

Tomasz Pawełczyk, Agnieszka Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska

Uzupełnianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie może modyfikować przebieg schizofrenii: dane z badań epidemiologicznych i klinicznych otwartych

Essential omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation may modify the course of schizophrenia: data from epidemiological and open-label trials

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Tomasz Pawełczyk, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl

*Praca wykonana w związku z realizacją projektu badawczego nr N N402 243435 wspieranego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
This paper was supported by the grant number N N402 243435 from the Polish Ministry of Science and Higher Education*

Streszczenie

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3 są substancjami niezbędnymi dla prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Błony komórkowe neuronów OUN zawierają znaczne ilości kwasu dokozaheksaenowego (DHA) oraz arachidonowego, które warunkują sprawny przebieg kluczowych procesów rozwojowych, takich jak dojrzewanie i migracja neuronów, tworzenie kolców dendrytycznych, synaptogeneza, redukcja połączeń synaptycznych, procesy plastyczności neuronalnej. WKT omega-3 odpowiadają za utrzymanie znacznej płynności błon komórkowych, niezbędnej dla prawidłowego przebiegu procesów neurotransmisji. Metabolity fosfolipidów złożonych z WKT omega-3 należą do układu tzw. drugich przekaźników pośredniczących w przekazywaniu sygnału z receptora metabotropowego do wnętrza komórki. Metabolit kwasu arachidonowego – anandamid, jest naturalnym agonistą receptorów kanabinoidowych typu pierwszego (CB1) i bierze udział w zwrotnym przekazywaniu informacji z neuronu postsynaptycznego do presynaptycznego. Ponadto WKT omega-3 są źródłem substancji o silnym działaniu biologicznym, tzw. eikozanoidów, do których zalicza się prostaglandyny, prostacykliny, leukotrieny, lipoksyny, neuroprotektyny oraz resolwiny. Niedobory żywieniowe WKT omega-3 w krytycznych okresach rozwojowych mogą prowadzić do upośledzenia licznych procesów rozwojowych OUN, co może skutkować zaburzeniami przetwarzania informacji w okresie rozwojowym i upośledzeniem funkcji poznawczych uważanych za jeden z tzw. markerów endofenotypowych schizofrenii. Liczne badania epidemiologiczne, obserwacyjne oraz eksperymentalne wykazały występowanie zaburzeń metabolizmu WKT u chorych na schizofrenię, co stało się podstawą sformułowania przez D. Horrobina hipotezy błonowej rozwoju tej choroby. Zgodnie z nią u osobników podatnych zmiany składu błon komórkowych prowadzą do następstw czynnościowych OUN, wywołując zaburzenia procesu interakcji neurotransmiterów z receptorami błonowymi, czego efektem jest dysfunkcja neurotransmisji i pojawienie się objawów choroby. Powyższe dane doprowadziły do wykonania licznych badań epidemiologicznych oraz suplementacyjnych otwartych, które autorzy bliżej scharakteryzowali w niniejszym artykule.

Słowa kluczowe: schizofrenia, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, badania epidemiologiczne, badania kliniczne otwarte, leczenie, suplementacja

Summary

Polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-3 are essential for normal development of the central nervous system. Neuronal membranes contain high quantities of docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid, which are fundamental for the key developmental processes, such as neuronal maturation and migration, dendritic spines formation, synaptogenesis, pruning and neuronal plasticity. PUFAs are also responsible for sustaining the high neuronal membranes fluidity what is essential for effective neurotransmission. Omega-3 PUFAs are also the key components of membrane phospholipids whose metabolites, such as phosphatidylinositol, belong to so called second messengers which are responsible for signal transduction from metabotropic receptors to cell interior. Anandamide – arachidonic acid metabolite – is a natural cannabinoid type 1 (CB1) receptor agonist which serves as signal messenger from postsynaptic to pre-synaptic neuron. Moreover, omega-3 PUFAs are a source of extremely biologically active substances called eicosanoids, such as prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes, lipoxins, neuroprotectins and resolvins. Nutritional deficiencies of omega-3 PUFAs experienced in critical developmental periods may lead to information processing and cognitive functions disturbances, which are considered to be endophenotypic markers of schizophrenia. PUFAs metabolism disturbances were shown in schizophrenia patients in numerous epidemiological, experimental and observational studies, what became a foundation of membrane lipids hypothesis of schizophrenia development proposed by D. Horrobin. According to that hypothesis, vulnerable individuals experience membrane composition abnormalities leading to functional disturbances in the central nervous system, such as ligand-receptor interaction dysfunction, inducing neurotransmission changes and symptoms development. The above data led to epidemiological and open-label supplementation trials, which are characterised below.

