało umiarkowane/ znaczne osłabienie funkcji emocjonalnych (b152). Ponadto u 90% badanych odnotowano umiarkowane osłabienie funkcji pamięci (b144) jak i uwagi. 84% chorych w stanie umiarkowanym/znacznym wykazało osłabienie funkcji myślenia (b160). Również w stopniu lekkim/umiarkowanych 78% badanych wykazało osłabienie funkcji snu.

Podsumowanie profilu komponentu aktywności i uczestniczenia przedstawiono w tabeli 14.

*Tabela 15. Podsumowanie wyników ICF dotyczących aktywności i uczestnictwa**

Zmienne	(P) Średnia (SD)	(C) Średnia (SD)	<i>r</i>	<i>p</i>	P = 0 [<i>n</i> (%)]	C = 0 [<i>n</i> (%)]	<i>n</i> total	Fisher's exact <i>p</i>
d155	1,39 (0,80)	1,29 (0,90)	0,94	0,0000	4 (12,9)	7 (22,6)	31	0,5077
d160	1,48 (0,93)	1,29 (0,97)	0,87	0,0000	5 (16,1)	7 (22,6)	31	0,7490
d163	1,68 (1,19)	1,45 (1,18)	0,91	0,0000	6 (19,4)	7 (22,6)	31	1,0000
d166	1,45 (1,21)	1,26 (1,18)	0,90	0,0000	8 (25,8)	10 (32,3)	31	0,7802
d175	1,58 (1,03)	1,29 (1,01)	0,83	0,0000	5 (16,1)	8 (25,8)	31	0,5339
d177	1,55 (1,03)	1,39 (1,02)	0,90	0,0000	5 (16,1)	6 (19,4)	31	1,0000
d210	1,00 (0,86)	0,87 (0,76)	0,92	0,0000	10 (32,3)	11 (35,5)	31	1,0000
d220	2,03 (1,08)	1,77 (1,09)	0,89	0,0000	4 (12,9)	3 (9,7)	31	1,0000
d230	1,23 (1,12)	0,97 (0,95)	0,3	0,0000	12 (38,7)	13 (41,9)	31	1,0000
d240	1,77 (0,96)	1,45 (0,85)	0,83	0,0000	2 (6,5)	3 (9,7)	31	1,0000
d310	0,94 (1,15)	0,87 (1,15)	0,98	0,0000	16 (51,6)	17 (54,8)	31	1,0000
d315	1,55 (1,21)	1,35 (1,25)	0,95	0,0000	6 (19,4)	10 (32,3)	31	0,3844

d330	0,87 (0,99)	0,77 (0,88)	0,96	0,0000	14 (45,2)	14 (45,2)	31	1,0000
d335	1,45 (1,18)	1,32 (1,14)	0,96	0,0000	9 (29,0)	9 (29,0)	31	1,0000
d350	1,23 (1,06)	1,03 (1,05)	0,93	0,0000	10 (32,3)	13 (41,9)	31	0,5996
d470	0,84 (1,24)	0,65 (1,05)	0,93	0,0000	17 (54,8)	20 (64,5)	31	0,6051
d475	2,08 (1,71)	1,46 (1,39)	0,83	0,0005	3 (23,1)	4 (30,8)	13	1,0000
d510	0,55 (0,93)	0,45 (0,85)	0,95	0,0000	22 (71,0)	24 (77,4)	31	0,7723
d520	0,68 (0,98)	0,48 (0,85)	0,83	0,0000	20 (64,5)	23 (74,2)	31	0,5824
d540	0,29 (0,46)	0,23 (0,43)	0,84	0,0000	22 (71,0)	24 (77,4)	31	0,7723
d570	1,58 (1,12)	1,26 (1,00)	0,85	0,0000	6 (19,4)	8 (25,8)	31	0,7622
d610	1,36 (1,25)	1,00 (0,91)	0,84	0,0000	9 (36,0)	9 (36,0)	25	1,0000
d620	0,87 (0,92)	0,74 (0,89)	0,93	0,0000	13 (41,9)	16 (51,6)	31	0,6111
d630	1,16 (1,10)	0,97 (1,05)	0,93	0,0000	12 (38,7)	14 (45,2)	31	0,7972
d640	1,16 (1,10)	0,81 (0,95)	0,67	0,0000	11 (35,5)	15 (48,4)	31	0,4404
d650	1,26 (1,21)	0,97 (1,02)	0,82	0,0000	11 (35,5)	13 (41,9)	31	0,7946
d660	1,29 (1,13)	1,10 (1,08)	0,88	0,0000	10 (32,3)	12 (38,7)	31	0,7911
d710	1,00 (0,89)	0,97 (0,98)	0,95	0,0000	11 (35,5)	13 (41,9)	31	0,7946
d720	1,84 (1,07)	1,71 (1,16)	0,96	0,0000	3 (9,7)	5 (16,1)	31	0,7072
d730	1,20 (1,06)	1,03 (1,00)	0,90	0,0000	10 (33,3)	11 (36,7)	30	1,0000
d740	1,45 (1,12)	1,29 (1,13)	0,94	0,0000	8 (25,8)	10 (32,3)	31	0,7802

d750	1,00 (1,03)	0,81 (0,95)	0,89	0,0000	13 (41,9)	15 (48,4)	31	0,7989
d760	1,03 (1,02)	0,87 (0,96)	0,90	0,0000	12 (38,7)	13 (41,9)	31	1,0000
d770	1,53 (1,31)	1,43 (1,25)	0,97	0,0000	10 (33,3)	10 (33,3)	30	1,0000
d820	1,61 (1,15)	1,29 (1,01)	0,85	0,0000	5 (16,1)	7 (22,6)	31	0,7490
d825	1,29 (1,32)	1,00 (1,03)	0,85	0,0000	12 (38,7)	13 (41,9)	31	1,0000
d830	3,00 (1,05)	2,40 (0,70)	0,75	0,0118	1 (10,0)	1 (10,0)	10	1,0000
d840	1,74 (1,26)	1,48 (1,12)	0,87	0,0000	7 (22,6)	8 (25,8)	31	1,0000
d845	1,94 (1,36)	1,65 (1,17)	0,86	0,0000	5 (16,1)	6 (19,4)	31	1,0000
d850	1,58 (1,29)	1,39 (1,09)	0,93	0,0000	8 (25,8)	9 (29,0)	31	1,0000
d855	1,37 (1,28)	1,19 (1,04)	0,93	0,0000	9 (33,3)	9 (33,3)	27	1,0000
d860	0,61 (0,84)	0,48 (0,77)	0,91	0,0000	17 (54,8)	20 (64,5)	31	0,6051
d865	1,74 (1,21)	1,45 (1,12)	0,85	0,0000	4 (12,9)	5 (16,1)	31	1,0000
d870	1,42 (1,31)	1,10 (1,04)	0,82	0,0000	10 (32,3)	11 (35,5)	31	1,0000
d910	1,52 (1,41)	1,26 (1,21)	0,93	0,0000	11 (35,5)	11 (35,5)	31	1,0000
d920	1,45 (1,18)	1,26 (1,15)	0,92	0,0000	7 (22,6)	10 (32,3)	31	0,5700
d930	1,14 (1,08)	0,96 (1,00)	0,90	0,0000	9 (32,1)	11 (39,3)	28	0,7808
d950	1,26 (1,15)	1,06 (1,00)	0,85	0,0000	10 (32,3)	11 (35,5)	31	1,0000

*wykonanie przez jednostkę zadania lub działania oraz zaangażowanie w sytuację życiową z wyróżnieniem wykonania zadań (P) i zdolności do wykonywania zadań (C). Pokazano współczynniki korelacji Pearsona z wartościami p między aspektami P i C każdego kodu ICF. Częstości występowania braku określonej sprawności lub wydolności uznawane za ICF dają wynik równy zero w skali od 0 do 4 oraz przedstawiono wyniki dokładnego testu niezależności Fishera

W komponencie aktywność i uczestniczenie, u 90% pacjentów odnotowano znaczny problem w kategorii d830 dotyczącą zatrudnienia. Reszta obszarów życia z tej kategorii została podsumowana w tabeli 15.

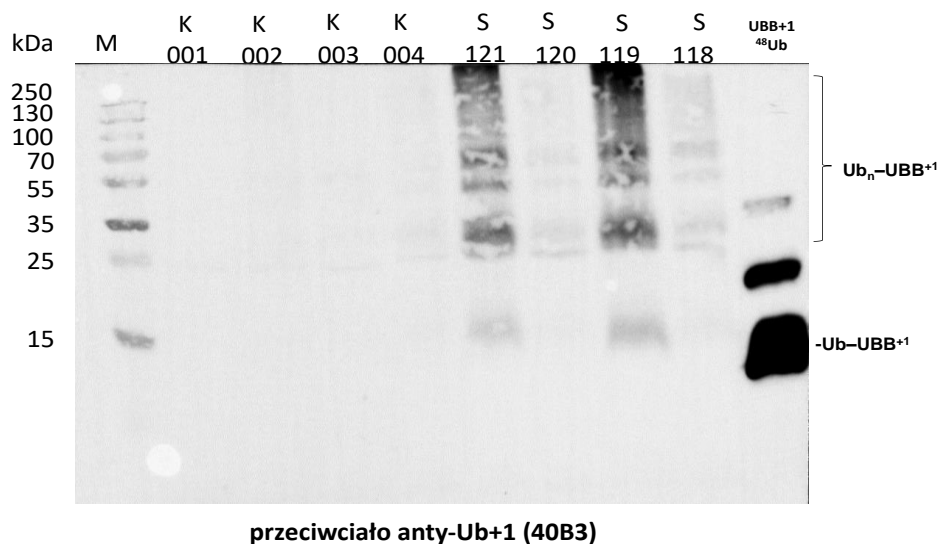
Tabela 16. Podsumowanie wyników ICF dotyczących czynników środowiskowych

Zmienne	Średnia (SD)	p	Częstotliwość wyników = 0 [n (%)]	n total
e110	-1,61 (1,12)	0,0000	5 (16,1)	31
e125	-1,61 (1,20)	0,0000	5 (16,1)	31
e130	-0,61 (1,20)	0,0081	13 (41,9)	31
e165	-0,81 (1,17)	0,0006	8 (25,8)	31
e310	-1,65 (1,62)	0,0000	2 (6,5)	31
e315	-0,55 (1,15)	0,0126	18 (58,1)	31
e320	-0,74 (0,93)	0,0001	16 (51,6)	31
e325	-0,23 (0,96)	0,1985	20 (64,5)	31
e330	-0,29 (0,69)	0,0265	17 (54,8)	31
e340	-0,61 (0,80)	0,0002	17 (54,8)	31
e355	-1,32 (0,91)	0,0000	6 (19,4)	31
e360	-0,10 (0,60)	0,3743	26 (83,9)	31
e410	-0,77 (1,82)	0,0245	5 (16,1)	31
e415	-0,16 (1,07)	0,4069	21 (67,7)	31
e420	-0,35 (1,20)	0,1097	18 (58,1)	31
e425	0,13 (1,02)	0,4885	22 (71,0)	31
e430	-0,35 (0,71)	0,0092	18 (58,1)	31
e440	-0,55 (0,77)	0,0004	19 (61,3)	31
e450	-0,94 (0,85)	0,0000	12 (38,7)	31
e455	-0,32 (0,65)	0,0099	24 (77,4)	31
e460	-0,10 (1,27)	0,6754	21 (67,7)	31
e465	-0,19 (0,98)	0,2805	19 (61,3)	31
e525	0,00 (1,13)	1,0000	19 (61,3)	31
e545	-0,13 (1,12)	0,5253	20 (64,5)	31
e550	-0,10 (1,11)	0,6297	21 (67,7)	31
e555	-0,29 (0,86)	0,0711	23 (74,2)	31
e560	-0,35 (0,88)	0,0318	24 (77,4)	31
e570	-0,77 (1,12)	0,0006	19 (61,3)	31
e575	-0,81 (1,14)	0,0004	19 (61,3)	31
e580	-0,94 (1,09)	0,0000	11 (35,5)	31
e585	-0,61 (0,92)	0,0008	19 (61,3)	31
e590	-0,52 (0,93)	0,0042	22 (71,0)	31

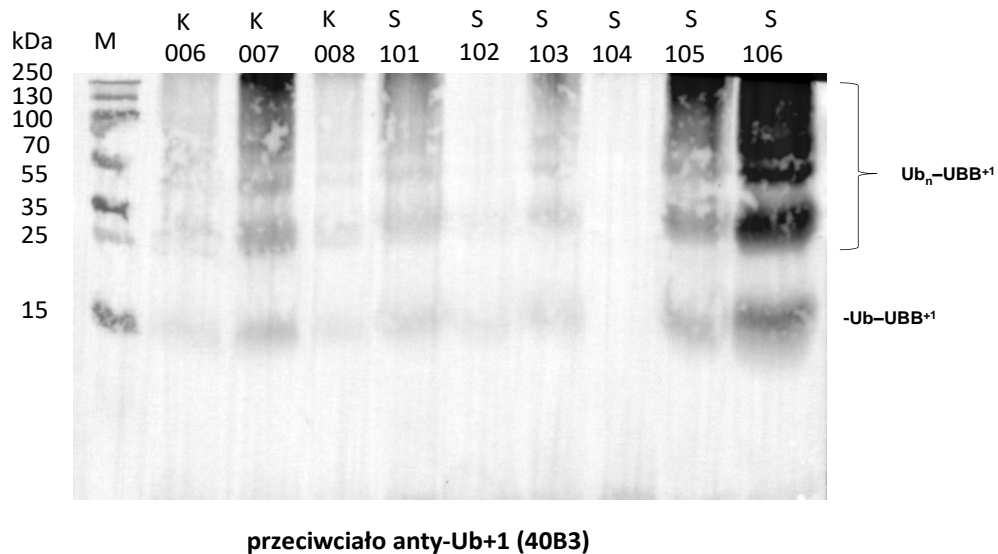
*(składają się na środowisko fizyczne, społeczne i podstawowe, w którym ludzie żyją i prowadzą swoje życie). Ile facylitatora (zakres -4 – 0) lub bariery (zakres 0 – 4) doświadcza osoba w odniesieniu do danego czynnika środowiskowego. Test t dla jednej próbki dla średniej = 0.

W odniesieniu do komponentu czynniki środowiskowe, większość kodów zostało ocenione jako ułatwienie. Najbardziej znaczącym ułatwieniem u 93% badanych, w stopniu znacznym, okazała się bliska rodzina (e310). Podsumowanie całości wyników przedstawiono w tabeli 16.

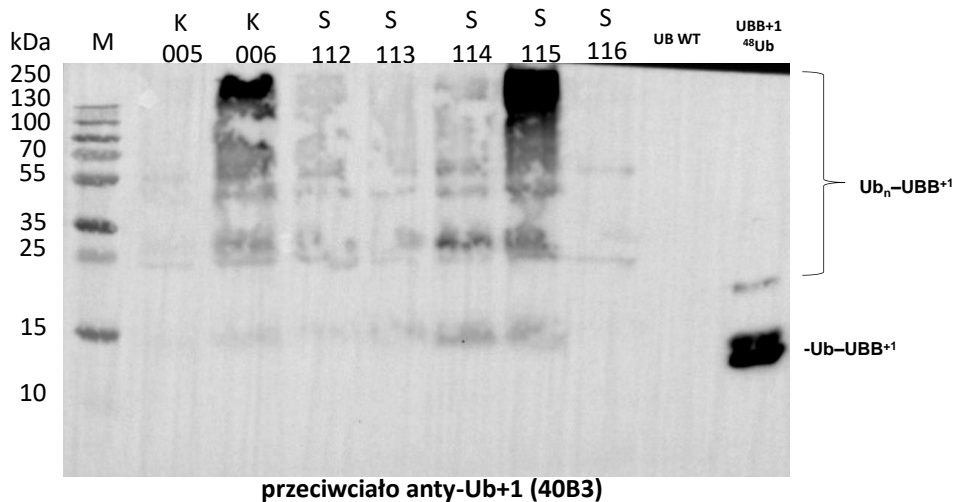
4.2 Analizy Western Blot (WB)



*Ryc. 5. Wyniki analizy Western Blot (WB).
Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 001 do 004 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 118 do 121. Po stronie prawej widoczne prążki zsyntetyzowanego dimeru $UBB+1^{48}-Ub$.*



Ryc. 6. Wyniki analizy Western Blot (WB). Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 006 do 008 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 101 do 106.



Ryc. 7. Wyniki analizy Western Blot (WB). Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 005 do 006 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 112 do 116.

