

Marta Grancow-Grabka¹, Agnieszka Gmitrowicz¹,
Agnieszka Pawełczyk², Tomasz Pawełczyk²

Received: 17.08.2016
Accepted: 14.09.2016
Published: 30.09.2016

Zmiany sprawności funkcji poznawczych w trakcie suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 w grupie chorych na schizofrenię – przegląd systematyczny

Changes in cognitive performance during supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with schizophrenia – a systematic review

¹ Klinika Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz

² Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik: dr hab. n. med. Dominik Strzelecki

Adres do korespondencji: Marta Grancow-Grabka, Klinika Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: marta.grancow@gmail.com

Streszczenie

Deficyt w obszarze funkcjonowania poznawczego jest stałym fenomenem opisywanym w populacji osób z rozpoznaniem schizofrenii – w okresie przedchorobowym, w trakcie pogorszeń, jak również między kolejnymi epizodami. Zaburzenie funkcjonowania poznawczego stanowi niezależny czynnik rokowniczy w schizofrenii. Badania wskazują, że właśnie od tego wymiaru patologii zależą takie wykładniki funkcjonowania pacjentów, jak: wyniki leczenia i rehabilitacji, współpraca w leczeniu, funkcjonowanie zawodowe, rodzinne i społeczne, zdolność do samodzielnej egzystencji oraz jakość życia. Dotychczasowe metody leczenia schizofrenii nie zapewniają wystarczającej poprawy w zakresie tego wymiaru choroby. W okresie ostatnich 25 lat testowano użyteczność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 jako monoterapii oraz jako augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego w schizofrenii. Uzyskane wyniki są niejednoznaczne, choć podkreśla się tzw. pozytywny trend uzyskiwanych wyników w zakresie poprawy objawowej. Stosunkowo rzadko oceniano wpływ suplementacji preparatami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcjonowanie poznawcze osób z rozpoznaniem schizofrenii. Korzystny wpływ suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi na funkcjonowanie poznawcze ma uzasadnienie teoretyczne. Wśród znanych działań tych substancji mogących wpływać na usprawnienie funkcji poznawczych należy wymienić: działanie immunomodulacyjne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, poprawę parametrów stresu oksydacyjnego, zmiany w zakresie neurotransmisji oraz wpływ na procesy plastyczności neuronalnej. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie systematycznego przeglądu wyników badań dotyczących zmian sprawności funkcjonowania poznawczego u osób z rozpoznaniem schizofrenii będących w trakcie suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3.

Słowa kluczowe: schizofrenia, funkcje poznawcze, deficyt poznawczy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, suplementacja

Abstract

Cognitive function deficit is a constant phenomenon described in the population of patients with schizophrenia – in the premorbid period, during exacerbations and between the successive episodes. Cognitive dysfunction is an independent prognostic factor in schizophrenia. Studies indicate that this pathology dimension affects patient-functioning indicators, such as: treatment and rehabilitation outcomes, cooperation during treatment, professional, family and social functioning, the ability to live independently as well as the quality of life. Current methods for the treatment of schizophrenia fail to ensure sufficient improvement in this dimension of the disease. The usefulness of omega-3 polyunsaturated fatty acids, both as a monotherapy and an augmentation of antipsychotic treatment in schizophrenia, has been investigated during the last 25 years. The obtained results are inconclusive, however, a positive tendency in the outcomes related to symptomatic improvement have been observed. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the cognitive functioning of patients diagnosed with schizophrenia has been relatively rarely evaluated. However, there is a theoretical rationale for the beneficial effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function. The known effects of these substances that could contribute to the improvement in cognitive function include: immunomodulatory effects in the CNS, improvement of oxidative stress parameters, changes in neurotransmission

as well as effects on neuroplasticity. The aim of this paper is to present a systematic review of research findings on the changes in cognitive performance in patients diagnosed with schizophrenia who receive omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation.