Key words: schizophrenia, polyunsaturated fatty acids omega-3, epidemiological trials, open-label trials, treatment, supplementation

WSTĘP

U podłoża czynności ośrodkowego układu nerwowego leżą wysoce złożone procesy neurotransmisji, które zachodzą w trudnej do wyobrażenia liczbie synaps łączących neurony. Zaburzenia w zakresie przekaźnictwa synaptycznego mają poważne konsekwencje dla czynności mózgu i zostały opisane jako podłoże wielu chorób, w tym również psychicznych. Schizofrenia należy do najpoważniejszych schorzeń psychicznych, powodujących znaczne koszty osobowe i społeczne. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ocenia, że na świecie choroba ta dotyka około 45 mln osób, a ryzyko zachorowania w ciągu całego życia wynosi około 1%. Zaburzenia neurotransmisji dopaminergicznej, serotonergicznej, GABA-ergicznej, glutaminianergicznej i innych układów były wielokrotnie opisywane u osób chorych na schizofrenię. Podstawą farmakoterapii schizofrenii pozostają leki przeciwpsychotyczne, których działanie polega na blokowaniu aktywności neuroprzekaźników w mózgu, przy czym wszystkie blokują w różnym stopniu receptory dopaminergiczne D2. Leki te wprowadzono do terapii po raz pierwszy w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Są one nadal szeroko stosowane w terapii, a nowe farmaceutyki z tej grupy stanowią unowocześnione formy leków wcześniejszych generacji. Badania psychofarmakologiczne poszukujące nowych metod terapii schizofrenii skupiły się w ostatniej dekadzie głównie na analizach związków modulujących działanie neurotransmiterów i czynność odpowiednich receptorów. Działo się tak niezależnie od faktu, iż dotychczas nie udowodniono, aby zaburzenia neuroprzekaźnictwa stanowiły pierwotną dysfunkcję leżącą u podłoża rozwoju schizofrenii. Nowe farmaceutyki przeznaczone do leczenia tej choroby mogą po-

wstać na bazie hipotez etiologicznych wykraczających poza eksplorowane dotychczas, jak choćby hipoteza dopaminergiczna czy serotonergiczna.

HIPOTEZA NEUROROZWOJOWA SCHIZOFRENII I JEJ POTENCJALNY ZWIĄZEK Z NIEDOBORAMI WKT

Zaproponowana przez D. Weinbergera i R. Murraya⁽¹⁻³⁾ w końcu lat osiemdziesiątych XX wieku hipoteza neurorozwojowa była intensywnie badana w latach dziewięćdziesiątych XX w. i na początku XXI wieku. Ze względu na liczbę potwierdzających ją danych jest obecnie uważana przez większość badaczy za obowiązującą teorię powstawania schizofrenii, przynajmniej wśród grupy pacjentów, u których wcześniej dochodzi do rozwoju choroby, przede wszystkim z dominującymi objawami negatywnymi. Wśród potencjalnych czynników prowadzących do rozwoju podatności na zachorowanie wymienia się m.in. czynniki środowiskowe działające w okresie pre- i perinatalnym. Wiele danych potwierdza możliwy udział niedoborów pokarmowych w tym względzie. Wyniki kohortowych badań epidemiologicznych sugerują, że niedobory żywieniowe przypadające na okres prenatalny oraz noworodkowy i niemowlęcy wiążą się ze wzrostem zapadalności na schizofrenię w okresie adolescencji. Wskazują na to analizy epidemiologiczne kohort dotkniętych klęską głodu w zimie na przełomie lat 1944-1945 w Holandii oraz w końcu lat pięćdziesiątych w Chinach^(2,4-7). Wśród czynników wiązanych z powstaniem podatności na rozwój schizofrenii badacze wymieniają: niedobory kwasu foliowego, egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT), retinoidów, witaminy D oraz żelaza^(8,9).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe należą do substancji intensywnie badanych w ostatnich latach ze względu na liczne działania biologiczne, jakie wywierają na poziomie strukturalnym, receptorowym oraz subkomórkowym. Produkcja WKT jest procesem ściśle kontrolowanym przez zespół enzymów wątrobowych, wśród których najważniejsze to elongazy i desaturazy⁽¹⁰⁾. Rolą elongaz jest wydłużanie łańcucha WKT o kolejne elementy dwuwęgłowe, z kolei desaturazy powodują redukcję alifatycznych połączeń pomiędzy atomami węgla w cząsteczce WKT, co prowadzi do zwiększenia liczby wiązań podwójnych i zmiany właściwości fizykochemicznych kwasu tłuszczowego. Do kwasów tłuszczowych niezbędnych w diecie (egzogenne WKT) człowieka należą kwas linolowy (ω -6, 18:2, Δ 9,12) i kwas α -linolenowy (ω -3, 18:3, Δ 9,12,15)⁽¹⁰⁾. Kwas linolowy (LA) i α -linolenowy (ALA) dają początek dwóm rodzinom kwasów tłuszczowych (odpowiednio ω -6 i ω -3). Szczególnie ważna jest zawartość w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3: eikozapentaenowego (EPA) oraz dokozaheksaenowego (DHA). Mogą one być wytwarzane z ALA, jednak konwersja następuje w organizmie człowieka bardzo powoli, co powoduje, że tylko 2-10% ALA zostaje przekształcone w EPA i DHA⁽¹¹⁾. Proces ten jest istotnie mniej efektywny u mężczyzn niż kobiet i podlega wpływom środowiskowym – ulega dalszemu upośledzeniu w stanach stresu i związanej z nim hiperkortyzolemii, dużej zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie, niedoborów cynku oraz w trakcie infekcji wirusowych⁽¹²⁾. Z tego powodu EPA i DHA należą do warunkowo egzogennych, ponieważ nie mogą być w sposób efektywny produkowane w organizmie człowieka. Występujące naturalnie w przyrodzie wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają konfigurację *cis*, a wiązania podwójne są oddzielone grupą metylową (-CH₂-). Neuronalne błony komórkowe charakteryzują się szczególnie dużą zawartością WKT, wśród których kwasami o największym znaczeniu są kwas arachidonowy (AA), dokozaheksaenowy (DHA) i eikozapentaenowy (EPA). Kwasy AA i DHA stanowią po 8% suchej masy mózgu, przy czym ich zawartość jest szczególnie duża w obrębie substancji szarej mózgu⁽¹²⁾. Naturalnym źródłem EPA i DHA są tłuste ryby słonowodne: makrela, śledź, łosoś oraz owoce morza. Zawartość EPA i DHA w różnych gatunkach ryb i owocach morza przedstawiono w tabeli 1.