Po stronie prawej widoczne prążki zsyntetyzowanego dimeru $UBB+1^{48}-Ub$. Dodatkowo zaobserwowano brak prążków w sekcji Ub^{WT} co świadczy o swoistości wiązania przeciwciał jedynie do formy zmutowanej

Wyniki analizy białek metodą Western Blot próbek krwi obwodowej pochodzących z grupy kontrolnej (005-008) oraz pacjentów z rozpoznaną schizofrenią (112-116). Dodatkowo zaobserwowano detekcję zsyntetyzowanego dimeru UBB+1⁴⁸-Ub (kontrola pozytywna przeciwciał). Detekcja z wykorzystaniem przeciwciał anti-Ub+1 (40B3) wskazuje na przeważającą obecność polimerycznych form UBB+1-Ub zarówno u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią oraz w próbkach kontrolnych.

5 DYSKUSJA

W przedstawionym badaniu dokonano analizy funkcjonowania pacjentów z rozpoznaną schizofrenią paranoidalną wśród populacji męskiej w Szpitalu Specjalistycznym Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej, Szpitala im. Babińskiego w Łodzi. Badana grupa składała się przede wszystkim z osób samotnych, mieszkających z rodziną, będących w średnim wieku i bezrobotnych. Tak określone zmienne społeczno-demograficzne, jak wykazano, są cechami charakterystycznymi dla osób cierpiących na schizofrenię i pozostają w zgodności z literaturą (Lu i wsp., 2019).

Schizofrenia to złożona choroba, której piętno i powiązane z nią symptomy często tworzą znaczne przeszkody w znalezieniu i utrzymaniu zatrudnienia. Symptomy zaliczane do objawów negatywnych, takie jak zaburzenie funkcji poznawczych, apatia czy otępienie emocjonalne będące nierozzerwalną częścią choroby, stanowią wyzwanie na rynku pracy dla osób chorujących na schizofrenię. Spowodowane jest to niemożnością sprostanania wymaganiom jakie są stawiane przez pracodawcę, w konsekwencji utrudniając lub uniemożliwiając pacjentom utrzymanie zatrudnienia (Lu i wsp., 2019). Równie istotne jest to, że osoby dotknięte tą chorobą często nie są w stanie pracować, mimo istnienia w nich silnej woli do pracy. Jest to spowodowane manifestacją objawów chorobowych, które zmuszają chorych do rezygnacji z niezależnego trybu życia, co skutkuje powrotem do domu rodzinnego (Gorostiaga i wsp., 2017, Mueser i wsp., 2013, Świtaj i wsp., 2012). Problemy z funkcjonowaniem, które podkreśla prezentowane badanie, wyraźnie korelują z objawami typowymi dla schizofrenii. Analiza komponentu opisanego jako „*Funkcje ciała*” (Tabela 14) jednoznacznie pokazuje, że najczęściej zgłaszanymi problemami funkcjonalnymi u pacjentów, były nieprawidłowości związane z funkcjami poznawczymi takimi jak:

b144 – *funkcje pamięci* (90,3 % pacjentów z badanej grupy wykazało dysfunkcje pamięci w stopniu umiarkowanym)

b140 – *uwagi* (90,3 % pacjentów z badanej grupy wykazało dysfunkcje pamięci w stopniu umiarkowanym)

b160- *myślenia* (83,9% pacjentów z badanej grupy wykazało dysfunkcje pamięci w stopniu umiarkowanym)

b164 – *wyższe funkcje poznawcze* (86,7% pacjentów z badanej grupy wykazało dysfunkcje pamięci w stopniu umiarkowanym)

Nieprawidłowości zaobserwowano również w kategoriach takich jak:

b330- *płynność i rytm mowy* (52%)

b640- *funkcje seksualne* (53%)

b530- *utrzymanie uwagi* (61,3%)

b152- *funkcji emocjonalnych* (96,8%)

Powyższe wyniki są zgodne z typowymi wyzwaniami, które pojawiają się w przebiegu schizofrenii.

Interesującym i być może nieco paradoksalnym wynikiem badania jest kwestia kodu b156, czyli "*funkcje percepcyjne*". Ta kategoria jest bezpośrednio powiązana z objawami schizofrenii, takimi jak omamy i urojenia, ale nie została uznana za problematyczną w kontekście funkcjonowania w przeprowadzonym badaniu. Wydaje się, że powyższy fenomen można rozpatrzeć wielopłaszczyznowo.

Po pierwsze badanie zostało przeprowadzone w warunkach bardziej stabilnych, czyli w szpitalu psychiatrycznym, zapewniającym kontrolowane środowisko kliniczne. Ponadto uczestnicy zostali zakwalifikowani do badania, nie będąc w fazie aktywnej choroby i nie manifestowali ostrych objawów pozytywnych. Na koniec warto podkreślić, że wszyscy pacjenci poddani analizie klinicznej mieli wdrożoną terapię farmakologiczną zgodnie z zaleceniami lekarzy psychiatrii, co skutkowało zmniejszeniem częstotliwości i nasilenia objawów takich jak halucynacje i urojenia (Hutcheson i wsp., 2015; Kostev i wsp., 2019). Powyższe argumenty pokrywają się z wynikami badania to zostało przedstawione w Tabeli 8, gdzie wykazano, że w trakcie hospitalizacji znacząco obniżył się stopień nasilenia objawów. Objawy negatywne, formalne zaburzenia myślenia, treści dziwaczne, głosy omamowe jak i inne urojenia podczas przyjęcia do szpitala psychiatrycznego ocenione zostały wg lekarzy na poziomie ciężkim. W czasie wypisu z oddziału, powyższe objawy zostały zredukowane we wszystkich przypadkach do stopnia o niskim nasileniu.

Rozważając dodatkowy aspekt, który może pomóc w zrozumieniu omawianych wyników, warto podkreślić, że znaczna część uczestników badania to pacjenci z długotrwałym, przewlekłym przebiegiem schizofrenii. W kontekście tych pacjentów, niektóre badania sugerują, że indywidualne czynniki, takie jak odporność psychiczna, mogą znacząco wpływać na długoterminowe wyniki związane z powrotem do zdrowia oraz utrzymaniem adekwatnego poziomu funkcjonowania (Jobe i Harrow, 2005).

Jest to szczególnie ważne, biorąc pod uwagę, że pewne jednostki ze schizofrenią potrafią wykazać satysfakcjonujący poziom funkcjonowania, nawet w obecności niepełnej remisji objawowej. Takie obserwacje zostały potwierdzone przez Peritogiannisa i Nikolaou, którzy zauważyli, że niektóre osoby chorujące na schizofrenię na terenach wiejskich Grecji prezentują satysfakcjonujący poziom funkcjonowania, mimo jedynie częściowej remisji objawów (Peritogiannis i Nikolaou, 2020). Wyróżniające się wsparcie społeczności wiejskich dla osób z zaburzeniami psychicznymi, umożliwiające im znalezienie i utrzymanie pracy, może w dużej mierze przyczynić się do utrzymania zadowalającego poziomu funkcjonowania, pomimo obecności objawów. W badaniu przeprowadzonym przez Klaerke i wsp., analizującym długoterminowe wyniki objawowe i czynnościowe pacjentów po pierwszym epizodzie psychiatrycznym, stwierdzono, że 19% uczestników długoterminowych osiągnęło adekwatną remisję czynnościową, ale nie osiągnęło remisji objawowej. Wynik ten pokazuje, że w niektórych przypadkach osoby ze schizofrenią mogą odpowiednio funkcjonować mimo obecności objawów (Klaerke i wsp., 2019).

Również w komponencie "*Aktywności i uczestnictwo*" zaobserwowano liczne restrykcje i ograniczenia w wielu kategoriach, które bezpośrednio wpływają na codzienne funkcjonowanie badanych jednostek. Zwraca uwagę, na przykład, problem z koncentracją uwagi (d160 *Koncentracja uwagi*) i zdobywaniem nowych umiejętności (d155 *Akwizycja umiejętności*). Liczne badania rzeczywiście podkreślały, że ograniczenia w tych obszarach mają bezpośredni wpływ na funkcjonowanie na poziomie zawodowym (Gorostiaga i wsp., 2017, Green i Harvey, 2014, Huxley i wsp., 2021). Wreszcie, warto podkreślić, jak stres związany z objawami schizofrenii i obciążenie psychiczne związane z doświadczeniem choroby psychicznej mogą przyczynić się do trudności w radzeniu sobie w codziennym życiu. To jest szczególnie widoczne w kategoriach takich jak d240 - *Radzenie sobie ze stresem i innymi wymaganiami psychologicznymi* oraz d770 - *Związki intymne*, gdzie większość badanych osób

wykazuje ograniczenia funkcjonalne. Bez wątpienia, te wyniki podkreślają skomplikowany wpływ schizofrenii na jakość życia osób dotkniętych tą chorobą.

Badania nad schizofrenią i jej wpływem na zdrowie psychiczne oraz jakość życia pacjentów uwypuklają, że opiekunowie tych osób często identyfikują stresory fizyczne i psychiczne jako poważne przeszkody na drodze do ich zdrowienia. Te stresory są szczególnie wyraźne, gdy nasilają się dodatkowe problemy związane z przebiegiem choroby (Gandhi i Jones, 2020). Co więcej, wyniki badań sugerują, że osoby z diagnozą schizofrenii często mają trudności z radzeniem sobie w sytuacjach stresowych, a to najczęściej dotyczy sytuacji, w których osoba doświadcza pozytywnych objawów schizofrenii (Bozzatello i wsp., 2019; Morin i Franck, 2017).

Istotnym aspektem, który wymaga szczególnego podkreślenia, są wyzwania, z jakimi pacjenci ze schizofrenią borykają się, gdy starają się nawiązać i utrzymać intymne relacje z innymi ludźmi. Często są one efektem przewlekłych uprzedzeń i dyskryminacji, które dalej utrudniają im życie (Zahid i Best, 2021). Niestety, ta sytuacja często prowadzi osoby ze schizofrenią do samostygmatyzacji i społecznej izolacji, co dodatkowo ogranicza ich możliwości nawiązywania głębszych relacji (De Jager i McCann, 2017).

W odniesieniu do komponentu "*Czynniki środowiskowe*", wyniki badania generalnie nie wskazują na te kategorie jako na bariery w funkcjonowaniu. Warto jednak podkreślić, że jednym z problemów identyfikowanych przez 25% badanych były produkty lub substancje do osobistego użytku (e110). Może to odnosić się do używania substancji psychoaktywnych, takich jak alkohol czy narkotyki, które mogą negatywnie wpływać na funkcje poznawcze osób ze schizofrenią (Schmidt i wsp., 2011). Alternatywnie, może to odnosić się do skutków ubocznych leków antypsychotycznych stosowanych w terapii schizofrenii, które mogą stanowić przeszkodę w pełnym funkcjonowaniu (Hasan i wsp., 2017, McGurk i wsp., 2007).

Kolejnym czynnikiem środowiskowym, który badani uznali za barierę, są negatywne postawy społeczne (e460). Ten wynik jest również zgodny z literaturą zarówno krajową jak i zagraniczną, gdzie podkreśla się, że społeczeństwo często postrzega osoby z diagnozą schizofrenii w sposób pejoratywny, stygmatyzujący i dyskryminujący, co wynika głównie z niewystarczającej wiedzy o tej chorobie i jej objawach (Hill i Startup, 2013, Świtaj i wsp., 2012). Tego rodzaju społeczne nastawienie może generować chroniczny stres u osób dotkniętych schizofrenią, prowadząc do poważnych trudności na poziomie psychospołecznym.

Wartym odnotowania jest wcześniejsze badanie przeprowadzone w Hiszpanii na grupie osób ze schizofrenią, które sugeruje tendencję do postrzegania czynników środowiskowych, zawartych w zestawie podstawowym, bardziej jako elementów wspierających ich funkcjonowanie, a nie jako przeszkody (Barrios i wsp., 2018). Ten wynik podkreśla złożoność schizofrenii i konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, z uwzględnieniem unikalnych doświadczeń i wyzwań.

Analiza czynników środowiskowych wpływających na funkcjonowanie osób ze schizofrenią wskazuje, że wyniki tego badania pokrywają się z wcześniejszymi ustaleniami (Barrios i wsp., 2018). Kategorie takie jak "*Produkty i technologie do komunikacji*" (e125) oraz "*Aktywa finansowe*" (e165) zostały jednogłośnie uznane przez uczestników badania za kluczowe elementy wspomagające.

Dostęp do technologii, takich jak smartfony czy komputery, jest kluczowy dla osób ze schizofrenią, ponieważ umożliwia im szybki kontakt z bliskimi, opiekunami czy personelem medycznym w przypadku potencjalnego zaostrzenia objawów. Z drugiej strony, dysponowanie zasobami finansowymi (tj. "*Aktywa finansowe*", e165) pozytywnie wpływa na ich funkcjonowanie, jako że autonomia finansowa pomaga czuć się niezależnym, produktywnym i społecznie aktywnym.

Ten obszar badania zbiega się z doniesieniami literaturowymi, które podkreślają znaczenie wsparcia ze strony dostawcy usług zdrowotnych, specjalistów i rodziny w radzeniu sobie z chorobą (Gurak i De Mamani, 2016). Osoby doświadczające wsparcia ze strony innych rzadziej czują się niezrozumiane i niechronione. Angażowanie bliskich w proces terapeutyczny, edukacja na temat objawów i charakterystyki choroby może być niezastąpione dla osób chorujących, redukując liczbę nawrotów oraz hospitalizacji (Morin i Franck, 2017).

Dodatkowo, dla osób z rozpoznaną schizofrenią, utrzymanie równowagi pomiędzy leczeniem i wsparciem, które otrzymują od rodziny i personelu służby zdrowia, a zachowaniem swojej niezależności, ma pozytywny wpływ na ich funkcjonowanie (Dixon i wsp., 2011, Hamilton i wsp., 2017). Kategorie takie jak "*Bezpośrednia rodzina*" (e310) (97,5%), "*Pracownicy służby zdrowia*" (e355) (95%) i "*Usługi, systemy i polityki zdrowotne*" (e580) (92,5%) są postrzegane jako ułatwiające przez większość badanej grupy.

Te wyniki potwierdzają istotność prawidłowego funkcjonowania publicznych polityk i systemów opieki zdrowotnej, które są dostosowane do specyficznych potrzeb osób z chorobami psychicznymi, takimi jak schizofrenia. Może to przyczynić się do skuteczniejszego leczenia, lepszych wyników terapeutycznych i niższych kosztów związanych z niepełnosprawnością.

Co więcej, w czterech obszarach: "*Uczenie się i stosowanie wiedzy*"; "*Dbanie o siebie*"; "*Życie domowe*"; "*Życie wspólnotowe, społeczne i obywatelskie*", stwierdzono istotne różnice pomiędzy osobami otrzymującymi rentę z tytułu choroby a tymi, które takiego wsparcia nie otrzymują. Ci, którzy korzystają z pomocy finansowej, zmagają się z większymi problemami w zakresie funkcjonowania. Wcześniejsze badania, w których uzyskano podobne wyniki sugerują dwa główne wyjaśnienia tej sytuacji. Po pierwsze, osoby, które otrzymują rentę z tytułu schizofrenii, mogą być osobami z wyższym stopniem niepełnosprawności (Galderisi i wsp., 2014). Dodatkowo, otrzymywanie renty lub innej formy wsparcia finansowego, na przykład od rodziny lub państwa, może mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie w codziennym życiu — na przykład z powodu braku motywacji do podjęcia pracy (Galderisi i wsp., 2018).

Te analizy podkreślają, że polityka zdrowia publicznego musi uwzględniać fakt, że samo wsparcie finansowe nie wystarczy, aby pozytywnie wpłynąć na funkcjonowanie osób i muszą towarzyszyć mu interwencje, które odpowiadają na konkretne potrzeby osób chorych na schizofrenię. Wyniki pokazują również, że wzrost liczby hospitalizacji z powodu schizofrenii negatywnie wpływa na funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie. Ta obserwacja potwierdza, że objawy schizofrenii i hospitalizacje mogą wpływać na życie społeczne, prowadząc do izolacji społecznej i pogorszenia zdrowia fizycznego i psychicznego (Świtaj i wsp., 2012). W tym miejscu warto podkreślić, że powyższe wyniki prac zostały uzyskane w inny sposób niż przy pomocy ICF-CS. W tym badaniu uzyskano zbieżne wyniki

wykorzystując kwestionariusz ICF-CS, co jest kluczowe z punktu widzenia przydatności ICF-CS w schizofrenii.

Główną zaletą tego badania, że jest to pierwsza tego typu ocena funkcjonowania osób ze schizofrenią w praktyce klinicznej w grupie męskiej, przy użyciu ICF-CS. Użycie kwestionariusza ICF do oceny klinicznej osób ze schizofrenią jest istotne, biorąc pod uwagę biopsychospołeczny charakter choroby w kontekście kulturowym i zdrowotnym.