Key words: schizophrenia, cognitive functions, cognitive deficit, omega-3 polyunsaturated fatty acids, supplementation

WPROWADZENIE

Badania potwierdzają, że deficyty poznawcze to zjawisko powszechne u osób z rozpoznaniem schizofrenii – w okresie zarówno prodromalnym (Seidman *et al.*, 2010), jak i objawowym (Heinrichs i Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately *et al.*, 2009). Obniżenie sprawności funkcji poznawczych cechuje większość osób chorujących i kształtuje się na poziomie od mniej więcej jednego do dwóch odchyłeń standardowych poniżej wyników uzyskiwanych w populacji ludzi zdrowych (Fusar-Poli *et al.*, 2012; Heinrichs i Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately *et al.*, 2009). Zaburzenie funkcjonowania poznawczego jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w schizofrenii i ma wpływ na odległe wyniki leczenia i rokowanie w chorobie (Green, 1996; Green *et al.*, 2004). Sprawne funkcjonowanie aparatu poznawczego wydaje się kluczowe w nawiązaniu i utrzymaniu współpracy w procesie leczenia, zaplanowaniu i wdrożeniu działań rehabilitacyjnych oraz systematycznej farmakoterapii, co jest bezpośrednio związane z wglądem w objawy chorobowe i motywacją pacjenta do wdrożenia i utrzymania leczenia. Metaanaliza z 2006 roku wykazała, że wgląd w objawy choroby również wiąże się bezpośrednio ze stwierdzanymi deficytami w funkcjonowaniu poznawczym (Aleman *et al.*, 2006), podobnie jak możliwość skrupulatnego wypełniania zaleceń lekarskich i współpracy w leczeniu (Heinrichs, 2005). Liczne badania udowadniają, że rozmiar deficytu poznawczego w schizofrenii jest powiązany z takimi wskaźnikami rokowniczymi, jak: lekooporność, częstość i długość hospitalizacji, funkcjonowanie zawodowe, możliwość samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym, jakość życia (Allott *et al.*, 2011; Milev *et al.*, 2005; Tolman i Kurtz, 2012). Wśród różnorodnych interwencji podejmowanych w terapii wszystkich stadiów schizofrenii wyjątkową pozycję zyskały w okresie ostatnich 25 lat wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WKT omega-3). Właściwości tych substancji, rola, jaką odgrywają w rozwoju i funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Bondi *et al.*, 2014; Innis, 2008; Joffe *et al.*, 2014), a także potencjalne znaczenie w patogenezie schizofrenii (Horrobin, 1998) inspirowały wielu badaczy do stosowania ich zarówno u osób chorych w okresie remisji objawowej oraz w ostrej fazie choroby, z przeważającymi objawami negatywnymi, jak i u osób „jedynie” obciążonych ryzykiem rozwoju choroby (Fusar-Poli i Berger, 2012; Irving *et al.*, 2006; Schlögelhofer *et al.*, 2014). Mimo niejednoznacznych wyników, a może właśnie ze względu na nie, projektowane są wciąż nowe interwencje z użyciem tych substancji. Dodatkową motywacją do takich wysiłków

stanowi fakt, że WKT omega-3 nie są obciążone ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a badania z innych dziedzin medycyny, zwłaszcza kardiologii, potwierdzają ich jednoznacznie korzystny wpływ na zdrowie człowieka (Kris-Etherton *et al.*, 2002; Wen *et al.*, 2014).

Podejmowane dotychczas wysiłki w zakresie opracowania metod farmakologicznych poprawiających funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii nie zakończyły się sukcesem (Keefe *et al.*, 2013; Vingerhoets *et al.*, 2015). W tym kontekście próba zastosowania WKT jako potencjalnie korzystnej interwencji wydaje się w pełni uzasadniona, zwłaszcza że istnieją przesłanki teoretyczne i eksperymentalne uprawdopodobniające korzystny wpływ tych substancji na funkcjonowanie poznawcze. Wśród znanych działań WKT omega-3 mogących wyjaśniać poprawę w zakresie funkcji poznawczych należy wymienić: działanie immunomodulacyjne w obrębie OUN, poprawę parametrów stresu oksydacyjnego, zmiany w zakresie neurotransmisji oraz wpływ na procesy plastyczności neuronalnej (Knöchel *et al.*, 2015).

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie systematycznego przeglądu wyników badań dotyczących zmian sprawności funkcjonowania poznawczego u osób z rozpoznaniem schizofrenii będących w trakcie suplementacji WKT.

METODA

W prezentowanym artykule przedstawiono wyniki badań, w których oceniano wpływ suplementacji WKT na funkcje poznawcze w schizofrenii.

Artykuły dotyczące omawianego zagadnienia zostały pozyskane przez przeszukanie bazy MEDLINE. Kwerenda objęła artykuły opublikowane w latach 1988–2015. Słowa kluczowe użyte w poszukiwaniach obejmowały hasła: schizofrenia, funkcje poznawcze, deficyt funkcji poznawczych, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi.