ROLA WKT OMEGA-3 W ROZWOJU OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – MOŻLIWE IMPLIKACJE PATOGENETYCZNE DLA ROZWOJU SCHIZOFRENII

Obecność dużych ilości WKT w fosfolipidach błon neuronalnych warunkuje ich wyjątkowe właściwości. Badania wskazują, że zawartość WKT w diecie, w tym szczególnie AA i DHA, jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego (OUN)⁽¹³⁾. W trakcie trzeciego trymestru ciąży oraz w dwóch pierwszych latach życia dziecka odbywa się intensywny rozwój OUN⁽¹⁴⁾. Wymienione okresy są też czasem największej wrażliwości OUN na niedobory pokarmowe, w tym WKT. Kwas DHA jest absolutnie koniecznym składnikiem pokarmowym, od którego zależy prawidłowy rozwój narządów zmysłu, funkcji sensorycznych, motorycznych i poznawczych⁽¹⁴⁾. Rola EPA w rozwoju mózgu *in utero* nie jest do końca wyjaśniona. Siara i mleko matki zawierają jednak EPA w istotnym, choć mniejszym stężeniu niż DHA⁽¹⁵⁾. Dojrzewające neurony nieustannie tworzą aksony i wypustki dendrytyczne, do czego niezbędne jest tworzenie błon komórkowych. Wzrastająca błona komórkowa wymaga znacznej płynności, co jest uzyskiwane dzięki wysokiej zawartości DHA. Także synapsy są zbudowane w znacznej mierze z błon komórkowych, których zawartość DHA jest większa niż pozostałych elementów błonowych komórki nerwowej. Największą płynność błon komórkowych w organizmie człowieka mają zawierające znaczne ilości DHA komórki barwnikowe siatkówki: czopki i pręciki. Zapotrzebowanie na DHA rośnie wykładniczo w trzecim trymestrze ciąży i utrzymuje się na wysokim poziomie po porodzie. Noworodki urodzone przedwcześnie są w dużym stopniu narażone na niedobór kwasów tłuszczowych omega-3, ponieważ nie otrzymały w odpowiedniej ilości WKT z puli matczynej oraz charakteryzują się niedojrzałością enzymatyczną wątroby, co uniemożliwia efektywną konwersję ALA do DHA. W metaanalizach badań wykazano związek suplementacji DHA w okresie noworodkowym i niemowlęcym z poprawą ostrości wzroku mierzoną za pomocą metod oceny behawioralnej oraz wzrokowych potencjałów wywołanych, które oceniano 2 i 4 miesiące po porodzie u dzieci przedwcześnie urodzonych oraz urodzonych o czasie^(16,17). Na podstawie metaanaliz licznych badań randomizowanych, kontrolowa-

	Śledź	Dorsz	Makrela	Tuńczyk	Łosoś	Pstrąg	Krab	Krewetka	Ostryga
Tłuszcz ogółem	9	0,7	13,9	4,7	5,4	7,7	1	1,5	2
EPA	0,7	0,1	0,9	0,1	0,3	0,1	0,2	0,3	0,3
DHA	0,9	0,2	1,6	0,9	0,9	0,5	0,1	0,2	0,2
Długołańcuchowe omega-3 razem	1,6	0,3	2,5	1	1,2	0,6	0,3	0,5	0,5

Tabela 1. Zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w wybranych rybach i bezkręgowcach, g/100 g. Przygotowano na podstawie⁽³³⁾

nych placebo analizujących wpływ DHA na rozwój funkcji poznawczych u gryzoni, naczelnych i ludzi badacze wyciągnęli wniosek, że: a) u zwierząt laboratoryjnych charakteryzujących się znacznym obniżeniem zawartości DHA w mózgu uzupełnianie tego kwasu tłuszczowego w diecie prowadziło do odzyskania sprawności funkcji poznawczych do poziomu porównywalnego z grupą kontrolną; b) zwiększenie zawartości DHA w diecie niemowląt poprzez zastosowanie wzbogaconych mieszanek lub zwiększenie zawartości tego WKT w diecie matek karmiących prowadzi do przyspieszenia rozwoju psychomotorycznego tych dzieci; c) zastosowanie licznych i różnorodnych testów funkcji poznawczych wykazało dodatnią korelację pomiędzy karmieniem naturalnym będącym bogatym źródłem WKT a sprawnością funkcji poznawczych u niemowląt⁽¹⁴⁾. Podobnie karmienie naturalne lub stosowanie mieszanek wzbogaconych w DHA w ciągu kilku pierwszych miesięcy życia dziecka wiązało się z istotnie wyższą ostrością wzroku ocenianą w ciągu pierwszego roku życia, a nawet w 7. roku życia w porównaniu z żywieniem zawierającym niedostateczną ilość DHA^(18,19).