Kolejną mocną stroną badania jest to, że cechy społeczno-demograficzne próby są reprezentatywne dla osób ze schizofrenią; fakt, że kategorie ICF-CS z największą liczbą problemów z funkcjonowaniem odpowiadają na typowe objawy schizofrenii, wskazuje na użyteczność modelu ICF w tych warunkach.

Pomimo tych zalet, stosowanie ICF-CS powinno być rozważane w kontekście celu, który chcemy osiągnąć, ponieważ mimo że dostarcza wyczerpujących informacji o funkcjonowaniu, jego zastosowanie może być bardzo czasochłonne. ICF-CS może okazać się szczególnie przydatne, gdy celem jest praca w programach rehabilitacji o charakterze interdyscyplinarnym, gdy potrzebujemy dogłębnego opisu funkcjonowania osoby, czy gdy osoba jest pod długoterminową opieką i wymaga głębszego wniknięcia w jej funkcjonowanie (Patel i wsp., 2014).

W kontekście badań nad funkcjonowaniem osób ze schizofrenią w codziennej praktyce klinicznej, skrócona wersja ICF-CS, może stanowić znacznie bardziej efektywne narzędzie diagnostyczne. Ta skrócona wersja zawiera wyselekcjonowany zestaw kategorii, zminimalizowany do absolutnie niezbędnej liczby, które są kluczowe do przeprowadzenia kompleksowej oceny funkcjonowania i stopnia niepełnosprawności osoby z określonym stanem zdrowia. Konkretne kategorie składowe tej skróconej wersji ICF-CS dla schizofrenii są publicznie dostępne na stronie internetowej ICF Research Branch Centre (<https://www.icf-research-branch.org/download/category/9-mentalhealth>), umożliwiając każdemu zainteresowanemu dostęp do tych ważnych zasobów.

Pomimo wieloaspektowych korzyści zastosowania wersji ICF-CS, istotne jest również zwrócenie uwagi na pewne ograniczenia przedstawionego w dysertacji badania. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na niewielką grupę badaną. Badanie to zostało przeprowadzone na populacji męskiej pacjentów z jednego szpitala psychiatrycznego, w specyficznej lokalizacji geograficznej.

Taki charakter rekrutacji może wpływać na możliwość uogólnienia wyników na szerszą populację. Szczególnie w przypadku komponentu *Czynniki Środowiskowe* ICF-CS, specyficzne zmienne społeczne, kulturowe i ekonomiczne charakterystyczne dla regionu, w którym przeprowadzono badanie, mogą znacznie wpłynąć na wyniki. Dlatego też, aby potwierdzić uzyskane wyniki i umożliwić ich uogólnienie, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w różnych kontekstach międzynarodowych.

Ponadto, badanie to skupiło się na grupie mężczyzn ze schizofrenią, którzy nie wykazywali poważnych zaburzeń poznawczych. Ten fakt powinien być brany pod uwagę przy interpretacji wyników i próbach ich ekstrapolacji. Potrzebne są dalsze badania, które uwzględnią większą różnorodność wśród uczestników, aby uzyskać pełniejszy obraz wpływu schizofrenii na funkcjonowanie osób.

W przyszłych badaniach większa grupa pracowników służby zdrowia powinna ocenić funkcjonowanie osób ze schizofrenią za pomocą ICF-CS. Wcześniejsze badania nad trafnością treści ICF-CS z różnymi specjalistami (pielęgniarki, terapeuci zajęciowi, fizjoterapeuci, psychiatry, psychologowie i pracownicy socjalni) wykazały, że różnice w perspektywie różnych pracowników służby zdrowia mogą oznaczać, że niektóre kategorie ICF-CS dla schizofrenii mogą być ważniejsze dla jednego pracownika służby zdrowia niż dla innego (Nuño, Barrios, i wsp., 2019, Nuño i wsp., 2021, Nuño, Guilera, i wsp., 2019). To pokazuje, że do przeprowadzenia pełnej, wieloaspektowej oceny funkcjonowania pacjentów ze schizofrenią, konieczne jest uwzględnienie różnorodnych perspektyw zawodowych.

Należy zauważyć, że jednym z kluczowych problemów w badaniach nad schizofrenią jest złożoność tej choroby. Zarówno genetyka, jak i czynniki środowiskowe są kluczowymi elementami wpływającymi na rozwój psychozy schizofrenicznej (Fusar-Poli i wsp., 2015). Zrozumienie, w jaki sposób powyższe czynniki wpływają na procesy biologiczne zachodzące u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią jest niezwykle ważne. Stąd poznanie w jaki sposób UBB^{+1} może przyczyniać się do patomechanizmu psychozy schizofrenicznej pozwoli na, nie tylko poszerzenie wiedzy, ale również umożliwi potencjalny rozwój postępowania terapeutycznego z pacjentami chorującymi na schizofrenię.

Przeprowadzone badanie wykazało, że UBB^{+1} może odgrywać istotną rolę w patogenezie schizofrenii. W analizie koniugatów UBB^{+1} -Ub wykryto większą ilość form długich niż krótkich, co może wskazywać na specyficzny mechanizm, którym UBB^{+1} wpływa na rozwój schizofrenii. Możliwe, że formy poliubikwityny są bardziej stabilne lub mają większy wpływ na funkcje komórkowe, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju schizofrenii (Lindsten, 2003). W kontekście schizofrenii, niektóre badania sugerują, że UBB^{+1} może wpływać na procesy neuronalne, takie jak tworzenie synaps, które są istotne dla funkcji mózgu (Gonzalez-Lozano i wsp., 2016).

W związku z tym, zwiększona stabilność lub aktywność form długich UBB^{+1} może prowadzić do zmian w funkcji neuronalnej, które są związane z schizofrenią.

Jednak, pomimo tego, że te wyniki są obiecujące, konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć, jak UBB^{+1} wpływa na rozwój schizofrenii. W szczególności, potrzebne są dalsze badania, które skupiają się na określeniu specyficznych typów koniugatów UBB^{+1} -Ub i ich roli w schizofrenii. Takie badania mogą pomóc zrozumieć, które formy UBB^{+1} są najbardziej związane ze schizofrenią, co może prowadzić do identyfikacji nowych celów terapeutycznych.

Kolejnym krokiem w badaniach powinno być określenie typu koniugatów UBB^{+1} -Ub, to jest, jakiego typu są wiązania, czy są one homogenne (typu M1, K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63) czy mieszane. To pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmu działania UBB^{+1} (Kwon i Ciechanover, 2017).

Jednakże, wykorzystanie krwi jako materiału badawczego jest ograniczone. Pomimo, że krew daje informacje o tym, co dzieje się na poziomie molekularnym w organizmie, w jaki sposób ten obraz przekłada się na procesy zachodzące w mózgu, które są najbardziej związane ze schizofrenią (McKlveen i wsp., 2013). W przyszłości, będzie ważne, aby opracować metody, które pozwalają na bezpośrednie badanie tkanek mózgu.

Na koniec, mimo że obecne wyniki sugerują, że UBB^{+1} może odgrywać rolę w schizofrenii, nie mamy danych aby, czy UBB^{+1} pełni dobrą czy złą rolę w organizmie. Istnieje wiele różnych możliwości, jak UBB^{+1} może wpływać na rozwój schizofrenii i konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć te procesy.

6 WNIOSKI

Aby w pełni wykorzystać możliwości ICF, konieczne jest dalsze badanie jego zastosowań oraz integracja z innymi systemami klasyfikacji z rodziny WHO, takimi jak International Classification of Diseases (ICD). Ponadto, rozwój technologii, takich jak e-zdrowie i telemedycyna, może pomóc w upowszechnianiu ICF i ułatwieniu jego stosowania w praktyce.

ICF pozwala na opisanie profilu funkcjonalnego pacjenta ze zdiagnozowaną schizofrenią. Uwzględnia ona zarówno wpływ objawów na funkcjonowanie pacjentów, jak i znaczenie wsparcia społecznego oraz dostosowania interwencji i usług opieki zdrowotnej do ich potrzeb. Pozyskiwanie danych do kwestionariusza ICF opiera się w dużej mierze na badaniu podmiotowym jak i przedmiotowym pacjentów. Takie podejście jest dopuszczalne, jednakże subiektywna ocena pracownika medycznego może doprowadzić do braku spójności w ocenie pomiędzy badaniami pacjentami.

Zestawienie poszczególnych kodów kwestionariusza ICF z profilem klinicznym może dać wskazówki na temat wpływu poszczególnych objawów chorobowych na wybrane zaburzenia funkcjonalne pacjentów. Warto w tym miejscu podkreślić, że takie połączenie wymaga oceny walidacji poszczególnych kodów z ustrukturyzowanymi, zwalidowanymi narzędziami klinicznymi. Dalsze badania tym zakresie powinny skupić się przede wszystkim na dobru uniwersalnych narzędzi badawczych do poszczególnych kodów kwestionariusza, celem ujednoczonego pozyskiwania danych opisujących profil funkcjonalny pacjentów.

Przy pomocy kwestionariusza ICF możliwe jest uzyskanie dodatkowych danych na temat profilu pacjenta chorującego na schizofrenię. W odniesieniu do profilu klinicznego chorego, ICF może przyczynić się do rozwoju bardziej efektywnych i zindywidualizowanych strategii leczenia i rehabilitacji osób ze schizofrenią.

Podsumowując, Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF) to kompleksowe narzędzie, które może znacząco przyczynić się do oceny, leczenia i rehabilitacji osób ze schizofrenią. Wprowadzenie tego podejścia może prowadzić do lepszego zrozumienia wpływu schizofrenii na funkcjonowanie pacjentów, identyfikacji czynników wpływających na skuteczność terapii oraz opracowania bardziej efektywnych interwencji terapeutycznych i rehabilitacyjnych.

System ubikwityna-proteasom odgrywa kluczową rolę w patogenezie schizofrenii poprzez różne mechanizmy, takie jak stres oksydacyjny, akumulacja białek, dysfunkcja mitochondriów oraz zaburzenia funkcji synaptycznych i neuroplastyczności. Modulacja UPS oraz terapie antyoksydacyjne i celowane na mitochondria mogą mieć potencjał terapeutyczny w leczeniu schizofrenii, oferując nowe możliwości farmakologiczne dla tej choroby.

Potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej zrozumieć, jak zaburzenia UPS wpływają na patogenezę schizofrenii, oraz aby opracować skuteczne strategie terapeutyczne oparte na UPS. Ważne będzie również zbadanie, czy interwencje mające na celu modulację UPS są bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów ze schizofrenią.

Badania dotyczące roli UPS w schizofrenii dostarczają fascynujących wskazówek dotyczących potencjalnych przyczyn i leczenia tej choroby, dając nadzieję na lepsze strategie terapeutyczne i poprawę jakości życia pacjentów ze schizofrenią.

W oparciu o dostępne dowody naukowe, rola systemu ubikwityna-proteasom (UPS) w patogenezie schizofrenii zdaje się być kluczowa. Zaburzenia w funkcjonowaniu UPS są obserwowane u pacjentów ze schizofrenią i wpływają na różne aspekty tej choroby, takie jak stres oksydacyjny, akumulacja białek, dysfunkcja mitochondriów oraz zaburzenia funkcji synaptycznych i neuroplastyczności. Dalsze badania są potrzebne, aby wykorzystać to nowe podejście w celu opracowania skutecznych terapii dla schizofrenii, które będą dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentów. To otwiera nowe możliwości terapeutyczne, oferując nadzieję na lepsze leczenie schizofrenii, zmniejszenie objawów i poprawę jakości życia pacjentów z tą chorobą.

Zmutowane białko ubikwityny UBB^{+1} odgrywa ważną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona i choroba Huntingtona. Zaobserwowana detekcja UBB^{+1} u pacjentów chorujących na schizofrenię w formie długich łańcuchów może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań nad mechanizmami tej choroby, zwłaszcza w odniesieniu do mechanizmów neuroplastyczności OUN. Korelacja pomiędzy koniugatami UBB^{+1} a profilem klinicznym jest wyjątkowo złożonym przedsięwzięciem. Związki między UBB^{+1} a zaburzeniami funkcji proteasomu wskazują na potencjalne cele terapeutyczne. Przyszłe badania powinny skupić się na dalszym poznaniu mechanizmów, przez które UBB^{+1} wpływa na neurodegenerację oraz opracowaniu nowych strategii terapeutycznych celujących w UBB^{+1} .

7 STRESZCZENIE (ABSTRACT)

Wstęp: Schizofrenia jest postępującą i przewlekłą chorobą psychiczną a ocena jej funkcjonalności z perspektywy biopsychospołecznej jest niezbędna do ustalenia terapii, które odpowiadają potrzebom jednostki w jej kontekście. Jednym z badanych patomechanizmów tej choroby jest określenie nieprawidłowości działania szlaku ubikwityna proteasom (UPS). Jedną z patologii zaobserwowaną w nieprawidłowości działania UPS jest zjawisko missreading, którego efektem jest powstawanie zmutowanego białka Ubikwityny (UBB⁺¹).

Cel pracy: Celem badania była zarówno ocena problemów funkcjonowania pacjentów i ich związku z czynnikami społeczno-demograficznymi, oraz profilem klinicznym w grupie męskiej. Dodatkowo postanowiono dokonać oceny detekcji koniugatów UBB⁺¹ u pacjentów chorujących na schizofrenię.

Materiał i metody: Badanie zostało przeprowadzone w szpitalu Specjalistycznym Psychiatrycznym Zespole Opieki Zdrowotnej, Szpitala im. Babińskiego w Łodzi. Do badania zrekrutowano 32 pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią oraz grupę kontrolną męską. Po uzyskaniu zgody zebrano dane kliniczne, funkcjonalne na podstawie rozszerzonego kwestionariusza Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zestawu Podstawowego Zdrowia (ICF) dla schizofrenii od pacjentów oraz pozyskano 4mL krwi obwodowej od pacjentów. Zebrane dane kliniczne poddano analizie statystycznej, a ocenę detekcji wykonano przy pomocy techniki Western Blot.

Wyniki: Dla funkcji ciała składnika najwyższe rozpowszechnienie problemów stwierdzono w b144 Funkcje pamięci i b140 Funkcje uwagi. W komponente Aktywności i uczestnictwo największe ograniczenia występowały w d770 Związki intymne i d240 Radzenie sobie ze stresem i innymi wymaganiami psychologicznymi. Czynniki środowiskowe najczęściej dotyczyły e110 Produkty lub substancje do użytku osobistego konsumpcja i e460 Postawy społeczne; najwyżej ocenione, gdy zostały ocenione jako facylitatory kategorie to e125 Produkty i technologie komunikacyjne oraz e165 Zasoby. W badaniu wykryto przy pomocy techniką WB formy polimeryczne koniugatów UBB⁺¹-Ub. Na podstawie tej detekcji wykryto więcej dłuższych form białka UBB⁺¹-Ub niż krótkich.

Wnioski: Wyniki mogą pomóc w opracowaniu konkretnych metod leczenia dla tych osób i służyć jako punkt wyjścia do dalszych badań w podobnych kontekstach i w innych regionach.

Background: Schizophrenia is a progressive and chronic mental illness and its functional assessment from a biopsychosocial perspective is necessary to establish therapies that respond to the needs of the individual in their context. One of the investigated pathomechanisms of this disease is determining abnormalities in the operation of the ubiquitin-proteasome system (UPS). One of the pathologies observed in the abnormalities of the UPS is the phenomenon of missreading, the effect of which is the formation of the mutated ubiquitin protein UBB⁺¹.

Aims: The aim of the study was both to assess the functioning problems of patients and their relationship with socio-demographic factors and clinical profile in the male group. Additionally, it was decided to evaluate the detection of UBB⁺¹ conjugates in patients suffering from schizophrenia.

Methods: The study was conducted at the Specialist Psychiatric Care Team Hospital, the Babiński Hospital in Lodz. 32 patients diagnosed with schizophrenia were recruited for the study, as well as a male control group. After obtaining consent, clinical and functional data were collected based on the expanded questionnaire of the International Classification of Functioning, Disability, and Basic Health Set (ICF) for schizophrenia from patients and 4mL of peripheral blood was obtained from patients. The collected clinical data were subjected to statistical analysis, and the evaluation of detection was performed using the Western Blot technique.

Results: The highest prevalence of problems was found in b144 Memory functions and b140 Attention functions for the body component. In the Activities and Participation component, the greatest limitations occurred in d770 Intimate relationships and d240 Coping with stress and other psychological demands. Environmental factors most often concerned e110 Products or substances for personal consumption and e460 Social attitudes; the highest-rated when assessed as facilitator categories are e125 Products and communication technologies and e165 Resources. The study detected polymeric forms of UBB⁺¹-Ub conjugates using the WB technique. Based on this detection, more longer forms of UBB⁺¹-Ub protein were detected than short ones.