WYNIKI

Badania nad wpływem suplementacji WKT omega-3 i omega-6 na funkcje poznawcze w schizofrenii

W trakcie badań nad skutecznością suplementacji WKT w schizofrenii rzadko badano wpływ takiego postępowania

na wskaźniki funkcjonowania poznawczego. Poniżej przedstawiono założenia i wyniki badań prowadzonych w tym zakresie.

- Vaddadi i wsp. (1989) – badanie randomizowane z kontrolą placebo i podwójnie ślepą próbą oceniało wpływ suplementacji kwasami tłuszczowymi omega-6 (linolowym i gamma-linolenowym) i witaminą E na stan neurologiczny, psychiczny i poznawczy 37 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, jak również częstość występowania późnych dyskinez. Wpływ antydyskinezy kwasów tłuszczowych omega-6 okazał się nieznaczący klinicznie, ale zaobserwowano poprawę w zakresie psychopatologii i funkcjonowania pamięci ocenianej Skalą Pamięci Wechslera (*Wechsler Memory Scale*, WMS).
- Fenton i wsp. (2001) przeprowadzili badanie, w którym 87 pacjentów przewlekłe chorujących na schizofrenię lub zaburzenie schizoafektywne i mimo leczenia przeciwpsychotycznego prezentujących rezydualne objawy losowo przydzielono do grupy otrzymującej dziennie 3 g kwasu eikozapentaenowego (omega-3) (43 osoby) lub placebo (44 osoby). Badanie trwało 16 tygodni i było podwójnie zaślepienie. Funkcje poznawcze oceniano na początku badania i po 16 tygodniach, do oceny użyto baterii testów neuropsychologicznych (*The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, RBANS). W badaniu nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie funkcjonowania poznawczego między badanymi grupami.
- W czasie badania Bergera i wsp. (2007) prowadzonego z udziałem osób z pierwszym epizodem psychozy oceniono funkcjonowanie poznawcze pacjentów przed prowadzoną suplementacją WKT omega-3 i w jej trakcie. U 47 pacjentów wykonano test niacynowy i na podstawie jego wyników zakwalifikowano ich do dwóch podgrup – z dodatnim i ujemnym wynikiem próby (*niacinsensitive* i *niacin-insensitive*). Następnie przeprowadzono badanie neuropsychologiczne przy użyciu baterii testów CANTAB (*The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Analiza statystyczna zebranych danych wykazała, że pacjenci z pierwszym epizodem schizofrenii przyjmujący preparat WKT omega-3, którzy prezentowali zmniejszoną wrażliwość na niacynę, osiągnęli gorsze wyniki testów oceniających funkcjonowanie pamięci krótkoterminowej w porównaniu z pacjentami z prawidłową wrażliwością na niacynę, co może świadczyć o zaburzeniu metabolizmu WKT w grupie pacjentów obciążonych większym deficytem poznawczym (Berger *et al.*, 2007; Proffitt *et al.*, 2003).
- Norwescy badacze w trakcie próby klinicznej badającej wpływ suplementacji kwasem eikozapentaenowym (EPA) (omega-3) i substancjami o działaniu przeciwutleniającym na przebieg i ciężkość schizofrenii przeprowadzili eksperyment oceniający wpływ ww. augmentacji na funkcjonowanie poznawcze. Do badania zakwalifikowano 46 osób z objawami psychotycznymi. Możliwe były cztery warianty interwencji: 2 g/d EPA z substancjami antyoksydacyjnymi (witamina C w dawce 1000 mg/d i wi-