Zgodnie ze wspomnianą teorią neurorozwojową schizofrenia rozwija się u osobników, u których dochodzi do zaburzenia procesów prawidłowego dojrzewania OUN spowodowanego przez różnorodne czynniki lub ich układ (podatność genetyczna, stres okołoporodowy i komplikacje położnicze, infekcje wirusowe, nieprawidłowe odżywianie czy niedożywienie, niezgodność Rh, hipoksja i in.), co przyczynia się do zaburzenia różnorodnych funkcji, a po okresie latencji doprowadza do klinicznej manifestacji objawów. Z przedstawionego powyżej zestawienia badań wynika, iż WKT odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu mózgu, a niedobory żywieniowe tych substancji w krytycznych okresach rozwojowych prowadzą do upośledzenia licznych procesów, w tym funkcji poznawczych uznawanych przez wielu badaczy za jeden z tzw. endofenotypów schizofrenii⁽²⁰⁾. Co więcej, liczne badania epidemiologiczne, obserwacyjne oraz eksperymentalne wykazały występowanie zaburzeń metabolizmu WKT u chorych na schizofrenię, co stało się podstawą sformułowania przez D. Horrobina hipotezy błonowej rozwoju tej choroby⁽²¹⁾. Zgodnie z tą hipotezą u osobników podatnych zmiany składu błon komórkowych prowadzą do następstw czynnościowych OUN, wywołując zaburzenia procesu interakcji neurotransmiterów z receptorami błonowymi, co skutkuje dysfunkcją neurotransmisji i pojawieniem się objawów choroby. Zdaniem D. Horrobina hipoteza błonowa może stanowić podłoże biochemiczne procesów etiopatogenetycznych prowadzących do rozwoju schizofrenii zgodnie ze wspomnianą teorią neurorozwojową tej choroby⁽²¹⁾. Po śmierci D. Horrobina koncepcja lipidowa schizofrenii była rozwijana i eksplorowana przez jego współpracowników. Przeprowadzono zarówno badania epidemiologiczne, eksperymentalne, obserwacyjne, jak i suplementacyjne z wykorzystaniem WKT omega-3 w populacji pacjentów chorujących na schizofrenię oraz inne zaburzenia psychotyczne. Bliższy opis badań podstawowych poświęconych roli WKT w rozwoju i czynności OUN i zaburzeniom metabolizmu WKT u chorych na schizofrenię autorzy umieścili w osobnej pracy⁽²²⁾,

poniżej zamieszczono opis badań epidemiologicznych oraz suplementacyjnych otwartych.

DANE Z OBSERWACYJNYCH BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH

Szczególnie zainteresowanie WKT omega-3 jest związane z wynikami badań obserwacyjnych wskazujących na obniżoną zawartość tych związków w diecie Europejczyków i Amerykanów. Wskazywano na istnienie ochronnego wpływu karmienia naturalnego, bogatego w WKT, na rozwój schizofrenii w porównaniu z karmieniem sztucznym⁽²³⁾, choć nie wszystkie badania potwierdziły tę obserwację. Badania przeprowadzone w populacjach o zwiększonym ryzyku zachorowania (wywiad rodzinny w kierunku schizofrenii, wcześniactwo, komplikacje położnicze, przebycie przez matkę zakażeń wirusowych w okresie ciąży, niedożywienie) dowiodły istnienia ochronnego efektu karmienia naturalnego^(23,24), podczas gdy badania populacyjne nie potwierdziły istnienia tej zależności^(25,26). Powyższa niezgodność może wskazywać, że karmienie naturalne i WKT mogą być czynnikiem ochronnym tylko w populacjach o zwiększonym ryzyku zachorowania na schizofrenię. W retrospektywnej analizie danych uzyskanych w ramach międzynarodowego, prowadzonego w 8 krajach, badania IPSS (International Pilot Study of Schizophrenia) odnotowano istotną korelację pomiędzy spożyciem produktów bogatych w WKT a ciężkością przebiegu schizofrenii: przebieg choroby był łżejszy w krajach, w których spożycie nasyconych (zwierzęcych) tłuszczów było mniejsze, a zawartość w diecie WKT była większa⁽²⁷⁾. Peet i wsp.⁽²⁸⁾ przeprowadzili analizę ekologiczną związków spożycia produktów spożywczych z nasileniem objawów i częstością nawrotów schizofrenii. Wykorzystali oni dane ze wspomnianego międzynarodowego badania IPSS oraz bazy informacji żywieniowych przygotowane przez Organizację Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO). Badacze ci obserwowali istnienie istotnej ujemnej korelacji pomiędzy spożyciem produktów o wysokiej zawartości tłuszczów nasyconych, nabiału i jaj oraz bogactwem w węglowodany a rokowaniem schizofrenii mierzonym odsetkiem osób z poważnym upośledzeniem funkcjonowania oraz liczbą dni spędzonych poza szpitalem psychiatrycznym. Po przeprowadzeniu analizy regresji wykazano jednak, że spożycie węglowodanów było czynnikiem najsilniej związanym z przebiegiem choroby. Spożycie ryb i owoców morza korelowało ujemnie w tym badaniu z częstością występowania dużej depresji.