Conclusions: These results may help in developing specific treatment methods for these individuals and serve as a starting point for further research in similar contexts and in other regions.

8 PIŚMIENNICTWO

- Alim, M. A., Ma, Q.-L., Takeda, K., i wsp. (2004). Demonstration of a role for alpha-synuclein as a functional microtubule-associated protein. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 6(4), 435–449. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6412>
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain research. Brain research reviews*, 31(2-3), 106–112. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00027-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00027-2)
- Andreasen N. C. (1995). Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*. 346(8973), 477–481. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91325-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91325-4)
- Banasiak, K., Szulc, N. A., Pokrzywa, W. (2021). The Dose-Dependent Pleiotropic Effects of the UBB+1 Ubiquitin Mutant. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 650730. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.650730>
- Barrios, M., Gómez-Benito, J., Pino, O., Rojo, E., Guilera, G. (2018). Functioning in patients with schizophrenia: A multicentre study evaluating the clinical perspective. *Psychiatry research*, 270, 1092–1098. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.079>
- Bellack, A. S., Mueser, K. T., Gingerich, S., & Agresta, J. (2004). *Social Skills Training for Schizophrenia Second Edition: A Step-by-Step Guide*
- Bence, N. F., Sampat, R. M., Kopito, R. R. (2001). Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5521), 1552–1555. <https://doi.org/10.1126/science.292.5521.1552>
- Ben-Shachar, D., Karry, R. (2007). Sp1 expression is disrupted in schizophrenia; a possible mechanism for the abnormal expression of mitochondrial complex I genes, NDUFV1 and NDUFV2. *PloS one*, 2(9), e817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000817>
- Berk, M., Copolov, D., Dean, O., i wsp. (2008). N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 64(5), 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.004>
- Bickenbach, Jerome., Cieza, Alarcos., & Rauch, Alexandra. (2012). *ICF Core Sets : Manual for Clinical Practice*. Hogrefe Publishing GmbH.
- Bigdeli, T. B., Nuechterlein, K. H., Sugar, i wsp. (2020). Evidence of shared familial factors influencing neurocognitive endophenotypes in adult- And childhood-onset schizophrenia. *Psychological Medicine*, 50(10), 1672–1679. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001715>
- Bingol, B., Schuman, E. M. (2005). Synaptic protein degradation by the ubiquitin proteasome system, *Current Opinion in Neurobiology*, 15,5: 536-541, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.08.016>
- Bölte, S., de Schipper, E., Holtmann, M., i wsp. (2014). Development of ICF Core Sets to standardize assessment of functioning and impairment in ADHD: the path ahead. *European child & adolescent psychiatry*, 23(12), 1139–1148. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0496-5>

- Bornbaum, C.C., Day, A.M.B., Izaryk, K., i wsp. (2015). Exploring use of the ICF in health education, *Disability and Rehabilitation*, 37:2, 179-186, DOI: 10.3109/09638288.2014.910558
- Bozzatello, P., Bellino, S., De Marzi, G., i wsp.. (2019). Effectiveness of psychosocial treatments on symptoms and functional domains in schizophrenia spectrum disorders: a prospective study in a real-world setting. *Disability and rehabilitation*, 41(23), 2799–2806. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1480666>
- Ciechanover, A. (2005). Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 6(1), 79–87. <https://doi.org/10.1038/nrm1552>
- Ciechanover, A., Kwon, Y. T. (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Experimental & molecular medicine*, 47(3), e147. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.117>
- Ciechanover, A., Brundin, P. (2003). The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. *Neuron*, 40(2), 427–446. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00606-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00606-8)
- Cieza, A., Geyh, S., Chatterji, S., i wsp. (2005). ICF linking rules: An update based on lessons learned. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 37(4), 212–218. <https://doi.org/10.1080/16501970510040263>
- Cieza, A., Sabariego, C., Bickenbach, J., Chatterji, S. (2018). Rethinking Disability. *BMC Medicine*, 16(14). <https://doi.org/10.1186/s12916-017-1002-6>
- Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J. M., i wsp. (2017). Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(1), 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>
- Dantuma, N. P., Bott, L. C. (2014). The ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases: precipitating factor, yet part of the solution. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:70. doi:10.3389/fnmol.2014.00070
- De Hert, M., Detraux, J., Van Winkel, R., Yu, W., Correll, C. U. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews. Endocrinology*, 8(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
- De Jager, J., McCann, E. (2017). Psychosis as a Barrier to the Expression of Sexuality and Intimacy: An Environmental Risk? *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 236–239. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw172>
- De Leon, J., Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2–3), 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Del Toro, D., Canals, J. M., Ginés, S., Kojima, M., Egea, G., Alberch, J. (2006). Mutant huntingtin impairs the post-Golgi trafficking of brain-derived neurotrophic factor but not its Val66Met polymorphism. *Journal of Neuroscience*, 26(49), 12748–12757. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3873-06.2006>

- Deshaies, R. J., & Joazeiro, C. A. P. (2009). RING domain E3 ubiquitin ligases. *Annual review of biochemistry*, 78, 399–434.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.101807.093809>
- Dixon, L. B., Lucksted, A., Medoff, D. R., i wsp. (2011). Outcomes of a randomized study of a peer-taught family-to-family education program for mental illness. *Psychiatric Services*, 62(6), 591–597. https://doi.org/10.1176/ps.62.6.pss6206_0591
- Ehlers, M. D. (2003). Activity level controls postsynaptic composition and signaling via the ubiquitin-proteasome system. *Nature Neuroscience*, 6(3), 231–242.
<https://doi.org/10.1038/nn1013>
- Engel G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Evers, M. M., Pepers, B. A., van Deutekom, J. C. T., i wsp.. (2011). Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide. *PloS one*, 6(9), e24308.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024308>
- Fallon, L., Moreau, F., Croft, B. G., Labib, N., Gu, W. J., Fon, E. A. (2002). Parkin and CASK/LIN-2 associate via a PDZ-mediated interaction and are co-localized in lipid rafts and postsynaptic densities in brain. *Journal of Biological Chemistry*, 277(1), 486–491.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109806200>
- Finley, D. (2009). Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome. In *Annual Review of Biochemistry*. 78: 477–513.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081507.101607>
- First, M. B. (2005). Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories: The challenge of diagnostic comorbidity. *Psychopathology*, 38(4), 206–210.
<https://doi.org/10.1159/000086093>
- Flatow, J., Buckley, P., Miller, B. J. (2013). Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 74(6), 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>
- Friedhoff, P., von Bergen, M., Mandelkow, E. M., Davies, P., Mandelkow, E. (1998). A nucleated assembly mechanism of Alzheimer paired helical filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15712–15717.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15712>
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., i wsp. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 892–899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., i wsp. (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(3), 275–287. <https://doi.org/10.1002/wps.20167>
- Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B, i wsp. (2018). Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*. 75(4):396-404. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4607

- Gandhi, S., Jones, D. (2020). Family Caregivers' Perspective on Factors Affecting Recovery from Schizophrenia. *East Asian Archives of Psychiatry*, 30(4), 113–119. <https://doi.org/10.12809/eaap1941>
- Geiger-Brown, J. M., Rogers, V. E., Liu, W., Ludeman, E. M., Downton, K. D., Diaz-Abad, M. (2015). Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 23, 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.11.007>
- Glickman, M. H., Ciechanover, A. (2002). The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiological reviews*, 82(2), 373–428. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2001>
- Gong, B., Cao, Z., Zheng, P., i wsp. (2006). Ubiquitin Hydrolase Uch-L1 Rescues β -Amyloid-Induced Decreases in Synaptic Function and Contextual Memory. *Cell*, 126(4), 775–788. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.046>
- Gonzalez-Lozano, M. A., Klemmer, P., Gebuis, T., i wsp. (2016). Dynamics of the mouse brain cortical synaptic proteome during postnatal brain development. *Scientific Reports*, 6. 35456 <https://doi.org/10.1038/srep35456>
- Gorostiaga, A., Balluerka, N., Guilera, G., Aliri, J., Barrios, M. (2017). Functioning in patients with schizophrenia: a systematic review of the literature using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a reference. *Quality of Life Research*, 26(3), 531–543. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1488-y>
- Gottesman, I. I., Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*, 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Green, M. F., Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia research. Cognition*, 1(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Greenwood, T. A., Braff, D. L., Light, G. A., i wsp. (2007). Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 64(11), 1242–1250. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.11.1242>
- Grune, T., Catalgol, B., Licht, A., i wsp. (2011). HSP70 mediates dissociation and reassociation of the 26S proteasome during adaptation to oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(7), 1355–1364. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.015>
- Gurak, K., De Mamani, A. W. (2016). Risk and protective factors, perceptions of family environment, ethnicity, and schizophrenia symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(8), 570–577. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000558>
- Hamilton, S., Szymczynska, P., Clewett, N., i wsp. (2017). The role of family carers in the use of personal budgets by people with mental health problems. *Health and Social Care in the Community*, 25(1), 158–166. <https://doi.org/10.1111/hsc.12286>

- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., i wsp. (2017). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia—a short version for primary care. In *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 21, 2: 82–90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
- Heckers, S. (2011). Bleuler and the neurobiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1131–1135. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr108>
- Hershko, A. (2005). The ubiquitin system for protein degradation and some of its roles in the control of the cell division cycle. In *Cell Death and Differentiation*. 12, 9: 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401702>
- Hershko, A., Ciechanover, A. (1998). The ubiquitin system. *Annual review of biochemistry*, 67, 425–479. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.425>
- Hicke L. (2001). Protein regulation by monoubiquitin. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(3), 195–201. <https://doi.org/10.1038/35056583>
- Hill, K., Startup, M. (2013). The relationship between internalized stigma, negative symptoms and social functioning in schizophrenia: The mediating role of self-efficacy. *Psychiatry Research*, 206(2–3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.056>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hor, K., Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. In *Journal of psychopharmacology*. 24, 4 Suppl: 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hutcheson, N. L., Sreenivasan, K. R., Deshpande, G., i wsp. (2015). Effective connectivity during episodic memory retrieval in schizophrenia participants before and after antipsychotic medication. *Human Brain Mapping*, 36(4), 1442–1457. <https://doi.org/10.1002/hbm.22714>
- Huxley, P., Kraye, A., Poole, R., Prendergast, L., Aryal, S., Warner, R. (2021). Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. *Brain and behavior*, 11(6), e02172. <https://doi.org/10.1002/brb3.2172>
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 250(6), 274–285. <https://doi.org/10.1007/s004060070002>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(3), 271–287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., i wsp. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

- Jelsma, J. (2009). Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health: A literature survey. In *Journal of Rehabilitation Medicine*. 41, 1:1–12. <https://doi.org/10.2340/16501977-0300>
- Jobe, T. H., Harrow, M. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 50(14), 892–900. <https://doi.org/10.1177/070674370505001403>
- Klærke, L. R., Baandrup, L., Fagerlund, B., i wsp. (2019). Diagnostic stability and long-term symptomatic and functional outcomes in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 62, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.07.001>
- Komander, D., Rape, M. (2012). The ubiquitin code. *Annual Review of Biochemistry*, 81, 203–229. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060310-170328>
- Kostev, K., Osina, G., Konrad, M. (2019). Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia. *Heart and Mind*, 3(4), 161–164. https://doi.org/10.4103/hm.hm_73_19
- Kwan, B., Rickwood, D. J. (2015). A systematic review of mental health outcome measures for young people aged 12 to 25 years. *BMC Psychiatry*, 15(1) 279:. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0664-x>
- Kwon, Y. T., Ciechanover, A. (2017). The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. In *Trends in Biochemical Sciences*. 42, 11: 873–886. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.09.002>
- Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q. (2006). Mechanisms of Parkinson’s Disease Linked to Pathological α -Synuclein: New Targets for Drug Discovery. In *Neuron*. 52, 1: 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.026>
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657): 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., i wsp. (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 166(2), 152–163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030368>
- Levone, B. R., Cryan, J. F., O’Leary, O. F. (2015). Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. In *Neurobiology of Stress*. 1,1: 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.11.003>
- Lewis, D. A., Lieberman, J. A. (2000). Catching Up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology diac malformations, and a distinctive facial appearance), which carries a substantially increased risk of schizo-phrenia, although the incidence of bipolar disorder in. In *Neuron* 28, 325–334

- Lindsten, K., De Vrij, F. M. S., Verhoef, L. G. G. C., i wsp. (2002). Mutant ubiquitin found in neurodegenerative disorders is a ubiquitin fusion degradation substrate that blocks proteasomal degradation. *Journal of Cell Biology*, 157(3), 417–427. <https://doi.org/10.1083/jcb.200111034>
- Lindsten, K., Menéndez-Benito, V., Masucci, M. G., Dantuma, N. P. (2003). A transgenic mouse model of the ubiquitin/proteasome system. *Nature biotechnology*, 21(8), 897–902. <https://doi.org/10.1038/nbt851>
- Lu, S. J., Liou, T. H., Yen, C. F., i wsp. (2019). Determinants of Employment Outcome for the People with Schizophrenia Using the WHODAS 2.0. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 29(2), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s10926-018-9794-6>
- Mabb, A. M., Ehlers, M. D. (2010). Ubiquitination in postsynaptic function and plasticity. In *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 26: 179–210. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100109-104129>
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of general psychiatry*, 62(9), 975–983. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975>
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., i wsp. (2007). Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 191, 30–37. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020982>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. In *Epidemiologic Reviews*. 30, 1;67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791–1802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- McKlveen, J. M., Myers, B., Flak, J. N., i wsp. (2013). Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion. *Biological Psychiatry*, 74(9), 672–679. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.024>
- Menezes, N. M., Arenovich, T., Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. In *Psychological Medicine*. 36, 10: 1349–1362. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007951>
- Morin, L., Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 8, 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Mueser, K. T., Deavers, F., Penn, D. L., Cassisi, J. E. (2013). Psychosocial treatments for schizophrenia. In *Annual Review of Clinical Psychology*. 9: 465–497. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>

- Myeku, N., Clelland, C. L., Emrani, S., i wsp. (2016). Tau-driven 26S proteasome impairment and cognitive dysfunction can be prevented early in disease by activating cAMP-PKA signaling. *Nature Medicine*, 22(1), 46–53. <https://doi.org/10.1038/nm.4011>
- Nayok, S. B., Maurya, R., Akshatha H.S., D., Malleshwara Thimmaiah, S. (2021). Insights into the pathophysiology of aripiprazole induced sialorrhoea: A case report. In *Schizophrenia Research*. 228: 227–228. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.019>
- Nuño, L., Barrios, M., Moller, M. D., i wsp. (2019). An international survey of Psychiatric-Mental-Health Nurses on the content validity of the International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for Schizophrenia. *International Journal of Mental Health Nursing*, 28(4), 867–878. <https://doi.org/10.1111/inm.12586>
- Nuño, L., Barrios, M., Vancampfort, D., Rojo, E., Gómez-Benito, J., Guilera, G. (2021). Functioning in schizophrenia: a Delphi study covering the perspective of physiotherapists. *Disability and Rehabilitation*, 43(26), 3733–3740. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1748729>
- Nuño, L., Guilera, G., Coenen, M., Rojo, E., Gómez-Benito, J., Barrios, M. (2019). Functioning in schizophrenia from the perspective of psychologists: A worldwide study. *PLoS ONE*, 14(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217936>
- Owen, M. J., Sawa, A., Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. In *The Lancet*. 388, 10039: 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Peralta, V., Cuesta, M. J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia research*, 49(3), 269–285. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00071-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00071-2)
- Peritogiannis, V., Nikolaou, P. (2020). Functioning in community-dwelling patients with schizophrenia spectrum disorders in rural Greece. *International Journal of Social Psychiatry*, 66(2), 111–117. <https://doi.org/10.1177/0020764019882709>
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 162(10), 1785–1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD000088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000088.pub2>
- Pickart C. M. (2001). Mechanisms underlying ubiquitination. *Annual review of biochemistry*, 70, 503–533. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.503>
- Rauch, A., Cieza, A., Stucki, G. (2008). How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 44(3), 329–342.
- Ramachandran, P. S., Keiser, M. S., Davidson, B. L. (2013). Recent Advances in RNA Interference Therapeutics for CNS Diseases. In *Neurotherapeutics*. 10, 3: 473–485. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0183-8>