tamina E w dawce 364 mg/d), same substancje antyoksydacyjne, sam kwas eikozapentaenowy, podwójne placebo. U pacjentów wykonano badanie szeroką baterią testów neuropsychologicznych na początku badania i po czterech miesiącach interwencji (drugie badanie wykonano u 33 chorych). Tym samym zestawem testów przebadano 20 zdrowych osób dopasowanych pod względem płci i wieku (grupa kontrolna). Bateria testów neuropsychologicznych zawierała testy uwagi (test ciągłego wykonywania CPT, test Stroopa), pamięci operacyjnej (*Paced Auditory Serial Addition Test*), pamięci i uczenia językowego (*Hopkins Verbal Learning Test*), pamięci wzrokowej (*Kimura Recurring Recognition Figures Test*) i funkcji wykonawczych (test fluencji słownej). Wyniki analizowano w odniesieniu do stężeń WKT w erytrocytach badanych. Jedynie parametry uwagi okazały się skorelowane ze stosowaną interwencją. Co ciekawe, wykorzystywanie w monoterapii substancji antyoksydacyjnych i kwasów tłuszczowych pogarszało wyniki testów badających uwagę u pacjentów z niskim stężeniem WKT, podczas gdy łączna interwencja je poprawiała. W omówieniu wyników badacze spekulowali, że obserwowany efekt mógł być spowodowany nasileniem stresu oksydacyjnego w przypadku monoterapii kwasami tłuszczowymi, co mogło wywołać upośledzenie funkcjonowania receptora NMDA oraz zwiększenie rozpadu błon komórkowych (Landrø i Bentsen, 2007).

- W 2011 roku Reddy i wsp. przeprowadzili badanie otwarte, w którym 27 pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii trwającej nie dłużej niż 9 lat (średni czas trwania choroby wynosił 4,15 roku), leczonym od co najmniej miesiąca stabilną dawką leku przeciwpsychotycznego II generacji, podawano dodatkowo 2 g dziennie preparatu kwasu eikozapentaenowego (EPA) (omega-3) przez 24 tygodnie. U chorych przeprowadzono badanie funkcji wykonawczych przy użyciu Testu Sortowania Kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sort Test*, WCST) na początku badania, a następnie po 4, 12 i 24 tygodniach, jak również baterii testów RBANS na początku i w 24. tygodniu badania. Stwierdzono redukcję częstości błędów perseweracyjnych w teście WCST (średnio 28,2 błędów na początku i 18,4 błędów na końcu badania). Zarówno w pięciu domenach funkcjonowania poznawczego ocenianych baterią RBANS (uwaga, pamięć bezpośrednia, pamięć odroczone, funkcje językowe, funkcje przestrzenne), jak i w wyniku globalnym nie odnotowano różnic między wartościami uzyskanymi na początku badania i w 24. tygodniu próby.

Stężenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych a funkcje poznawcze w schizofrenii

Dotychczas tylko w dwóch projektach badano zależność między stężeniem WKT w komórkach obwodowych osób chorujących na schizofrenię a wynikami testów mierzących funkcje poznawcze. Pierwsze badanie zostało przeprowadzone w Japonii i oceniało zależność między stężeniem

WKT w erytrocytach osób z rozpoznaniem schizofrenii a wskaźnikami funkcjonowania poznawczego istotnymi dla funkcjonowania społecznego. W badaniu porównywano stężenia WKT, nasyconych kwasów tłuszczowych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych u 25 chorych z rozpoznaniem klinicznym schizofrenii i u 32 zdrowych ochotników. U chorych przeprowadzono także badanie skalą krótkiej oceny psychiatrycznej (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), ocenę poznania społecznego (Frequency Judgment Task – ocena 16 sytuacji społecznych w kategoriach prawdopodobieństwa ich wystąpienia) oraz innych mierników funkcjonowania poznawczego przy użyciu: japońskiego testu czytania (The Japanese Adult Reading Test, JART), Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych (*Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*, WAIS-R), powtarzania cyfr (*Digit Span*), testu piętnastu słów Reya (*Auditory Verbal Learning Test*, AVLT). Stężenia WKT (bez pozostałych badanych podgrup lipidów) okazały się niższe u osób chorych, przy czym nie zanotowano istotnych różnic między pacjentami leczonymi i nieleczonymi przeciwpyschotycznie. Stopień obniżenia stężeń WKT omega-3 korelował z ciężkością objawów pozytywnych i wskaźnikami deficytu poznania społecznego, nie zaobserwowano natomiast podobnej zależności między stężeniem WKT omega-3, objawami negatywnymi, miarami uwagi czy pamięci słuchowej (Sumiyoshi *et al.*, 2008).