Mellor i wsp.⁽²⁹⁾ przeprowadzili badanie obserwacyjne analizujące spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych u 20 chorych z długoletnim przebiegiem schizofrenii. Ocenili za pomocą precyzyjnych wywiadów żywieniowych dietę badanych w okresie tygodnia i obliczyli, wykorzystując program komputerowy FOODBASE, spożycie WKT. Następnie ocenili poddali korelacje spożycia WKT z nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii wg skali PANSS oraz nasileniem późnych

dyskinez (PD). Odnotowali istotną ujemną korelację o przeciętnej sile (współczynnik korelacji Pearsona $r = -0,46$). Analiza regresji wielorakiej wykazała, iż najsilniej z wynikiem PANSS i nasileniem PD korelowało spożycie WKT omega-3, a szczególnie kwasu eikozapentaenowego (EPA). Wszystkie korelacje były ujemne, co oznacza, iż wyższe spożycie WKT wiązało się z mniejszym nasileniem objawów psychopatologicznych i późnych dyskinez.

OKRESY KLĘSKI GŁODU – ZWIĄZEK Z CZĘSTOŚCIĄ ZACHOROWAŃ NA SCHIZOFRENIĘ

Tragiczny okres II wojny światowej przyczynił się do obserwacji związków pomiędzy częstością występowania psychoz schizofrenicznych a sposobem odżywiania. Zimą na przełomie lat 1944-1945 w Holandii doszło do klęski głodu spowodowanej blokadą dostaw żywności przez wojska niemieckie. Dodatkowym czynnikiem nasilającym skutki owych sankcji była wyjątkowo sroga zima, która spowodowała zamrożenie kanałów, co uniemożliwiło transport drogą wodną śródlądową. Przećiętne racje żywieniowe były w opisywanym okresie znacznie niższe od zapotrzebowania organizmu i wynosiły ok. 500 kcal. Posiłki składały się głównie z chleba i ziemniaków. Obserwowano ponad dwukrotny wzrost umieralności w tym czasie. Współczynnik płodności zmniejszył się o połowę. Opisana klęska głodu trwała w Holandii od października 1944 do maja 1945 roku, kiedy kraj ten został wyzwolony przez wojska alianckie. Opisany tragiczny czas głodu umożliwił podłużną obserwację następstw zdrowotnych głodzenia przebytego w okresie perinatalnym. Pierwszą wczesną obserwacją kohort osób poczętych w okresie klęski głodu w Holandii był wzrost częstości wrodzonych wad cewy nerwowej, m.in. rozszczepu kręgosłupa (*spina bifida*) i bezmózgowia (*anencephalia*)⁽⁶⁾. W latach późniejszych, wykorzystując rejestry zdrowotne prowadzone w Holandii, oceniono iloraz szans wystąpienia schizofrenii w kohorcie osób dotkniętych klęską głodu w okresie perinatalnym i nienarażonych na ten czynnik. Częstość rozwoju schizofrenii diagnozowanej na podstawie wąskich kryteriów diagnostycznych międzynarodowej klasyfikacji chorób, ura-

zów i przyczyn zgonów (ICD) była ponad dwukrotnie wyższa w kohorcie dotkniętej klęską głodu⁽⁷⁾. W dalszych badaniach stwierdzono ponad dwukrotny wzrost częstości występowania schizoidalnego zaburzenia osobowości w opisywanej narażonej populacji⁽⁴⁾.

Podobne były następstwa klęski głodu obserwowanej w końcu lat pięćdziesiątych w regionie Wuhu, prowincji Anhui w Chinach. Opisywany okres głodu był dość ostro odgraniczony i nastąpił po dojściu do władzy nowej ekipy politycznej, która wprowadziła pakiet zmian gospodarczych znany pod nazwą „wielki krok naprzód”. Badacze oceniają, iż powyższe zmiany spowodowały klęskę głodu prowadzącą do śmierci 30-40 milionów ludzi⁽⁵⁾. Za grupę dotkniętą prenatalnie klęską głodu uznano kohorty urodzonych w latach 1960-1961. W tej grupie wczesnym następstwem było zmniejszenie wskaźnika urodzeń do 1/3 średniej notowanej w latach 1956-1959. Porównano zapadalność na schizofrenię w kohorcie ekspozowanej oraz populacji porównawczej, która nie doświadczyła klęski głodu. Zebrano dane ze szpitali regionu Wuhu z lat 1971-2001. Obserwowany w kohorcie badanej wskaźnik wzrostu zachorowalności na schizofrenię był dwukrotnie wyższy niż w populacji porównawczej⁽⁵⁾. Uzyskano wyniki podobne do rezultatów wcześniej przeprowadzonych badań dotyczących populacji holenderskiej; wskazują one na istnienie związku częstości występowania schizofrenii z doświadczanym prenatalnie niedoborem substancji odżywczych.

Istnieje wiele ograniczeń powyższych badań. Jak w każdym badaniu obserwacyjnym uzyskane związki mogą zależeć od wielu znanych i nieznanymi czynników zakłócających. Jednym z takich czynników działających w okresie prenatalnym jest stres. Opisane populacje doświadczające głodu oprócz niedożywienia były poddane znacznemu stresowi psychospołecznemu, który w części badań wiązano z rozwojem schizofrenii. Innymi czynnikami zakłócającymi, jakie należy brać pod uwagę w przypadku powyższych badań, są klasa społeczna pochodzenia oraz brak dokładnych danych dotyczących spożycia produktów żywieniowych w odpowiednich miesiącach trwania klęski głodu w Chinach. Dane te były dostępne w przypadku klęski głodu w Holandii. Wśród składników pożywienia, których niedobory mogą wiązać się z rozwojem schizofrenii, badacze wymieniają:

Autorzy i rok publikacji	Populacja	Rodzaj badania	Rodzaj interwencji	Czas trwania	n	Wyniki
Mellor i wsp., 1995 ⁽²⁹⁾	SCZ	Otwarte, terapia uzupełniająca	10 g/d oleju rybiego (1,7 g EPA i 1,1 g DHA)	6 tyg.	20	Istotna poprawa w skali PANSS i AIMS
Arvindakshan i wsp., 2003 ⁽³⁰⁾	SCZ	Otwarte, terapia uzupełniająca	EPA – 360 mg/d plus DHA – 240 mg/d plus antyoksydanty: witamina C – 1 g/d i witamina E – 800 IU/d	16 tyg. + 16 tyg. (obserw.)	33	Istotna poprawa w skalach PANSS, BPRS, Skali Jakości Życia wg Heinricha w czasie terapii; poprawa utrzymywała się po 16 tygodniach obserwacji
Sivrioglu i wsp., 2007 ⁽³¹⁾	SCZ	Otwarte, terapia uzupełniająca leczenie HAL	EPA – 360 mg/d plus DHA – 240 mg/d plus witaminy: E – 800 IU/d i C – 1 g/d	16 tyg.	17	Istotna poprawa w skalach: BPRS, SANS, SAS, BARS, oraz zmniejszenie poziomu SOD po 4 miesiącach

Skróty używane w tabeli: n – liczba pacjentów; SCZ – schizofrenia; EPA – kwas eikozapentaenowy; DHA – kwas dokozaheksaenowy; PANSS – Skala Zespołu Pozytywnego i Negatywnego; AIMS – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych; BPRS – Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej; HAL – haloperidol; SANS – Skala Objawów Negatywnych; SAS – Skala Simpson-Angus; BARS – Skala Nasilenia Aktywności Barnes; SOD – dysmutaza nadtlenkowa

Tabela 2. Wykaz badań suplementacyjnych otwartych z wykorzystaniem WKT omega-3 przeprowadzonych wśród pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

kwasy foliowy, endogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe, retinoidy, witaminę D, sole żelaza oraz niedobór białka⁽⁸⁾.

DANE Z BADAŃ SUPLEMENTACYJNYCH OTWARTYCH

Dane z otwartych badań epidemiologicznych wskazujące na istnienie związków pomiędzy sposobem odżywiania, w tym szczególnie dotyczące spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, a rozwojem schizofrenii doprowadziły do podjęcia badań suplementacyjnych otwartych oraz kontrolowanych placebo. Wyniki omawianych badań przedstawiono w tabeli 2. Po przeprowadzeniu opisanego wcześniej badania obserwacyjnego Mellor i wsp.⁽²⁹⁾ objęli badaniem suplementacyjnym 20 chorych na schizofrenię z długotrwałym przebiegiem choroby. Pacjenci ze stabilnymi objawami otrzymywali 10 g oleju rybiego mającego wysoką zawartość WKT omega-3 (ok. 1,7 g EPA i 1,1 g DHA). Opisana interwencja stanowiła uzupełnienie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Interwencję prowadzono przez 6 tygodni. Oprócz tego analizowano zawartość WKT w błonach komórkowych erytrocytów krwi obwodowej przed rozpoczęciem i po zakończeniu suplementacji. Badacze oceniali także nasilenie objawów psychopatologicznych wg Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (PANSS) i nasilenie objawów pozapiramidowych wg Skali Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS). Po zakończeniu badania obserwowano istotną poprawę zarówno w skali PANSS, jak i AIMS, która okazała się istotna statystycznie. Ponadto suplementacja WKT była związana z istotnym wzrostem stężenia WKT omega-3 i EPA oraz zmniejszeniem zawartości WKT rodziny omega-6 w błonach komórkowych erytrocytów. Analiza regresji wielorakiej ujawniła, iż poprawa w zakresie objawów psychopatologicznych była istotnie statystycznie związana ze wzrostem stężenia WKT omega-3. Na podstawie obu przeprowadzonych przez siebie badań Mellor i wsp. stwierdzili, iż pacjenci chorujący na przewlekłą schizofrenię, spożywający większe ilości WKT omega-3 w swojej zwykłej diecie charakteryzują się mniej nasilonymi objawami psychopatologicznymi i mają mniej nasilone późne dyskinezy. Ponadto suplementacja WKT w postaci oleju rybiego zawierającego DHA i EPA prowadziła do redukcji nasilenia objawów choroby.

Kolejne opublikowane badanie otwarte przeprowadzili Arvindakshan i wsp.⁽³⁰⁾ Autorzy włączyli do badania 33 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i stabilnymi objawami utrzymującymi się od co najmniej miesiąca. Badanie ukończyło 28 pacjentów. W dniu rozpoczęcia suplementacji chorzy byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi: haloperidolem (4,4±3,6 mg/d; n=14), rysperydonem (2,5±1,7 mg/d; n=5), olanzapiną (15±5,6 mg/d; n=4), kłozapiną (448±260 mg/d; n=5). Grupa kontrolną stanowiło 45 osób dobranych pod względem wieku, płci, pochodzenia społecznego i etnicznego, stylu życia i nawyków żywieniowych. Wykluczono pacjentów z zaburzeniami oraz stanami klinicznymi mogącymi wpływać na poziom WKT w surowicy. Interwencję stanowiła uzupełniająca terapia złożona z WKT omega-3 (EPA – 360 mg/d plus DHA – 240 mg/d) oraz antyoksydantów (witamina C – 1000 IU/d i witamina E