- Reddy, P. H., Reddy, T. P. (2011). Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. *Current Alzheimer research*, 8(4), 393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>
- Reinheckel, T., Ullrich, O., Sitte, N., Grune, T. (2000). Differential impairment of 20S and 26S proteasome activities in human hematopoietic K562 cells during oxidative stress. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 377(1), 65–68. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1717>
- Roe, D., Hasson-Ohayon, I., Kravetz, S., Yanos, P. T., Lysaker, P. H. (2008). Call it a monster for lack of anything else: Narrative insight in psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(12), 859–865. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31818ec6e7>
- Ross, C. A., Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 10(7), S10. <https://doi.org/10.1038/nm1066>
- Ross, C. A., Poirier, M. A. (2005). Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration?. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 6(11), 891–898. <https://doi.org/10.1038/nrm1742>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. In *PLoS Medicine*. 2, 5: 0413–0433. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sanders, L. L. O., De Souza Menezes, C. E., Chaves Filho, A. J. M., i wsp. (2017). α -Lipoic Acid as Adjunctive Treatment for Schizophrenia: An Open-Label Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), 697–701. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000800>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and treatment options. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 39(9), 638–645.
- Schmidt, L. M., Hesse, M., Lykke, J. (2011). The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia-A 15-year follow-up study. Dual diagnosis over 15 years. *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.011>
- Schulman, B. A., Wade Harper, J. (2009). Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: The apex for downstream signalling pathways. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 10, 5: 319–331. <https://doi.org/10.1038/nrm2673>
- Schulze, T. G., Muller, D. J., Krauss, H., i wsp. (2002). Further evidence for age of onset being an indicator for severity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 68(2-3), 343–345. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00306-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00306-8)
- Schuntermann M. F. (2005). The implementation of the International Classification of Functioning, Disability and Health in Germany: experiences and problems. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 28(2), 93–102. <https://doi.org/10.1097/00004356-200506000-00001>

- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry*, 15, 193. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0578-7>
- Sin, J., Spain, D. (2017). Psychological interventions for trauma in individuals who have psychosis: A systematic review and meta-analysis. In *Psychosis*. 9, 1: 67–81. <https://doi.org/10.1080/17522439.2016.1167946>
- Singh, B. N., Rao, K. S., Rao, C. M. (2010). Ubiquitin-proteasome-mediated degradation and synthesis of MyoD is modulated by α B-crystallin, a small heat shock protein, during muscle differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1803(2), 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.11.009>
- Stucki, G., Cieza, A., Melvin, J. (2007). The international classification of functioning, disability and health: A unifying model for the conceptual description of the rehabilitation strategy. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 39(4), 279–285. <https://doi.org/10.2340/16501977-0041>
- Świtaj, P., Anczewska, M., Chrostek, A., i wsp. (2012). Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC psychiatry*, 12, 193. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-193>
- Thornicroft, G., Rose, D., Kassam, A., & Sartorius, N. (2007). Stigma: ignorance, prejudice or discrimination?. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 190, 192–193. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025791>
- Tramutola, A., Di Domenico, F., Barone, E., Perluigi, M., & Butterfield, D. A. (2016). It Is All about (U)biqutin: Role of Altered Ubiquitin-Proteasome System and UCHL1 in Alzheimer Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 2756068. <https://doi.org/10.1155/2016/2756068>
- Üstün, T. B., Chatterji, S., Bickenbach, J., Kostanjsek, N., Schneider, M. (2003). The International Classification of Functioning, Disability and Health: A new tool for understanding disability and health. *Disability and Rehabilitation*, 25(11–12), 565–571. <https://doi.org/10.1080/0963828031000137063>
- van Loo, K. M., Martens, G. J. (2007). Genetic and environmental factors in complex neurodevelopmental disorders. *Current genomics*, 8(7), 429–444. <https://doi.org/10.2174/138920207783591717>
- van Os, J., Kapur, S. (2009). Schizophrenia. In *The Lancet*. 374, 9690: 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., i wsp. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. In *World Psychiatry*. 14, 3: 339–347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vawter, M. P. (2000). Dysregulation of the neural cell adhesion molecule and neuropsychiatric disorders. *European journal of pharmacology*, 405(1-3), 385–395. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00568-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00568-9)

- Vijay-Kumar, S., Bugg, C. E., Cook, W. J. (1987). Structure of ubiquitin refined at 1.8 Å resolution. *Journal of molecular biology*, 194(3), 531–544. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90679-6](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90679-6)
- Voges, D., Zwickl, P., & Baumeister, W. (1999). The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annual review of biochemistry*, 68, 1015–1068. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.1015>
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., Hochman, K. M. (2004). Schizophrenia: Etiology and course. *Annual Review of Psychology*, 55, 401–430. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141950>
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of general psychiatry*, 57(9), 907–913. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
- Weinberger D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44(7), 660–669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Wilkinson K. D. (2005). The discovery of ubiquitin-dependent proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(43), 15280–15282. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504842102>
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. In *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 8, 3: 457–472. <https://doi.org/10.1017/S146114570500516X>
- World Health Organization. (2007). *International classification of functioning, disability, and health: children & youth version : ICF-CY*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2018). *International Classification of Diseases 11th Revision*. World Health Organization
- World Health Organization. (2017). *Mental Health Atlas*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Yadranji Aghdam, S., & Mahmoudpour, A. (2016). Proteasome Activators, PA28 α and PA28 β , Govern Development of Microvascular Injury in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *International journal of nephrology*, 2016, 3846573. <https://doi.org/10.1155/2016/3846573>
- Ye, Y., Rape, M. (2009). Building ubiquitin chains: E2 enzymes at work. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 10, 11: 755–764. <https://doi.org/10.1038/nrm2780>
- Zahid, A., Best, M. W. (2021). Stigma towards individuals with schizophrenia: Examining the effects of negative symptoms and diagnosis awareness on preference for social distance. *Psychiatry research*, 297, 113724. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113724>

9 ZAŁĄCZNIKI (ANEKS)

9.1 Zgoda Komisji Bioetycznej

UCHWAŁA
KOMISJI BIOETYCZNEJ O PROJEKCIE EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO
Numer RNN/208/17/KE z dnia 11 lipca 2017 r.

(przy korespondencji dotyczącej niniejszej decyzji prosimy powoływać się każdorazowo na powyższy numer i datę Uchwały)

Główny badacz i wykonawca:

Lek.med. Waldemar Kryszkowski, Oddział Ogólnopsychiatryczny, Specjalistyczny Psychiatryczny ZOZ, Szpital im. Babińskiego w Łodzi, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź

Mgr Artur Fabijan, student na Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Tytuł badania:

Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego.

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t. j. Dz. U. z 2015 r. Nr 277, poz. 464, ze zm.), ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2012r., poz.491), ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2015 r. nr 107, poz. 876 i 1918, ze zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. poz. 208), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz. 480), zarządzenia nr 66/2014 z dnia 25 września 2014 r. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie powołania Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz zarządzenia nr 8/2015 z 16 lutego 2015 r. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie wprowadzenia Regulaminu pracy Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, po przeanalizowaniu wniosku, zapoznaniu się z projektem opinii dotyczącej zgłoszonego badania, w głosowaniu tajnym, Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (wypełniając zobowiązania ICH GCP) uchwała, co następuje:

§ 1

1. Pozytywnie opiniuje wniosek dotyczący badania, na podstawie złożonych dokumentów, których wykaz określa załącznik nr 1.
2. Wniosek zaopiniowany został bez dodatkowych zastrzeżeń.

§ 2

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Odwołanie od niniejszej uchwały wnosi się za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi do Odwoławczej Komisji Bioetycznej, w terminie 14 dni od dnia otrzymania uchwały wyrażającej opinię.

Anna Kidawa
Sekretarz Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi
Anna Kidawa

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi
Józef Drzewoski
prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Lista obecności na posiedzeniu Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi,
w dniu 11 lipca 2017 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Zawód, specjalność	Miejsce pracy	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski Przewodniczący Komisji	Lekarz medycyny, internista, diabetolog, farmakolog kliniczny	Emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	
2.	Ks. dr Paweł Sudowski, Z-ca Przewodniczącego Komisji	Duchowny, teologia moralna	Parafia Św. Katarzyny Aleksandryjskiej w Poddębicach	<i>P. Sudowski</i>
3.	Prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół	Lekarz medycyny, pediatra, specjalista w zakresie medycyny wieku rozwojowego	Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości UM	<i>D. Chlebna-Sokół</i>
4.	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński	Lekarz medycyny, neurolog	Klinika Neurologii i Udarów Mózgu UM	<i>A. Głąbiński</i>
5.	Prof. dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska	psychiatra	Klinika Psychiatrii Wiek Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM	<i>I. Kłoszewska</i>
6.	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krasomski	Lekarz medycyny, ginekolog-położnik, biochemik	Klinika Ginekologii i Położnictwa II Katedra Ginekologii i Położnictwa UM	<i>G. Krasomski</i>
7.	Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski	Lekarz medycyny, chirurg onkolog	Klinika Chirurgii Onkologicznej UM	<i>J. Piekarski</i>
8.	Prof. dr hab. n. med. Henryk Stępień	Lekarz medycyny, endokrynologia	Zakład Immunoendokrynologii UM	<i>H. Stępień</i>
9.	Dr hab. n. med. prof. nadzw. Marta Woldańska-Okońska	Rehabilitacja medyczna	Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej UM	<i>M. Woldańska-Okońska</i>
10.	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman	Lekarz medycyny, pediatria, immunologia kliniczna	Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wiekowego Rozwoju UM	<i>K. Zeman</i>
11.	Dr n. prawn. Rafał Budzisz	Prawnik	Uniwersytet Łódzki w Łodzi	<i>R. Budzisz</i>
12.	Mgr Elżbieta Kubańska	Pielęgniarka	Pracownik emerytowany	<i>E. Kubańska</i>
13.	Mgr Elżbieta Piotrowska- Rutkowska	Farmaceutka	Naczelna Izba Aptekarska, ul. Długa 16 w Warszawie	<i>E. Piotrowska-Rutkowska</i>
14.	Ks. prof. dr hab. Jan Wolski	Duchowny, bioetyk	Wyższe Seminarium Duchowne w Łodzi	<i>J. Wolski</i>
15.	Dr n. med. Elżbieta Jaszczuk	Lekarz medycyny, anestezjologia i intensywna terapia	Przedstawicielka Okręgowej Rady Lekarskiej w Łodzi	<i>E. Jaszczuk</i>

z wyjątkiem
Sekretarz Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi
Mielus
Anna Kidawa

ZAŁĄCZNIK Nr 1 DO UCHWAŁY
KOMISJI BIOETYCZNEJ O PROJEKCIE EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO
Numer RNN/208/17/KE z dnia 11 lipca 2017 r.

(przy korespondencji dotyczącej niniejszej decyzji prosimy powoływać się każdorazowo na powyższy numer i datę Uchwały)

Główny badacz i wykonawca:

Lek.med. Waldemar Kryszkowski, Oddział Ogólnopsychiatryczny, Specjalistyczny Psychiatryczny ZOZ, Szpital im. Babińskiego w Łodzi, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź
Mgr Artur Fabijan, student na Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Tytuł badania:

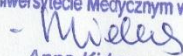
Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego.

Do Komisji wpłynęły następujące dokumenty:

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej
2. Protokół badania
3. Informacja dla badanego
4. Formularz świadomej zgody badanego
5. Formularz świadomej zgody badanego na badania genetyczne
6. Wzory kwestionariuszy
7. Wykaz ośrodków biorących udział w badaniu i współwykonawców
8. Życiorysy: lek.med. Waldemara Kryszkowskiego oraz mgr Artura Fabijana
9. Zgoda z-cy dyrektora Specjalistycznego Psychiatrycznego ZOZ w Łodzi, ul. Aleksandrowska 159

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi


prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

na zgodę
Sekretarz Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

Anna Kidewa

9.2 Wzory zgód uczestnika projektu

Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół
Opieki Zdrowotnej, Szpital im. Babińskiego w Łodzi
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159

Tytuł projektu: „Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Główny Badacz: lek. med Waldemar Kryszkowski.

Współbadacz: mgr Artur Fabijan

FORMULARZ ZGODY UCZESTNIKA PROJEKTU NAUKOWEGO

Ja,(imię i nazwisko badanego)
oświadczam, że zapoznałam/em się z Formularzem Świadomej Zgody Uczestnika Projektu Naukowego skierowanego dla grup kontrolnej i badanej na temat projektu naukowego pod tytułem:

„Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Członek/członkowie zespołu udzielili mi odpowiednich i wyczerpujących wyjaśnień dotyczących tego badania i jego celów. Przed podjęciem decyzji miałam/em możliwość zadawania pytań i uzyskania dodatkowych informacji.

Świadomie i dobrowolnie wyrażam zgodę na udział w realizowanym projekcie badawczym.

Zostałam/łem także poinformowana/y, że mogę wycofać niniejszą zgodę w dowolnym momencie trwania badania bez jakiegokolwiek wpływu na dalszą opiekę medyczną.

Oświadczam również, że zostałam/łem poinformowana/y o sposobach i zasadach przeprowadzenia badania oraz oceny niektórych parametrów za pomocą skal i kwestionariuszy.

Potwierdzam, że wyrażam zgodę na udostępnienie dokumentacji medycznej dotyczącej mojej osoby, osobom opisanym w tekście informacji dla pacjenta, a także wyrażam zgodę na wykorzystanie uzyskanych danych przy zachowaniu poufności

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych zgodnie z ustawą o ich ochronie.

Podpis Pacjenta

Data i miejsce

Podpis Badacza

Współbadacz projektu naukowego: *mgr Artur Fabijan* | mail: artur8944@wp.pl | tel. kom.: 793 300 028

Tytuł projektu: „Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Główny badacz: lek. med Waldemar Kryszkowski.

Współbadacz: mgr Artur Fabijan

FORMULARZ ZGODY UCZESTNIKA PROJEKTU NAUKOWEGO NA PRZEPROWADZENIE BADAŃ GENETYCZNYCH

Ja,(imię i nazwisko badanego)
oświadczam, że zapoznałam/em się z Formularzem Świadomej Zgody Uczestnika Projektu Naukowego skierowanego dla grup kontrolnej i badanej na temat projektu naukowego pod tytułem:

„Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Członek/członkowie zespołu udzielili mi odpowiednich i wyczerpujących wyjaśnień dotyczących tego badania i jego celów. Przed podjęciem decyzji miałam/em możliwość zadawania pytań i uzyskania dodatkowych informacji.

Świadomie i dobrowolnie wyrażam zgodę na wykorzystanie mojego materiału biologicznego do przeprowadzenia oznaczeń genetycznych oraz przechowanie go w celu późniejszych analiz.

Zostałam/łem także poinformowana/y, że mogę wycofać niniejszą zgodę w dowolnym momencie trwania badania bez jakiegokolwiek wpływu na dalszą opiekę medyczną.

Oświadczam również, że zostałam/łem poinformowana/y o sposobach i zasadach przeprowadzenia badania oraz oceny niektórych parametrów za pomocą skal i kwestionariuszy.

Potwierdzam, że wyrażam zgodę na udostępnienie dokumentacji medycznej dotyczącej mojej osoby, osobom opisanym w tekście informacji dla pacjenta, a także wyrażam zgodę na wykorzystanie uzyskanych danych przy zachowaniu poufności.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych zgodnie z ustawą o ich ochronie.

Podpis pacjenta

Data i miejsce

Podpis współbadacza

Współbadacz projektu naukowego: *mgr Artur Fabijan* | mail: artur8944@wp.pl | tel. kom.: 793 300 028 |

Tytuł projektu: „Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Główny Badacz: lek. med. Waldemar Kryszkowski

Współbadacz: mgr Artur Fabijan

INFORMACJA DLA UCZESTNIKA PROJEKTU NAUKOWEGO

Tytuł badania:

„Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Szanowni Państwo !

Projekt badawczy skierowany jest do osób pełnoletnich zarówno mężczyzn jak i kobiet, dobrowolnie i nieodpłatnie wyrażających chęć na udział w badaniu naukowym. Warunkiem przystąpienia do badania jest świadoma zgoda i wykluczenie przeciwwskazań.

Osoby badane zostaną zapoznane ze szczegółami projektu. Po wyrażeniu zgody przez uczestnika, zostanie przeprowadzony dokładny wywiad, odpowiednio dobrane testy oraz ocena wybranych parametrów za pomocą skal i kwestionariuszy. Wszystkie zebrane dane zostaną odniesione do poszczególnych kodów rozszerzonej wersji kwestionariusza Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF). Dodatkowo zostanie pobrana krew w objętości 4ml do probówki, która zostanie poddana badaniom biochemicznym.

Celem badania jest analiza koniugatów ubikwytyna-proteasom, ocena szlaków sygnałowych dla procesów neuroregeneracyjnych, ocena danych klinicznych i ich korelacja z przeprowadzonymi badaniami biochemicznymi

Miejszem przeprowadzenia badań będzie Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej, Szpital im. Babińskiego w Łodzi przy ul. Aleksandrowskiej 159, oraz Zakład Biochemii Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy ul. Mazowieckiej 6/8 w Łodzi.