Drugie badanie przeprowadzono w ramach projektu Amingera i wsp. (2010), dotyczącego suplementacji WKT w grupie osób podwyższonego ryzyka rozwoju psychozy (*ultra high risk*, UHR). U 80 pacjentów badanej grupy, nieleczonych przeciwpyschotycznie (*drug-naïve*), zbadano metodą chromatografii gazowej stężenie pięciu kwasów tłuszczowych w erytrocytach krwi obwodowej oraz przeprowadzono ocenę funkcji poznawczych przez pomiar tzw. *cognitive factor* w skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale – zsumowane wyniki objawów: zaburzenie uwagi, myślenie stereotypowe, dezorganizacja pojęciowa, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, pochłonięcie, dezorientacja, manieryzmy i zastyganie). Na tej podstawie podzielono pacjentów na trzy tercyle w zależności od uzyskanego wyniku: brak zaburzeń (7 pkt), zaburzenia graniczne (8–10 pkt), zaburzenia ewidentne (11 punktów i więcej). Jako drugą miarę zastosowano test ZVT (*Zahlen-Verbindungs Test* – badanie podobne w strukturze do testu łączenia punktów, oceniające szybkość przetwarzania informacji). Wyniki tego ostatniego testu okazały się najniższe w tercylu obejmującym pacjentów z deficytem funkcji poznawczych szacowanym na podstawie PANSS. Również stężenie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-9 (omega-9, 20:1; omega-9, 22:1) było podwyższone u pacjentów z zaznaczonym deficytem poznawczym, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia DHA (omega-3, 22:6) u tych samych pacjentów (Kim *et al.*, 2014).

WNIOSKI

Badania nad wpływem sprawności funkcjonowania poznawczego na wyniki leczenia schizofrenii pozwalają

na stwierdzenie, że nawet niewielka poprawa w tej domenie może się przełożyć na wymierne korzyści w codziennym funkcjonowaniu pacjentów, w miarach jakości życia oraz w rokowaniu krótko- i długoterminowym. Wobec niepełnej skuteczności w zakresie łagodzenia deficytu poznawczego przez dotychczasowe środki stosowane do leczenia objawów choroby – zarówno leki neuroleptyczne (Zhang *et al.*, 2013), jak i testowane substancje o innym niż neuroleptyczny mechanizmie działania (Keefe *et al.*, 2013; Vingerhoets *et al.*, 2015) – zastosowanie WKT w tym zakresie wydaje się opcją wartą rozważenia. Niewielka liczba prowadzonych do tej pory badań nad takim zastosowaniem kwasów tłuszczowych powinna motywować do projektowania badań poruszających ten problem kliniczny.

W pracach projektowych wskazane byłoby uwzględnienie zaleceń MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), czyli wytycznych inicjatywy badawczej Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego w Stanach Zjednoczonych (*National Institute of Mental Health*, NIMH) poświęconej leczeniu deficytu poznawczego w schizofrenii. Zalecenia obejmują m.in. wykorzystywanie specjalnie skompilowanej do tego celu baterii testów neuropsychologicznych i stosowanie aktywnej interwencji przez co najmniej sześć miesięcy (Kern *et al.*, 2008; Nuechterlein *et al.*, 2008). Przeważająco negatywne wyniki augmentacji leczenia przeciwpyschotycznego preparatami WKT wśród osób w chronicznej fazie choroby (Fusar-Poli i Berger, 2012; Irving *et al.*, 2006; Schlögelhofer *et al.*, 2014) przemawiają także za projektowaniem interwencji przy użyciu WKT wśród pacjentów z krótkim przebiegiem choroby lub nawet w okresie prodromalnym.

Ostatnią kwestią pozostaje pytanie, jakie zmiany w funkcjonowaniu pacjentów i rokowaniu można uzyskać, gdy połączy się stosowanie suplementacji WKT omega-3 z rehabilitacją poznawczą chorych. Dotychczasowe badania nad efektami metod pozafarmakologicznych usprawniających funkcje poznawcze przynoszą obiecujące efekty (McGurk *et al.*, 2007; Wykes *et al.*, 2011). Jest to ważne, bo badania wykazują, że osoby chorujące na schizofrenię mają lepszy wgląd w upośledzenie swoich funkcji poznawczych niż w objawy pozytywne czy negatywne procesu schizofrenicznego (Bayard *et al.*, 2009), co bezpośrednio może się przekładać na gotowość uczestniczenia w programach rehabilitacji poznawczej (Medalia i Bellucci, 2012).