– 800 IU/d). W grupie badanej interwencję prowadzono przez 16 tygodni, po tym czasie chorzy byli obserwowani przez kolejne 16 tygodni. Oceniano stan kliniczny pacjentów w okresie poprzedzającym interwencję (t_0), po 4 miesiącach trwania interwencji (t_1) oraz po 4 miesiącach obserwacji (t_2). Badacze oceniali stan kliniczny z wykorzystaniem następujących narzędzi: PANSS, Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) oraz Skali Jakości Życia (Heinrichs' Quality of Life, QOL). Ocenie poddali ponadto stężenie WKT omega-3 oraz produktów peroksydacji lipidów mierzonych za pomocą poziomu substancji tiobarbiturozależnych (TBARS) w surowicy w wyszczególnionych punktach czasowych. Korelowano nasilenie zmian objawów psychopatologicznych ze zmianami stężenia ocenianych substancji. Przed włączeniem interwencji (t_0) obserwowano istotne różnice w zakresie stężenia DHA, EPA oraz kwasu arachidonowego (AA) w błonach komórkowych erytrocytów pacjentów z diagnozą schizofrenii (SCZ) i włączonych do grupy kontrolnej (NC). Stężenie DHA i EPA było istotnie niższe, a AA istotnie wyższe w grupie SCZ w porównaniu z grupą NC. Po 4 miesiącach interwencji (t_2) w grupie SCZ odnotowano istotny wzrost stężenia DHA i EPA oraz obniżenie AA w błonach komórkowych erytrocytów. W czasie trwania badania w grupie SCZ stwierdzono istotne obniżenie nasilenia objawów psychopatologicznych: całkowitego wyniku PANSS, nasilenia psychopatologii ogólnej (G-PANSS), BPRS. Opisanym zmianom towarzyszyła istotna poprawa jakości życia. Stężenie TBARS było w czasie t_0 istotnie niższe w grupie SCZ w porównaniu z NC, jednak uległo zmniejszeniu w czasie interwencji, co potwierdzono w czasie t_1 i t_2 . Co więcej, większość korzystnych zmian obserwowanych w t_1 utrzymywała się również po czteromiesięcznym okresie obserwacji następującym po zakończeniu suplementacji. Badacze wiązali odnotowany wynik z wpływem głównie WKT omega-3.

Podobne otwarte badanie suplementacyjne zaprojektowali badacze tureccy – Sirvioglu i wsp.⁽³¹⁾ Przeprowadzili je za pomocą preparatu złożonego zawierającego WKT omega-3 i witaminy C i E w dawkach tożsamyh ze stosowanymi przez Arvindakshan i wsp.⁽³⁰⁾ (tj. EPA – 360 mg/d plus DHA – 240 mg/d plus witaminy: E – 800 IU/d i C – 1 g/d). Interwencją objęto 17 chorych na schizofrenię paranoidalną rozpoznaną średnio przed 14,4±8,5 roku, leczonych haloperidolem w dawce 7,6±6,2 mg/d od przynajmniej 3 miesięcy. Interwencję kontynuowano przez 16 tygodni. Badani byli oceniani w odstępach 4-tygodniowych przez 16 tygodni. Do pomiaru nasilenia psychopatologii wykorzystano BPRS, Skalę Objawów Negatywnych (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS), Skalę Simpson-Angus (Simpson-Angus Scale, SAS) oraz Skalę Nasilenia Akatyzi Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS). Dodatkowo wykonano oznaczenia biochemiczne na początku badania i po 16 tygodniach trwania interwencji: oceniano peroksydację lipidów błon komórkowych erytrocytów za pomocą stężenia malonyldialdehydu (RBC-MDA), zawartość dysmutazy ponadtlenkowej (RBC-SOD) w erytrocytach, peroksydazy glutationowej (GPx) we krwi pełnej oraz stężenia witaminy E i C w surowicy. Badacze zaobserwowali w trak-

cie badania istotny spadek nasilenia objawów zarówno w skali BPRS (o śr. 40%), jak i SANS (o śr. 52%). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ponad 25% obniżenie nasilenia objawów, wynosił 70,6% i 82,4% odpowiednio dla BPRS i SANS. Istotną poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym stwierdzono już w 4. tygodniu terapii i utrzymywała się ona do zakończenia badania. Mimo to żaden chory nie uzyskał wyniku BPRS \leq 3 pkt i SANS \leq 2 pkt, zaproponowanych przez Nancy Andreasen i wsp.⁽³²⁾ jako kryteria remisji dla schizofrenii. Obserwowano ponadto obniżenie nasilenia pozapiramidowych objawów niepożądanych (SAS) oraz akatyzy (BARS). Odsetek pacjentów doświadczających akatyzy był na zakończenie badania niespełna dziesięciokrotnie niższy niż przed rozpoczęciem interwencji terapeutycznej (5,9% vs 58,8%). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie większości oznaczeń biochemicznych ocenianych na początku i końcu badania (RBC-MDA, GPx, witaminy E i C). Jedynie zawartość dysmutazy ponadtlenkowej (RBC-SOD) uległa istotnemu obniżeniu w czasie trwania badania.