Zebrane dane uzyskane od Pani/Pana zostaną oznakowane w sposób uniemożliwiający identyfikację danych personalnych przez osoby niepowołane. Istnieje możliwość, że wyniki badań zostaną opublikowane w jednym z czasopism naukowych. Sposób ich publikacji nie będzie umożliwiał identyfikacji uczestników projektu naukowego.

Współbadacz projektu naukowego: mgr Artur Fabijan | mail: artur8944@wp.pl tel. kom.: 793 300 028

Tytuł projektu: „Molekularna i kliniczna analiza profilu pacjentów ze schizofrenią, zespołem paranoidalnym i zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu uzależnienia mieszanego”

Główny Badacz: *lek. med. Waldemar Kryszkowski*

Współbadacz: *mgr Artur Fabijan*

Jeżeli powyższe informacje wydają się Pani/Panu niepełne lub ma Pani/Pan inne wątpliwości i pytania, zostaną one wyjaśnione przez Koordynatora.

W czasie badania będziecie Państwo mogli stale kontaktować się z Koordynatorem prowadzącym badanie, któremu należy też zgłaszać wszystkie niepokojące Państwa objawy, gdyby się pojawiły.

Udział w badaniu jest dobrowolny, istnieje możliwość wycofania się z niego na każdym etapie jego trwania bez jakiegokolwiek wpływu na dalszą opiekę medyczną. Wszystkie uzyskane informacje od Państwa przetwarzane będą wyłącznie na potrzeby prowadzonego badania i nie będą udostępniane osobom trzecim. Dane osobowe mają charakter poufny (zgodnie z Ustawą z dn. 29. 08. 97 roku o Ochronie Danych Osobowych Dz. Ust. nr 133 poz. 883).

Projekt realizowany jest przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi tj., Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej, Szpital im. Babińskiego w Łodzi oraz Zakład Biochemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Główny badacz

.....
Lek med. Waldemar Kryszkowski

Współbadacz

.....
mgr Artur Fabijan

Współbadacz projektu naukowego: *mgr Artur Fabijan* | mail: artur8944@wp.pl | tel. kom.: 793 300 028

9.3 Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania Niepełnosprawności i Zdrowia - zestaw rozszerzony ICF dla schizofrenii

ICF-based Documentation Form

Reminder: The categories of the Generic Set are indicated by the letter (G).

PATIENT INFORMATION

BODY FUNCTIONS		No impairment	Mild impairment	Moderate impairment	Severe impairment	Complete impairment	Not specified	Not applicable
Physiological functions of body systems (including psychological functions)								
<i>How much impairment does the person have in ...</i>								
		0	1	2	3	4	8	9
b114	Orientation functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>General mental functions of knowing and ascertaining one's relation to self, to others, to time and to one's surroundings. Inclusions: functions of orientation to time, place and person; orientation to self and others; disorientation to time, place and person Exclusions: consciousness functions (b110); attention functions (b140); memory functions (b144)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9
b117	Intellectual functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>General mental functions, required to understand and constructively integrate the various mental functions, including all cognitive functions and their development over the life span. Inclusions: functions of intellectual growth; intellectual retardation, mental retardation, dementia Exclusions: memory functions (b144); thought functions (b160); higher-level cognitive functions (b164)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9
b122	Global psychosocial functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>General mental functions, as they develop over the life span, required to understand and constructively integrate the mental functions that lead to the formation of the interpersonal skills needed to establish reciprocal social interactions, in terms of both meaning and purpose. Inclusions: such as in autism</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9
b130	Energy and drive functions (G)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>General mental functions of physiological and psychological mechanisms that cause the individual to move towards satisfying specific needs and general goals in a persistent manner. Inclusions: functions of energy level, motivation, appetite, craving (including craving for substances that can be abused) and impulse control Exclusions: consciousness functions (b110); temperament and personality functions (b126); sleep functions (b134); psychomotor functions (b147); emotional functions (b152)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9

b134	Sleep functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>General mental functions of periodic, reversible and selective physical and mental disengagement from one's immediate environment accompanied by characteristic physiological changes. Inclusions: functions of amount of sleeping, and onset, maintenance and quality of sleep; functions involving the sleep cycle, such as in insomnia, hypersomnia and narcolepsy Exclusions: consciousness functions (b110); energy and drive functions (b130); attention functions (b140); psychomotor functions (b147)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
b140	Attention functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Specific mental functions of focusing on an external stimulus or internal experience for the required period of time. Inclusions: functions of sustaining attention, shifting attention, dividing attention, sharing attention; concentration; distractibility Exclusions: consciousness functions (b110); energy and drive functions (b130); sleep functions (b134); memory functions (b144); psychomotor functions (b147); perceptual functions (b156)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
b144	Memory functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Specific mental functions of registering and storing information and retrieving it as needed. Inclusions: functions of short-term and long-term memory, immediate, recent and remote memory; memory span; retrieval of memory; remembering; functions used in recalling and learning, such as in nominal, selective and dissociative amnesia Exclusions: consciousness functions (b110); orientation functions (b114); intellectual functions (b117); attention functions (b140); perceptual functions (b156); thought functions (b160); higher-level cognitive functions (b164); mental functions of language (b167); calculation functions (b172)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
b147	Psychomotor functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Specific mental functions of control over both motor and psychological events at the body level. Inclusions: functions of psychomotor control, such as psychomotor retardation, excitement and agitation, posturing, catatonia, negativism, ambitendency, echopraxia and echolalia; quality of psychomotor function Exclusions: consciousness functions (b110); orientation functions (b114); intellectual functions (b117); energy and drive functions (b130); attention functions (b140); mental functions of language (b167); mental functions of sequencing complex movements (b176)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
b152	Emotional functions (G)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<p>Specific mental functions related to the feeling and affective components of the processes of the mind. Inclusions: functions of appropriateness of emotion, regulation and range of emotion; affect; sadness, happiness, love, fear, anger, hate, tension, anxiety, joy, sorrow; lability of emotion; flattening of affect Exclusions: temperament and personality functions (b126); energy and drive functions (b130)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9	
b156	Perceptual functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<p>Specific mental functions of recognizing and interpreting sensory stimuli. Inclusions: functions of auditory, visual, olfactory, gustatory, tactile and visuospatial perception, such as a hallucination or illusion Exclusions: consciousness functions (b110); orientation functions (b114); attention functions (b140); memory functions (b144); mental functions of language (b167); seeing and related functions (b210-b229); hearing and vestibular functions (b230-b249); additional sensory functions (b250-b279)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9	
b160	Thought functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<p>Specific mental functions related to the ideational component of the mind. Inclusions: functions of pace, form, control and content of thought; goal-directed thought functions, non-goal directed thought functions; logical thought functions, such as pressure of thought, flight of ideas, thought block, incoherence of thought, tangentiality, circumstantiality, delusions, obsessions and compulsions Exclusions: intellectual functions (b117); memory functions (b144); psychomotor functions (b147); perceptual functions (b156); higher-level cognitive functions (b164); mental functions of language (b167); calculation functions (b172)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9	
b164	Higher-level cognitive functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<p>Specific mental functions especially dependent on the frontal lobes of the brain, including complex goal-directed behaviours such as decision-making, abstract thinking, planning and carrying out plans, mental flexibility, and deciding which behaviours are appropriate under what circumstances; often called executive functions. Inclusions: functions of abstraction and organization of ideas; time management, insight and judgement; concept formation, categorization and cognitive flexibility Exclusions: memory functions (b144); thought functions (b160); mental functions of language (b167); calculation functions (b172)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>								
		0	1	2	3	4	8	9	
b180	Experience of self and time functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<p>Specific mental functions related to the awareness of one's identity, one's body, one's position in the reality of one's environment and of time. Inclusions: functions of experience of self, body image and time</p> <p>Sources of information:</p>								

		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation			
		Description of the problem:						
		0	1	2	3	4	8	9
b330	Fluency and rhythm of speech functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Functions of the production of flow and tempo of speech. Inclusions: functions of fluency, rhythm, speed and melody of speech; prosody and intonation; impairments such as stuttering, stammering, cluttering, bradylalia and tachylalia Exclusions: mental functions of language (b167); voice functions (b310); articulation functions (b320)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
		Description of the problem:						
		0	1	2	3	4	8	9
b530	Weight maintenance functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Functions of maintaining appropriate body weight, including weight gain during the developmental period. Inclusions: functions of maintenance of acceptable Body Mass Index (BMI); impairments such as underweight, cachexia, wasting, overweight, emaciation and such as in primary and secondary obesity Exclusions: assimilation functions (b520); general metabolic functions (b540); endocrine gland functions (b555)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
		Description of the problem:						
		0	1	2	3	4	8	9
b640	Sexual functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Mental and physical functions related to the sexual act, including the arousal, preparatory, orgasmic and resolution stages. Inclusions: functions of the sexual arousal, preparatory, orgasmic and resolution phase: functions related to sexual interest, performance, penile erection, clitoral erection, vaginal lubrication, ejaculation, orgasm; impairments such as in impotence, frigidity, vaginismus, premature ejaculation, priapism and delayed ejaculation Exclusions: procreation functions (b660); sensations associated with genital and reproductive functions (b670)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
		Description of the problem:						
		0	1	2	3	4	8	9
b765	Involuntary movement functions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Functions of unintentional, non- or semi-purposive involuntary contractions of a muscle or group of muscles. Inclusions: involuntary contractions of muscles; impairments such as tremors, tics, mannerisms, stereotypies, motor perseveration, chorea, athetosis, vocal tics, dystonic movements and dyskinesia Exclusions: control of voluntary movement functions (b760); gait pattern functions (b770)</p>								
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>								
		Description of the problem:						

ACTIVITIES AND PARTICIPATION								
Execution of a task or action by an individual and involvement in a life situation								
<i>How much difficulty does the person have in the ...</i>								
P	= performance of ...							
C	= capacity in ...							
		0	1	2	3	4	8	9
d155	Acquiring skills	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Developing basic and complex competencies in integrated sets of actions or tasks so as to initiate and follow through with the acquisition of a skill, such as manipulating tools or playing games like chess. Inclusion: acquiring basic and complex skills		Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation						
Description of the problem:								
		0	1	2	3	4	8	9
d160	Focusing attention	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intentionally focusing on specific stimuli, such as by filtering out distracting noises.		Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation						
Description of the problem:								
		0	1	2	3	4	8	9
d163	Thinking	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Formulating and manipulating ideas, concepts and images, whether goal-oriented or not, either alone or with others, such as creating fiction, proving a theorem, playing with ideas, brainstorming, meditating, pondering, speculating or reflecting. Exclusions: solving problems (d175); making decisions (d177)		Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation						
Description of the problem:								
		0	1	2	3	4	8	9
d166	Reading	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Performing activities involved in the comprehension and interpretation of written language (e.g. books, instructions or newspapers in text or Braille), for the purpose of obtaining general knowledge or specific information. Exclusion: learning to read (d140)		Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation						
Description of the problem:								

Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d175	Solving problems	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Finding solutions to questions or situations by identifying and analysing issues, developing options and solutions, evaluating potential effects of solutions, and executing a chosen solution, such as in resolving a dispute between two people. Inclusions: solving simple and complex problems Exclusions: thinking (d163); making decisions (d177)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d177	Making decisions	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Making a choice among options, implementing the choice, and evaluating the effects of the choice, such as selecting and purchasing a specific item, or deciding to undertake and undertaking one task from among several tasks that need to be done. Exclusions: thinking (d163); solving problems (d175)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d210	Undertaking a single task	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carrying out simple or complex and coordinated actions related to the mental and physical components of a single task, such as initiating a task, organizing time, space and materials for a task, pacing task performance, and carrying out, completing and sustaining a task. Inclusions: undertaking a simple or complex task; undertaking a single task independently or in a group Exclusions: acquiring skills (d155); solving problems (d175); making decisions (d177); undertaking multiple tasks (d220)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d220	Undertaking multiple tasks	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carrying out simple or complex and coordinated actions as components of multiple, integrated and complex tasks in sequence or simultaneously. Inclusions: undertaking multiple tasks; completing multiple tasks; undertaking multiple tasks independently and in a group Exclusions: acquiring skills (d155); solving problems (d175); making decisions (d177); undertaking a single task (d210)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d230	Carrying out daily routine (G)	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Carrying out simple or complex and coordinated actions in order to plan, manage and complete the requirements of day-to-day procedures or duties, such as budgeting time and making plans for separate activities throughout the day. Inclusions: managing and completing the daily routine; managing one's own activity level Exclusion: undertaking multiple tasks (d220)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>		Description of the problem:						
Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d240	Handling stress and other psychological demands	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Carrying out simple or complex and coordinated actions to manage and control the psychological demands required to carry out tasks demanding significant responsibilities and involving stress, distraction or crises, such as driving a vehicle during heavy traffic or taking care of many children. Inclusions: handling responsibilities; handling stress and crisis</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>		Description of the problem:						
Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d310	Communicating with - receiving - spoken messages	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Comprehending literal and implied meanings of messages in spoken language, such as understanding that a statement asserts a fact or is an idiomatic expression.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>		Description of the problem:						
Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d315	Communicating with - receiving - nonverbal messages	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Comprehending the literal and implied meanings of messages conveyed by gestures, symbols and drawings, such as realizing that a child is tired when she rubs her eyes or that a warning bell means that there is a fire. Inclusions: communicating with - receiving - body gestures, general signs and symbols, drawings and photographs</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>		Description of the problem:						
Description of the problem:		0	1	2	3	4	8	9
d330	Speaking	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Producing words, phrases and longer passages in spoken messages with literal and implied meaning, such as expressing a fact or telling a story in oral language.								
	Sources of information:								
	<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation					
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d335	Producing nonverbal messages	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Using gestures, symbols and drawings to convey messages, such as shaking one's head to indicate disagreement or drawing a picture or diagram to convey a fact or complex idea.								
	Inclusion: producing body gestures, signs, symbols, drawings and photographs								
	Sources of information:								
	<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation					
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d350	Conversation	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Starting, sustaining and ending an interchange of thoughts and ideas, carried out by means of spoken, written, sign or other forms of language, with one or more people one knows or who are strangers, in formal or casual settings.								
	Inclusions: starting, sustaining and ending a conversation; conversing with one or many people								
	Sources of information:								
	<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation					
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d470	Using transportation	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Using transportation to move around as a passenger, such as being driven in a car or on a bus, rickshaw, jitney, animal-powered vehicle, or private or public taxi, bus, train, tram, subway, boat or aircraft.								
	Inclusions: using human-powered transportation; using private motorized or public transportation								
	Exclusions: moving around using equipment (d465); driving (d475)								
	Sources of information:								
	<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation					
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d475	Driving	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Being in control of and moving a vehicle or the animal that draws it, travelling under one's own direction or having at one's disposal any form of transportation, such as a car, bicycle, boat or animal-powered vehicle.								
	Inclusions: driving human-powered transportation, motorized vehicles, animal-powered vehicles								
	Exclusions: moving around using equipment (d465); using transportation (d470)								

Sources of information:												
<input type="checkbox"/> Case history			<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire			<input type="checkbox"/> Clinical examination		<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:												
						0	1	2	3	4	8	9
d510	Washing oneself	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Washing and drying one's™ whole body, or body parts, using water and appropriate cleaning and drying materials or methods, such as bathing, showering, washing hands and feet, face and hair, and drying with a towel. Inclusions: washing body parts, the whole body; and drying oneself Exclusions: caring for body parts (d520); toileting (d530)												
Sources of information:												
<input type="checkbox"/> Case history			<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire			<input type="checkbox"/> Clinical examination		<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:												
						0	1	2	3	4	8	9
d520	Caring for body parts	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Looking after those parts of the body, such as skin, face, teeth, scalp, nails and genitals, that require more than washing and drying. Inclusions: caring for skin, teeth, hair, finger and toe nails Exclusions: washing oneself (d510); toileting (d530)												
Sources of information:												
<input type="checkbox"/> Case history			<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire			<input type="checkbox"/> Clinical examination		<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:												
						0	1	2	3	4	8	9
d540	Dressing	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carrying out the coordinated actions and tasks of putting on and taking off clothes and footwear in sequence and in keeping with climatic and social conditions, such as by putting on, adjusting and removing shirts, skirts, blouses, pants, undergarments, saris, kimono, tights, hats, gloves, coats, shoes, boots, sandals and slippers. Inclusions: putting on or taking off clothes and footwear and choosing appropriate clothing												
Sources of information:												
<input type="checkbox"/> Case history			<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire			<input type="checkbox"/> Clinical examination		<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:												
						0	1	2	3	4	8	9
d570	Looking after one's health	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ensuring physical comfort, health and physical and mental well-being, such as by maintaining a balanced diet, and an appropriate level of physical activity, keeping warm or cool, avoiding harms to health, following safe sex practices, including using condoms, getting immunizations and regular physical examinations. Inclusions: ensuring one's physical comfort; managing diet and fitness; maintaining one's health												
Sources of information:												
<input type="checkbox"/> Case history			<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire			<input type="checkbox"/> Clinical examination		<input type="checkbox"/> Technical investigation				