Podsumowując: wobec podstaw teoretycznych i eksperymentalnych przemawiających za możliwą skutecznością WKT w łagodzeniu deficytu poznawczego w schizofrenii, przy jednocześnie niewielkiej liczbie badań eksplorujących ten problem badawczy i kliniczny, celowe byłoby zaprojektowanie randomizowanego badania suplementacyjnego z użyciem WKT trwającego minimum sześć miesięcy wśród osób ze stosunkowo krótkim przebiegiem zaburzeń psychotycznych, a następnie ocena zmian funkcjonowania poznawczego w grupie pacjentów objętych aktywną interwencją w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Aleman A, Agrawal N, Morgan KD *et al.*: Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 204–212.

Allott K, Liu P, Proffitt TM *et al.*: Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophr Res* 2011; 125: 221–235.

Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K *et al.*: Long-chain ω -3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146–154.

Bayard S, Capdevielle D, Boulenger JP *et al.*: Dissociating self-reported cognitive complaint from clinical insight in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 251–258.

Berger GE, Proffitt TM, McConchie M *et al.*: Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1867–1875.

Bondi CO, Taha AY, Tock JL *et al.*: Adolescent behavior and dopamine availability are uniquely sensitive to dietary omega-3 fatty acid deficiency. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 38–46.

Fenton WS, Dickerson F, Boronow J *et al.*: A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2071–2074.

Fusar-Poli P, Berger G: Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 179–185.

Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R *et al.*: Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 562–571.

Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321–330.

Green MF, Kern RS, Heaton RK: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72: 41–51.

Heinrichs RW: The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005; 60: 229–242.

Heinrichs RW, Zakzanis KK: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426–445.

Horrobin DF: The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 30: 193–208.

Innis SM: Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 2008; 1237: 35–43.

Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001257.

Joffre C, Nadjar A, Lebbadi M *et al.*: n-3 LCPUFA improves cognition: the young, the old and the sick. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 91: 1–20.

Keefe RS, Buchanan RW, Marder SR *et al.*: Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 2013; 39: 417–435.

Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF *et al.*: The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 214–220.

Kim SW, Schäfer MR, Klier CM *et al.*: Relationship between membrane fatty acids and cognitive symptoms and information processing in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2014; 158: 39–44.

Knöchel C, Voss M, Grüter F *et al.*: Omega 3 fatty acids: novel neurotherapeutic targets for cognitive dysfunction in mood disorders and schizophrenia? *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 663–680.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: American Heart Association. Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–2757.

Landrø NI, Bentsen H: The effects of a fatty acid and antioxidants on neuropsychological functioning in schizophrenia and related psychoses. *Schizophr Bull* 2007; 33: 529–530.

McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI *et al.*: A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1791–1802.

Medalia A, Bellucci D: Neuropsychologically informed interventions to treat cognitive impairment in schizophrenia. In: Marcopulos BA, Kurtz MM (eds.): *Clinical Neuropsychological Foundations of Schizophrenia*. Routledge, New York (NY) 2012: 275–302.

Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP *et al.*: Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23: 315–336.

Milev P, Ho BC, Arndt S *et al.*: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 495–506.

Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS *et al.*: The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 203–213.

Proffitt T, Wood SJ, Monfries R *et al.*: Bioactive lipids and cognitive function in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2003; 60 (suppl. 1): 153.

Reddy R, Fleet-Michaliszyn S, Condray R *et al.*: Reduction in perseverative errors with adjunctive ethyl-eicosapentaenoic acid in patients with schizophrenia: preliminary study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 84: 79–83.

Schlögelhofer M, Amminger GP, Schaefer MR *et al.*: Polyunsaturated fatty acids in emerging psychosis: a safer alternative? *Early Interv Psychiatry* 2014; 8: 199–208.

Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC *et al.*: North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group: Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 578–588.

Sumiyoshi T, Matsui M, Itoh H *et al.*: Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 157: 87–93.

Tolman AW, Kurtz MM: Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr Bull* 2012; 38: 304–315.

Vaddadi KS, Courtney P, Gilleard CJ *et al.*: A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1989; 27: 313–323.

Vingerhoets WAM, Bloemen OJN, Bakker G *et al.*: Pharmacological interventions for the MATRICS cognitive domains in schizophrenia: what's the evidence? In: Schmidt A, Borgwardt S (eds.): *Neuropsychopharmacology of Psychosis: Relation of Brain Signals, Cognition and Chemistry*. Frontiers Media SA, Lausanne 2015: 44–65.

Wen YT, Dai JH, Gao Q: Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 470–475.

Wykes T, Huddy V, Cellard C *et al.*: A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 472–485.

Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG *et al.*: Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1205–1218.