WNIOSKI

1. Egzogenne WKT i ich metabolity biorą udział w licznych procesach związanych z rozwojem, dojrzewaniem i migracją neuronów. Mogą wpływać, przez zmianę struktury i właściwości fizykochemicznych błon neuronalnych, na czynność białek receptorowych i transportowych oraz uczestniczą w transdukcji do wnętrza komórki sygnałów odbieranych przez niektóre receptory metabotropowe działające poprzez układ fosfatydilinozytoli.
2. U chorych na schizofrenię obserwuje się liczne zaburzenia metabolizmu WKT, które obejmują m.in. niedobór kwasu arachidonowego i dokozaheksaenowego w błonach komórkowych, wzrost aktywności fosfolipazy A2, zaburzenia transdukcji sygnałów poprzez układ fosfatydilinozytoli, zmiany płynności błon komórkowych, prowadzące do upośledzenia procesów plastyczności neuronalnej i zaburzeń interakcji transmitterów z receptorami oraz dysfunkcji białek transportujących neuroprzekaźniki, które razem mogą być odpowiedzialne za zmiany czynności OUN – charakterystyczne dla schizofrenii.
3. Niedobory pokarmowe, w tym dotyczące WKT omega-3, doświadczane w okresie prenatalnym wiążą się ze zwiększeniem częstości rozwoju schizofrenii w okresie adolescencji.
4. Badania epidemiologiczne wskazują na występowanie ujemnej korelacji pomiędzy nasileniem choroby a spożyciem WKT omega-3.
5. W badaniach suplementacyjnych otwartych wykazano, iż stosowanie WKT jako uzupełnienia podstawowego leczenia wiąże się z istotną poprawą stanu klinicznego chorych na schizofrenię w zakresie objawów psychopatologicznych (PANSS) oraz zmniejszeniem nasilenia poneuroleptycznych objawów niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Murray R.M., Lewis S.W.: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 295: 681-682.
2. Murray R.M., O'Callaghan E., Castle D.J., Lewis S.W.: A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1992; 18: 319-332.
3. Weinberger D.R.: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
4. Hoek H.W., Susser E., Buck K.A. i wsp.: Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1637-1639.
5. St Clair D., Xu M., Wang P. i wsp.: Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294: 557-562.
6. Stein Z., Susser M., Saenger G., Marolla F.: Famine and Human Development. The Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Oxford University Press, New York, NY 1975.
7. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W. i wsp.: Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996; 53: 25-31.
8. Brown A.S., Susser E.S.: Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008; 34: 1054-1063.
9. Susser E., St Clair D., He L.: Latent effects of prenatal malnutrition on adult health: the example of schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1136: 185-192.
10. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T.: Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids* 2000; 106: 1-29.
11. Emken E.A., Adlof R.O., Gulley R.M.: Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1213: 277-288.
12. Das U.N.: Long-chain polyunsaturated fatty acids. Metabolism, physiology and clinical significance. W: Das U.N.: A Perinatal Strategy for Preventing Adult Disease: The Role of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids. Kluwer Academic Publishers, Boston, MA 2002: 135-174.
13. Willatts P., Forsyth J.S., DiModugno M.K. i wsp.: Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998; 352: 688-691.
14. McCann J.C., Ames B.N.: Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 281-295.
15. Young C., Hikita T., Kaneko S. i wsp.: Fatty acid compositions of colostrum, cord blood, maternal blood and major infant formulas in Japan. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39: 299-304.
16. SanGiovanni J.P., Berkey C.S., Dwyer J.T., Colditz G.A.: Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum. Dev.* 2000; 57: 165-188.
17. SanGiovanni J.P., Parra-Cabrera S., Colditz G.A. i wsp.: Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105: 1292-1298.
18. Bakker E.C., Ghys A.J., Kester A.D. i wsp.: Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 89-95.
19. Hoffman D.R., Birch E.E., Birch D.G. i wsp.: Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 540-553.

20. Kéri S., Janka Z.: Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004; 110: 83-91.
21. Horrobin D.F.: The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998; 30: 193-208.
22. Pawelczyk T., Pawelczyk A., Rabe-Jabłońska J.: Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2007; 23: 195-205.
23. McCreadie R.G.: The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br. J. Psychiatry* 1997; 170: 334-337.
24. Peet M., Poole J., Laugharne J.: Breastfeeding, neurodevelopment, and schizophrenia. W: Peet M., Glen I., Horrobin D.F. (red.): *Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry*. Marius Press, Carnforth 1999: 159-166.
25. Leask S.J., Done D.J., Crow T.J. i wsp.: No association between breast-feeding and adult psychosis in two national birth cohorts. *Br. J. Psychiatry* 2000; 177: 218-221.
26. Sasaki T., Okazaki Y., Akaho R. i wsp.: Type of feeding during infancy and later development of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2000; 42: 79-82.
27. Christensen O., Christensen E.: Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988; 78: 587-591.
28. Peet M.: International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 404-408.
29. Mellor J.E., Laugharne J.D., Peet M.: Schizophrenic symptoms and dietary intake of *n*-3 fatty acids. *Schizophr. Res.* 1995; 18: 85-86.
30. Arvindakshan M., Ghate M., Ranjekar P.K. i wsp.: Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003; 62: 195-204.
31. Sivrioglu E.Y., Kirli S., Sipahioglu D. i wsp.: The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 1493-1499.
32. Andreasen N.C., Carpenter W.T., Jr, Kane J.M. i wsp.: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 441-449.
33. Drevon C.A.: Marine oils and their effects. *Nutr. Rev.* 1992; 50: 38-45.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
 - Drogą mailową: redakcja@psychiatria.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.psychiatria.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.