Description of the problem:

		0	1	2	3	4	8	9
d610	Acquiring a place to live	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Buying, renting, furnishing and arranging a house, apartment or other dwelling. Inclusions: buying or renting a place to live and furnishing a place to live Exclusions: acquisition of goods and services (d620); caring for household objects (d650)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d620	Acquisition of goods and services	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selecting, procuring and transporting all goods and services required for daily living, such as selecting, procuring, transporting and storing food, drink, clothing, cleaning materials, fuel, household items, utensils, cooking ware, domestic appliances and tools; procuring utilities and other household services. Inclusions: shopping and gathering daily necessities Exclusion: acquiring a place to live (d610)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d630	Preparing meals	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Planning, organizing, cooking and serving simple and complex meals for oneself and others, such as by making a menu, selecting edible food and drink, getting together ingredients for preparing meals, cooking with heat and preparing cold foods and drinks, and serving the food. Inclusions: preparing simple and complex meals Exclusions: eating (d550); drinking (d560); acquisition of goods and services (d620); doing housework (d640); caring for household objects (d650); caring for others (d660)								
Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d640	Doing housework	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Managing a household by cleaning the house, washing clothes, using household appliances, storing food and disposing of garbage, such as by sweeping, mopping, washing counters, walls and other surfaces; collecting and disposing of household garbage; tidying rooms, closets and drawers; collecting, washing, drying, folding and ironing clothes; cleaning footwear; using brooms, brushes and vacuum cleaners; using washing machines, driers and irons. Inclusions: washing and drying clothes and garments; cleaning cooking area and utensils; cleaning living area; using household appliances, storing daily necessities and disposing of garbage Exclusions: acquiring a place to live (d610); acquisition of goods and services (d620); preparing meals (d630); caring for household objects (d650); caring for others (d660)								
Sources of information:								

		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9
d650	Caring for household objects	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Maintaining and repairing household and other personal objects, including house and contents, clothes, vehicles and assistive devices, and caring for plants and animals, such as painting or wallpapering rooms, fixing furniture, repairing plumbing, ensuring the proper working order of vehicles, watering plants, grooming and feeding pets and domestic animals. Inclusions: making and repairing clothes; maintaining dwelling, furnishings and domestic appliances; maintaining vehicles; maintaining assistive devices; taking care of plants (indoor and outdoor) and animals</p> <p>Exclusions: acquiring a place to live (d610); acquisition of goods and services (d620); doing housework (d640); caring for others (d660); remunerative employment (d850)</p>									
Sources of information:									
		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
<i>9/19 Description</i>									
of the problem:									

			0	1	2	3	4	8	9
d660	Assisting others	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Assisting household members and others with their learning, communicating, self-care, movement, within the house or outside; being concerned about the well-being of household members and others.</p> <p>Inclusions: assisting others with self-care, movement, communication, interpersonal relations, nutrition and health maintenance</p> <p>Exclusion: remunerative employment (d850)</p>									
Sources of information:									
		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:									

			0	1	2	3	4	8	9
d710	Basic interpersonal interactions	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Interacting with people in a contextually and socially appropriate manner, such as by showing consideration and esteem when appropriate, or responding to the feelings of others.</p> <p>Inclusions: showing respect, warmth, appreciation, and tolerance in relationships; responding to criticism and social cues in relationships; and using appropriate physical contact in relationships</p>									
Sources of information:									
		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:									

			0	1	2	3	4	8	9
d720	Complex interpersonal interactions	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Maintaining and managing interactions with other people, in a contextually and socially appropriate manner, such as by regulating emotions and impulses, controlling verbal and physical aggression, acting independently in social interactions and acting in accordance with social rules and conventions.</p> <p>Inclusions: forming and terminating relationships; regulating behaviours within interactions; interacting according to social rules; and maintaining social space</p>									

Sources of information:									
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation									
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9
d730	Relating with strangers	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engaging in temporary contacts and links with strangers for specific purposes, such as when asking for directions or making a purchase.									
Sources of information:									
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation									
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9
d740	Formal relationships	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creating and maintaining specific relationships in formal settings, such as with employers, professionals or service providers. Inclusions: relating with persons in authority, with subordinates and with equals									
Sources of information:									
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation									
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9
d750	Informal social relationships	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entering into relationships with others, such as casual relationships with people living in the same community or residence, or with co-workers, students, playmates or people with similar backgrounds or professions. Inclusions: informal relationships with friends, neighbours, acquaintances, co-inhabitants and peers									
Sources of information:									
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation									
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9
d760	Family relationships	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creating and maintaining kinship relationships, such as with members of the nuclear family, extended family, foster and adopted family and step-relationships, more distant relationships such as second cousins or legal guardians. Inclusions: parent-child and child-parent relationships, sibling and extended family relationships									
Sources of information:									
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation									
Description of the problem:									
			0	1	2	3	4	8	9

d770	Intimate relationships	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Creating and maintaining close or romantic relationships between individuals, such as husband and wife, lovers or sexual partners. Inclusions: romantic, spousal and sexual relationships</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>									
			0	1	2	3	4	8	9
d820	School education	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Gaining admission to school, engaging in all school-related responsibilities and privileges, and learning the course material, subjects and other curriculum requirements in a primary or secondary education programme, including attending school regularly, working cooperatively with other students, taking direction from teachers, organizing, studying and completing assigned tasks and projects, and advancing to other stages of education.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>									
			0	1	2	3	4	8	9
d825	Vocational training	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Engaging in all activities of a vocational programme and learning the curriculum material in preparation for employment in a trade, job or profession.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>									
			0	1	2	3	4	8	9
d830	Higher education	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Engaging in the activities of advanced educational programmes in universities, colleges and professional schools and learning all aspects of the curriculum required for degrees, diplomas, certificates and other accreditations, such as completing a university bachelor's or master's course of study, medical school or other professional school.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the problem:</p>									
			0	1	2	3	4	8	9
d840	Apprenticeship (work preparation)	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Engaging in programmes related to preparation for employment, such as performing the tasks required of an apprenticeship, internship, articling and in-service training. Exclusion: vocational training (d825)								
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d845	Acquiring, keeping and terminating a job	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Seeking, finding and choosing employment, being hired and accepting employment, maintaining and advancing through a job, trade, occupation or profession, and leaving a job in an appropriate manner. Inclusions: seeking employment; preparing a resume or curriculum vitae; contacting employers and preparing interviews; maintaining a job; monitoring one's own work performance; giving notice; and terminating a job								
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d850	Remunerative employment (G)	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Engaging in all aspects of work, as an occupation, trade, profession or other form of employment, for payment, as an employee, full or part time, or self-employed, such as seeking employment and getting a job, doing the required tasks of the job, attending work on time as required, supervising other workers or being supervised, and performing required tasks alone or in groups. Inclusions: self-employment, part-time and full-time employment								
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d855	Non-remunerative employment	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Engaging in all aspects of work in which pay is not provided, full-time or part-time, including organized work activities, doing the required tasks of the job, attending work on time as required, supervising other workers or being supervised, and performing required tasks alone or in groups, such as volunteer work, charity work, working for a community or religious group without remuneration, working around the home without remuneration. Exclusion: Chapter 6 Domestic Life								
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
	Description of the problem:								
			0	1	2	3	4	8	9
d860	Basic economic transactions	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Engaging in any form of simple economic transaction, such as using money to purchase food or bartering, exchanging goods or services; or saving money.								

Sources of information:							
<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
Description of the problem:							

		0	1	2	3	4	8	9
d865	Complex economic transactions	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engaging in any form of complex economic transaction that involves the exchange of capital or property, and the creation of profit or economic value, such as buying a business, factory or equipment, maintaining a bank account or trading in commodities.								
Sources of information:								
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d870	Economic self-sufficiency	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Having command over economic resources, from private or public sources, in order to ensure economic security for present and future needs. Inclusions: personal economic resources and public economic entitlements								
Sources of information:								
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d910	Community life	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engaging in all aspects of community social life, such as engaging in charitable organizations, service clubs or professional social organizations. Inclusions: informal and formal associations; ceremonies Exclusions: non-remunerative employment (d855); recreation and leisure (d920); religion and spirituality (d930); political life and citizenship (d950)								
Sources of information:								
<input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation								
Description of the problem:								

		0	1	2	3	4	8	9
d920	Recreation and leisure	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engaging in any form of play, recreational or leisure activity, such as informal or organized play and sports, programmes of physical fitness, relaxation, amusement or diversion, going to art galleries, museums, cinemas or theatres; engaging in crafts or hobbies, reading for enjoyment, playing musical instruments; sightseeing, tourism and travelling for pleasure. Inclusions: play, sports, arts and culture, crafts, hobbies and socializing Exclusions: riding animals for transportation (d480); remunerative and non-remunerative work (d850 and d855); religion and spirituality (d930); political life and citizenship (d950)								
Sources of information:								

		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
		Description of the problem:							
			0	1	2	3	4	8	9
d930	Religion and spirituality	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<p>Engaging in religious or spiritual activities, organizations and practices for self-fulfilment, finding meaning, religious or spiritual value and establishing connection with a divine power, such as is involved in attending a church, temple, mosque or synagogue, praying or chanting for a religious purpose, and spiritual contemplation.</p> <p>Inclusions: organized religion and spirituality</p>							
		Sources of information:							
		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
		Description of the problem:							

			0	1	2	3	4	8	9
d950	Political life and citizenship	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<p>Engaging in the social, political and governmental life of a citizen, having legal status as a citizen and enjoying the rights, protections, privileges and duties associated with that role, such as the right to vote and run for political office, to form political associations; enjoying the rights and freedoms associated with citizenship (e.g. the rights of freedom of speech, association, religion, protection against unreasonable search and seizure, the right to counsel, to a trial and other legal rights and protection against discrimination); having legal standing as a citizen.</p> <p>Exclusion: human rights (d940)</p>							
		Sources of information:							
		<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation				
		Description of the problem:							

ENVIRONMENTAL FACTORS		Complete facilitator	Severe facilitator	Moderate facilitator	Mild facilitator	No facilitator/barrier	Mild barrier	Moderate barrier	Substantial barrier	Complete barrier	Not specified	Not applicable
<p>Make up the physical, social and attitudinal environment in which people live and conduct their lives.</p> <p><i>How much of a facilitator or barrier does the person experience with respect to ...</i></p> <p>You can also rate environmental factors as both a facilitator and barrier if applicable.</p>		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e110	Products or substances for personal consumption											
<p>Any natural or human-made object or substance gathered, processed or manufactured for ingestion.</p> <p>Inclusions: food, drink and drugs</p> <p>Sources of information:</p> <p><input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e125	Products and technology for communication											
<p>Equipment, products and technologies used by people in activities of sending and receiving information, including those adapted or specially designed, located in, on or near the person using them.</p> <p>Inclusions: general and assistive products and technology for communication</p> <p>Sources of information:</p> <p><input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e130	Products and technology for education											
<p>Equipment, products, processes, methods and technology used for acquisition of knowledge, expertise or skill, including those adapted or specially designed.</p> <p>Inclusion: general and assistive products and technology for education</p> <p>Sources of information:</p> <p><input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e165	Assets											
<p>Products or objects of economic exchange such as money, goods, property and other valuables that an individual owns or of which he or she has rights of use.</p> <p>Inclusions: tangible and intangible products and goods, financial assets</p> <p>Sources of information:</p> <p><input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e310	Immediate family											

	Individuals related by birth, marriage or other relationship recognized by the culture as immediate family, such as spouses, partners, parents, siblings, children, foster parents, adoptive parents and grandparents. Exclusions: extended family (e315); personal care providers and personal assistants (e340)													
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation													
	Description of the facilitator/barrier:													
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9		
e315	Extended family													
	Individuals related through family or marriage or other relationships recognized by the culture as extended family, such as aunts, uncles, nephews and nieces. Exclusion: immediate family (e310)													
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation													
	Description of the facilitator/barrier:													

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9		
e320	Friends													
	Individuals who are close and ongoing participants in relationships characterized by trust and mutual support.													
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation													
	Description of the facilitator/barrier:													
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9		
e325	Acquaintances, peers, colleagues, neighbours and community members													
	Individuals who are familiar to each other as acquaintances, peers, colleagues, neighbours, and community members in situations of work, school, recreation, or other aspects of life, and who share demographic features such as age, gender, religious creed or ethnicity or pursue common interests. Exclusions: associations and organizational services (e5550)													
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation													
	Description of the facilitator/barrier:													
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9		
e330	People in positions of authority													
	Individuals who have decision-making responsibilities for others and who have socially defined influence or power based on their social, economic, cultural or religious roles in society, such as teachers, employers, supervisors, religious leaders, substitute decision-makers, guardians or trustees.													
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation													
	Description of the facilitator/barrier:													
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9		
e340	Personal care providers and personal assistants													

<p>Individuals who provide services as required to support individuals in their daily activities and maintenance of performance at work, education or other life situation, provided either through public or private funds, or else on a voluntary basis, such as providers of support for home-making and maintenance, personal assistants, transport assistants, paid help, nannies and others who function as primary caregivers. Exclusions: immediate family (e310); extended family (e315); friends (e320); general social support services (e5750); health professionals (e355)</p>											
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>											
<p>Description of the facilitator/barrier:</p>											

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e355	Health professionals											

<p>All service providers working within the context of the health system, such as doctors, nurses, physiotherapists, occupational therapists, speech therapists, audiologists, orthotist-prosthetists, medical social workers. Exclusion: other professionals (e360)</p>											
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>											
<p>Description of the facilitator/barrier:</p>											

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e360	Other professionals											

<p>All service providers working outside the health system, including social workers, lawyers, teachers, architects and designers. Exclusion: health professionals (e355)</p>											
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>											
<p>Description of the facilitator/barrier:</p>											

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e410	Individual attitudes of immediate family members											

<p>General or specific opinions and beliefs of immediate family members about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.</p>											
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>											
<p>Description of the facilitator/barrier:</p>											

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e415	Individual attitudes of extended family members											

<p>General or specific opinions and beliefs of extended family members about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.</p>											
<p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p>											
<p>Description of the facilitator/barrier:</p>											

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e420	Individual attitudes of friends											

<p>General or specific opinions and beliefs of friends about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.</p>											
<p>Sources of information:</p>											

	<input type="checkbox"/> Case history	<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire	<input type="checkbox"/> Clinical examination	<input type="checkbox"/> Technical investigation											
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e425	Individual attitudes of acquaintances, peers, colleagues, neighbours and community members														
General or specific opinions and beliefs of acquaintances, peers, colleagues, neighbours and community members about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.															
Sources of information:															
<input type="checkbox"/> Case history					<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire					<input type="checkbox"/> Clinical examination			<input type="checkbox"/> Technical investigation		
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e430	Individual attitudes of people in positions of authority														
General or specific opinions and beliefs of people in positions of authority about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.															
Sources of information:															
<input type="checkbox"/> Case history					<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire					<input type="checkbox"/> Clinical examination			<input type="checkbox"/> Technical investigation		
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e440	Individual attitudes of personal care providers and personal assistants														
General or specific opinions and beliefs of personal care providers and personal assistants about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.															
Sources of information:															
<input type="checkbox"/> Case history					<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire					<input type="checkbox"/> Clinical examination			<input type="checkbox"/> Technical investigation		
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e450	Individual attitudes of health professionals														
General or specific opinions and beliefs of health professionals about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.															
Sources of information:															
<input type="checkbox"/> Case history					<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire					<input type="checkbox"/> Clinical examination			<input type="checkbox"/> Technical investigation		
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e455	Individual attitudes of other professionals														
General or specific opinions and beliefs of health-related and other professionals about the person or about other matters (e.g. social, political and economic issues) that influence individual behaviour and actions.															
Sources of information:															
<input type="checkbox"/> Case history					<input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire					<input type="checkbox"/> Clinical examination			<input type="checkbox"/> Technical investigation		
Description of the facilitator/barrier:															
					+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e460	Societal attitudes														
General or specific opinions and beliefs generally held by people of a culture, society, subcultural or other social group about other individuals or about other social, political and economic issues that influence group or individual behaviour and actions.															
Sources of information:															

Case history

Patient reported questionnaire

Clinical examination

Technical investigation

Description of the facilitator/barrier:

		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e465	Social norms, practices and ideologies											
<p>Customs, practices, rules and abstract systems of values and normative beliefs (e.g. ideologies, normative world views and moral philosophies) that arise within social contexts and that affect or create societal and individual practices and behaviours, such as social norms of moral and religious behaviour or etiquette; religious doctrine and resulting norms and practices; norms governing rituals or social gatherings.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e525	Housing services, systems and policies											
<p>Services, systems and policies for the provision of shelters, dwellings or lodging for people.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e545	Civil protection services, systems and policies											
<p>Services, systems and policies aimed at safeguarding people and property. Exclusion: utilities services, systems and policies (e530)</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e550	Legal services, systems and policies											
<p>Services, systems and policies concerning the legislation and other law of a country.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e555	Associations and organizational services, systems and policies											
<p>Services, systems and policies relating to groups of people who have joined together in the pursuit of common, noncommercial interests, often with an associated membership structure.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e560	Media services, systems and policies											
<p>Services, systems and policies for the provision of mass communication through radio, television, newspapers and internet.</p> <p>Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation</p> <p>Description of the facilitator/barrier:</p>												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9

e570	Social security services, systems and policies																			
	Services, systems and policies aimed at providing income support to people who, because of age, poverty, unemployment, health condition or disability require public assistance that is funded either by general tax revenues or contributory schemes. Exclusion: economic services, systems and policies (e565)																			
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation																			
	Description of the facilitator/barrier:																			
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9								
e575	General social support services, systems and policies																			
	Services, systems and policies aimed at providing support to those requiring assistance in areas such as shopping, housework, transport, self-care and care of others in order to function more fully in society. Exclusions: personal care providers and personal assistants (e340); social security services, systems and policies (e570); health services, systems and policies (e580)																			
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation																			
	Description of the facilitator/barrier: <i>18/19 Description</i>																			
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9								
e580	Health services, systems and policies																			
	Services, systems and policies for preventing and treating health problems, providing medical rehabilitation and promoting a healthy lifestyle. Exclusion: general social support services, systems and policies (e575)																			
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation																			
	Description of the facilitator/barrier:																			
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9								
e585	Education and training services, systems and policies																			
	Services, systems and policies for the acquisition, maintenance and improvement of knowledge, expertise and vocational or artistic skills. See UNESCO's International Standard Classification of Education (ISCED-1997).																			
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation																			
	Description of the facilitator/barrier:																			
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9								
e590	Labour and employment services, systems and policies																			
	Services, systems and policies related to finding suitable work for persons who are unemployed or looking for different work, or to support individuals already employed who are seeking promotion. Exclusion: economic services, systems and policies (e565)																			
	Sources of information: <input type="checkbox"/> Case history <input type="checkbox"/> Patient reported questionnaire <input type="checkbox"/> Clinical examination <input type="checkbox"/> Technical investigation																			
	Description of the facilitator/barrier:																			

9.4 Tabela opisu klinicznego pacjenta

Kod pacjenta:

Kod pacjenta		Ciśnienie tętnicze krwi		Stosowane leczenie	
Płeć pacjenta	K/M	Tętno		Nazwa choroby 4	
Data urodzenia		Choroby współistniejące		Czas trwania	
Wiek [lata]		Nazwa choroby 1		Stosowane leczenie	
Miesiąc urodzenia		Czas trwania		Nazwa choroby 5	
Pora roku urodzenia		Stosowane leczenie		Czas trwania	
Masa ciała [Kg]		Nazwa choroby 2		Stosowane leczenie	
Wzrost [Cm}		Czas trwania		Systematyczność przyjmowanych zleconych leków (internistycznych)	
BMI		Nazwa choroby 3		Objawy niepożądane (leki niepsychiatryczne)	
Temperatura ciała [C]		Czas trwania			

Leukocyty [tys/ul]		PDW [fl]		BASO% [%]	
Erytrocyty [M/ul]		MPV [fl]		BASO [tys/ul]	
Hemoglobina [g/dl]		NEU% [%]		Glukoza [mg/dl]	
Hematokryt [%]		NEU [tys/ul]		Mocznik [mg/dl]	

MCV [fl]		LYMPH% [%]		BUN [mg/dl]	
MCH [pg]		LYMPH [tys/ul]		Kreatynina [mg/dl]	
MCHC [g/dl]		MON% [%]		EGFR [$\geq 60 \text{ml/min}/1.73^2$]	
RDW [%]		MON [tys/ul]		Sód [mmol/l]	
Płytki krwi [tys/ul]		EOS% [%]		Potas [mmol/l]	
PCT [%]		EOS [tys/ul]		AST [U/l]	

ALT [U/l]		Bilirubina		Inne znaczne odchylenia od normy przy przyjęciu pacjenta	
Bilirubina całkowita [mg/dl]		Azotyny			
Cholesterol całkowity [mg/dl]		Leukocyty			
Barwa moczu		Krew			
Przejrzystość		Ciała ketonowe			
Odczyn pH		Badanie mikroskopowe moczu			
Ciężar właściwy [g/ml]		Dodatkowe wyniki badania mikroskopowego			
Białko					
Glukoza					

Urobilinogen					
--------------	--	--	--	--	--

Obecność nieprawidłowości okołoporodowych		Choroby matki		Sytuacja finansowa	1/2/3/4/5
Sytuacja materialna w rodzinie	1/2/3/4/5	Choroby ojca		Wsparcie socjalne	1/2/3/4/5
Relacje z rodzicami	1/2/3/4/5	Choroby wśród rodzeństwa		Samodzielność	1/2/3/4/5
Liczba rodzeństwa		Choroby innych osób w rodzinie		Osoby z którymi pacjent mieszka	
Choroby psychiczne w rodzinie		Choroby innych osób w rodzinie		Warunki mieszkaniowe	1/2/3/4/5
Osoba chora		Wykształcenie		Wsparcie ze strony najbliższych osób	1/2/3/4/5
Wiek w którym rozpoznano chorobę		Obecność problemów w czasie edukacji		Liczba osób określanych przez pacjenta jako bliscy znajomi	
Choroby psychiczne w rodzinie		Źródło utrzymania		Chęć do nawiązywania nowych relacji	1/2/3/4/5
Osoba chora		Stanowisko na którym pacjent pracował bądź pracuje			
Wiek w którym rozpoznano chorobę		Łączny przepracowany czas			

Uzależnienie od nikotyny		Uzależnienie od BZD		Przyjmowana substancja	
Średnia dzienna liczba wypalanych papierosów dziennie		Typ BZD		Pierwszy kontakt - wiek	

Pierwszy kontakt z nikotyną miał miejsce w wieku		Średnie tygodniowe spożycie BZD		Średnia wielkość dawki	
Liczba podejmowanych prób rzucenia palenia		Uzależnienie od hazardu		Liczba przyjmowanych dawek	
Liczba paczkołat w wywiadzie		Przyjmowanie w trakcie życia narkotyków		Łączna ilość przyjętej substancji	
Uzależnienie od alkoholu		Uzależnienie od SPA		Przyjmowana substancja	
Średnia liczba wypijanego tygodniowo alkoholu		Marihuana, liczba przyjętych dawek		Pierwszy kontakt - wiek	
Pierwszy kontakt z alkoholem miał miejsce w wieku		Średnia wielkość jednej dawki		Łączna ilość przyjętej substancji	
Liczba podejmowanych prób zaprzestania spożywania alkoholu		Pierwszy kontakt z marihuaną miał kontakt w wieku		Średnia wielkość dawki	
Preferowany typ spożywanego alkoholu		Inne SPA		Liczba przyjmowanych dawek	

Stosowany neurlopetyk		Stosowane dawkowanie		Czas stosowania	
Stosowane dawkowanie		Czas stosowania		Stosowane leki niwelujące objawy pozapiramidowe	
Czas stosowania		Stosowany neurlopetyk		Stosowane dawkowanie	
Stosowany neurlopetyk		Stosowane dawkowanie		Czas stosowania	

Stosowane dawkowanie		Czas stosowania		Inne leki psychiatryczne	
Czas stosowania		Stosowany neuroleptyk		Stosowane dawkowanie	
Stosowany neuroleptyk		Stosowane dawkowanie		Czas stosowania	
Stosowane dawkowanie		Czas stosowania		Inne leki psychiatryczne	
Czas stosowania		Stosowany stabilizator		Stosowane dawkowanie	
Stosowany neuroleptyk		Stosowane dawkowanie		Czas stosowania	

Pierwsze badanie psychologiczne w wieku		Liczba hospitalizacji na podstawie UoOZP		Czas obecnej hospitalizacji	
Poziom wsparcia psychologicznego w ambulatorium	1/2/3/4/5	Łączna liczba hospitalizacji		Pewność rozpoznania	1/2/3/4/5
Pierwsze badanie psychiatryczne w wieku		Łączny czas hospitalizacji		Inne uwagi	
Wiek, w którym pojawiły się pierwsze objawy wg pacjenta		Czas jaki upłynął od ostatniej hospitalizacji do przyjęcia			
Wiek, w którym pojawiły się pierwsze objawy wg bliskich		Czas hospitalizacji po którym psychoza ustąpiła			
Objawy zauważone jako pierwsze przez pacjenta		Czas hospitalizacji po którym myśli S ustąpiły			
Objawy zauważone jako pierwsze przez bliskich		Współpraca podczas leczenia szpitalnego	1/2/3/4/5		

Wiek w którym zdiagnozowano obecne rozpoznanie		Współpraca podczas leczenia ambulatoryjnego	1/2/3/4/5		
Wiek w którym pacjent był hospitalizowany po raz pierwszy		Objawy niepożądane podczas leczenia			
Liczba hospitalizacji za zgodą pacjenta		Przy jakim dawkowaniu			

Echo myśli, zabieranie myśli, nasyłanie myśli, odsłonięcie myśli- przy przyjęciu	1/2/3/4/5	Echo myśli, zabieranie myśli, nasyłanie myśli, odsłonięcie myśli- przy wypisie	1/2/3/4/5	Nasilenie myśli suicydalnych przy przyjęciu	1/2/3/4/5
Nasilenie urojeń oddziaływania, wpływu owładnięcia – przy przyjęciu	1/2/3/4/5	Nasilenie urojeń oddziaływania, wpływu owładnięcia – przy wypisie	1/2/3/4/5	Nasilenie myśli suicydalnych przy wypisie	1/2/3/4/5
Nasilenie urojeń o treści dziwacznej lub niedostosowanej kulturowo - przyjęcie	1/2/3/4/5	Nasilenie urojeń o treści dziwacznej lub niedostosowanej kulturowo - wypis	1/2/3/4/5	Poziom zaburzenia ogólnego funkcjonowania przy przyjęciu	
Nasilenie urojeń innych niż powyżej przyjęcie	1/2/3/4/5	Nasilenie urojeń innych niż powyżej wypis	1/2/3/4/5	Poziom zaburzenia ogólnego funkcjonowania przy wypisie	
Nasilenie głosów omamowych komentujących lub dyskutujących przyjęcie	1/2/3/4/5	Nasilenie głosów omamowych komentujących lub dyskutujących wypis	1/2/3/4/5		
Nasilenie utrwalonych innych omamów niż przyjęciu	1/2/3/4/5	Nasilenie utrwalonych innych omamów niż przy wypisie	1/2/3/4/5		

Nasilenie formalnych zaburzeń myślenia - przyjęcie	1/2/3/4/5	Nasilenie formalnych zaburzeń myślenia - wypis	1/2/3/4/5		
Nasilenie objawów negatywnych - przyjęcie	1/2/3/4/5	Nasilenie objawów negatywnych - wypis	1/2/3/4/5		

9.5 Wykaz rycin oraz tabel

Ryciny

Ryc.1 Objawy podstawowe oraz dodatkowe wg Eugena Bleulera

Ryc. 2 Tabela przedstawiające różnice pomiędzy klasyfikacją DSM5 a ICD 10

Ryc. 3 Różnice pomiędzy klasyfikacją ICD 10 a nadchodząca klasyfikacją ICD 11

Ryc. 4 Struktura UB^{WT} i UBB⁺¹. Rycina przedstawia porównanie sekwencji aminokwasowej cząsteczek UB^{WT} oraz UBB⁺¹. Po lewej stronie widoczna struktura UB^{WT} oznaczona kolorem czerwonym. Po prawej stronie widoczna struktura UBB⁺¹ z dodatkowym ogonem +1 (+19 dodatkowych aminokwasów – kolor zielony)

Ryc. 5 Wyniki badania Western Blot (WB). Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 001 do 004 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 118 do 121. Po stronie prawej widoczne prążki zsyntetyzowanego dimeru UBB+1⁴⁸-Ub

Ryc. 6 Wyniki badania Western Blot (WB). Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 006 do 008 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 101 do 106

Ryc. 7 Wyniki badania Western Blot (WB). Przedstawione wyniki grupy kontrolnej (K) od numeru 005 do 006 (strona lewa) oraz grupy badanej (S) oznaczeni numerem od 112 do 116. Po stronie prawej widoczne prążki zsyntetyzowanego dimeru UBB+1⁴⁸-Ub

Tabele

- Tabela 1. Podsumowanie wykorzystanych rodzaju urządzenia wraz z pełną nazwą oraz producentem*
- Tabela 2. Spis odczynników zastosowanych w badaniu wraz producentem*
- Tabela 3. Tabela prezentująca spis plazmidów, wektory oraz antybiotyki zastosowane w badaniu*
- Tabela 4. Pochodzenie rodzinne, wykształcenie i sytuacja społeczno-ekonomiczna badanych pacjentów*
- Tabela 5. Antropometria oraz biochemiczna i fizyczna charakterystyka moczu. Wskaźnik masy ciała (BMI), skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP), częstość akcji serca / min (HR), ciężar właściwy moczu (USG)*
- Tabela 6. Skład krwi pacjentów. Hemoglobina (HBG), hematokryt (HCT), średnia objętość krwinki czerwonej (MCV), średnia waga hemoglobiny w krwince (MCH), średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC), zawartość czerwonych krwinek we krwi (RDW), płytki krwi (PLT), hematokryt płytkowy (PCT), szerokość dystrybucji płytek krwi (PDW), średnia objętość płytek krwi (MPV), azot mocznika (BUN), aminotransferaza asparaginowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT)*
- Tabela 7. Historia hospitalizacji uczestników z rozpoznaną schizofrenią*
- Tabela 8. Nasilenie objawów (skala 0-5). Ocena objawów w trakcie przyjęcia do szpitala (P), ocena objawów w trakcie wypisu (W)*
- Tabela 9. Liczba leków (n) z różnych klas stosowanych w leczeniu pacjentów*
- Tabela 10. Częstości stosowania 24 najczęściej stosowanych leków w badanej grupie pacjentów (n=31)*
- Tabela 11. Podstawowe parametry opisowości uwzględniające stan społeczny, ekonomiczny i zdrowotno-sanitarny pacjentów*
- Tabela 12. Częstości uzależnień oraz używania substancji psychoaktywnych (PSA) [n (%)] w badanej grupie*
- Tabela 13. Dane ilościowe opisujące narażenie na substancje psychoaktywne. Substancje psychoaktywne (SPA)*
- Tabela 14. Podsumowanie wyników ICF dotyczących funkcji ciała (fizjologiczne funkcje układów ciała)*

Tabela 15 Podsumowanie wyników ICF dotyczących aktywności i uczestnictwa (wykonanie przez jednostkę zadania lub działania oraz zaangażowanie w sytuację życiową) z wyróżnieniem wykonania zadań (P) i zdolności do wykonywania zadań (C). Pokazano współczynniki korelacji Pearsona z wartościami p między aspektami P i C każdego kodu ICF. Częstości występowania braku określonej sprawności lub wydolności uznawane za ICF dają wynik równy zeru w skali od 0 do 4 oraz przedstawiono wyniki dokładnego testu niezależności Fishera

Tabela 16 Podsumowanie wyników ICF dotyczących czynników środowiskowych (składają się na środowisko fizyczne, społeczne i podstawowe, w którym ludzie żyją i prowadzą swoje życie). Ile facylitatora (zakres -4 – 0) lub bariery (zakres 0 – 4) doświadcza osoba w odniesieniu do danego czynnika środowiskowego. Test t dla jednej próbki dla średniej = 0

9.6 Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Załącznik nr 4
do Regulaminu postępowania w sprawie nadania stopnia doktora
w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

Artur Fabijan
.....
(imię i nazwisko Kandydata)

Łódź, 21.06.2023.....

PRZEWODNICZĄCY RADY NAUKOWEJ
DYSCYPLINY / UNIWERSYTETU*

OŚWIADCZENIE AUTORA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Świadomy/-a odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana przeze mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Oświadczam również, że prezentowana przeze mnie rozprawa doktorska lub jej część nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem stopnia naukowego w żadnej wyższej uczelni, instytucie badawczym i/lub jednostce badawczo-rozwojowej.

21.06.2023 *Artur Fabijan*
.....
(data i podpis Kandydata)

* Niewłaściwe skreślić.