

Agnieszka Pawełczyk<sup>1</sup>, Tomasz Pawełczyk<sup>2</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>2</sup>

### Egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą poprawiać sprawność wybranych funkcji poznawczych

Exogenous polyunsaturated fatty acids may improve efficiency of selected cognitive functions

<sup>1</sup> Poradnia Zdrowia Psychicznego SPZOZ PLMA w Łodzi. Kierownik: dr n. med. Andrzej Fijałek

<sup>2</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

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

Correspondence to: Agnieszka Pawełczyk, Poradnia Zdrowia Psychicznego SPZOZ PLMA w Łodzi, ul. Rewolucji 1905 r. 37/39, 90-214 Łódź, e-mail: agnieszka.pawełczyk@wp.pl

Praca wykonana w związku z realizacją projektu badawczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr N N402 243435

This paper was supported by the grant number N N402 243435 from the Polish Ministry of Science and Higher Education

#### Streszczenie

**Cel:** Autorzy omawiają dostępne piśmiennictwo na temat możliwego wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) na funkcje poznawcze. **Poglądy:** Funkcje poznawcze to zdolności związane z odbiorem informacji, pamięcią i uczeniem się, myśleniem oraz z przekazywaniem informacji. Etiologia zaburzeń tych funkcji wiąże się m.in. z urazami, chorobami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i niedoborami witamin. Ostatnio zwraca się także uwagę na możliwą rolę egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są niezbędne dla kluczowych procesów rozwojowych i czynnościowych OUN, w tym dojrzwania neuronów, ich migracji, synaptogenezy, plastyczności, neuronogenezy i neurotransmisji. Omówiono prace eksperymentalne i kliniczne oceniające wpływ kwasów  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 na rozwój psychomotoryczny, procesy uwagi, pamięci, prakcję i zdolność czytania. **Wnioski:** Dotychczasowe badania wskazują na: a) bezpieczeństwo suplementacji WKT z występowaniem nielicznych i mało nasilonych objawów niepożądanych, głównie ze strony układu pokarmowego; b) korzystny wpływ tych związków m.in. na sprawność psychomotoryczną, zdolności wzrokowo-przestrzenne, procesy pamięci i uwagi. Powyższe obserwacje wraz z doniesieniami o niedostatecznej zawartości WKT w diecie Polaków mogą wskazywać na możliwość zastosowania WKT  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 w profilaktyce i wspomaganiu terapii zaburzeń przebiegających z zakłóceniami funkcji poznawczych.

**Słowa kluczowe:** wielonienasycone kwasy tłuszczowe  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, funkcje poznawcze, uwaga, pamięć, dysleksja, dyspraksja

#### Summary

The authors analyse available literature devoted to potential impact of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on cognitive functions. **Background:** Cognitive functions are abilities associated with reception of information, memory, learning, thinking and emission of information. Disturbance of these functions may be due to trauma, diseases of the central nervous system (CNS) and vitamin deficiency. Recent publications also highlight the role of exogenous PUFAs, which are indispensable for many key developmental and functional processes in the CNS, including maturation and migration of neurons, synaptogenesis, CNS plasticity, neuronogenesis and neurotransmission. The paper presents experimental and clinical studies assessing the role of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 in psychomotor development, attention, memory, praxia and reading skills. **Conclusions:**

Studies performed to date confirmed that: a) PUFAs supplementation is safe and adverse effects associated therewith are few and mild, mainly limited to digestive tract disturbances; b) PUFA exert a favourable effect on psychomotor effectiveness, visual-spatial coordination, memory and attention. These findings, in line with reports on inadequate content of PUFAs in Poles' diet, may indicate the need of using  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFAs as preventive measure and as adjuvant treatment of disorders manifesting by disturbances of cognitive functions.

**Key words:** polyunsaturated fatty acids  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6, cognitive function, attention, memory, dyslexia, dyspraxia

## WSTĘP

**F**unkcje poznawcze to zdolności związane z odbiorem informacji, pamięcią i uczeniem się, myśleniem oraz z ekspresją – przekazywaniem informacji. Pierwsze z nich obejmują selekcję, uzyskiwanie, klasyfikowanie oraz integrację informacji, wiążą się z wrażeniami i percepcją. Drugie (uczenie się i pamięć) dotyczą przechowywania i wydobywania informacji, kolejne – myślenie – intelektualnej organizacji i reorganizacji informacji. Ostatnie z wymienionych funkcji obejmują przekazywanie informacji, tzn. mówienie, rysowanie, pisanie, manipulowanie, gesty, ekspresję mimiczną i inne ruchy.

Prawidłowy rozwój funkcji poznawczych w dużej mierze determinuje dojrzewanie psychospołeczne i intelektualne jednostki, w tym uzyskanie wysokiego wskaźnika zdolności intelektualnych. Umożliwia zdobywanie nowych informacji i umiejętności, ich przechowywanie, przetwarzanie i przekazywanie innym osobom. Stanowi niezbędny element zdrowego rozwoju człowieka, jego edukacji i możliwości adaptacyjnych, warunkuje tworzenie relacji interpersonalnych i pracę zawodową. U podłoża zaburzeń funkcji poznawczych mogą leżeć różne czynniki, m.in. urazy czaszkowo-mózgowe, choroby naczyniowe mózgu, otępienia, guzy mózgu czy zatrucia. Obserwowane są one także w przebiegu zaburzeń psychicznych, m.in. w schizofrenii, chorobie dwubiegunowej, zespole deficytu uwagi z nadreaktywnością (ADHD) oraz zaburzeniach odżywiania. Deficyty poznawcze stwierdza się również u osób niedożywionych, którym brakuje w diecie np. witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, B<sub>2</sub> czy kwasu foliowego<sup>(1)</sup>.

Ostatnio zwraca się uwagę na rolę egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) i ich przemian w czynności ośrodkowego układu nerwowego. Ukazują się prace dotyczące poznawczych konsekwencji niedoboru WKT w diecie oraz zysków wynikających z suplementacji. WKT, a w szczególności kwasy arachidonowy, eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy, stanowią niezbędny element budulcowy błon neuronalnych. Ich duża, bo sięgająca około 15-30% suchej masy mózgu, zawartość w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w znacznej mierze warunkuje specyficzne właściwości strukturalne i fizykochemiczne podwójnych błon fosfolipidowych, które okrywają liczne organelle

## INTRODUCTION

**C**ognitive functions include abilities associated with reception of information, memory and learning, thinking and expression of information. Receptive functions involve the abilities to select, acquire, classify and integrate information, and are associated with impressions and perception. Memory and learning refer to storage and retrieval of information. Thinking concerns the mental organization and reorganization of information. Expressive functions are the means through which information is communicated or acted upon, i.e. speaking, drawing, writing, manipulating, physical gestures, facial expression and other meaningful movements.

Normal development of cognitive functions is the key determinant of psychosocial and intellectual maturation of a person, including also achievement of high intelligence quotient. It enables acquisition of new information and skills, their storage, processing and transmission to other persons. It is an essential component of normal development, education and adaptation potential, enabling construction of interpersonal relations and professional activity. Cognitive dysfunctions are caused by various factors, including traumatic brain injury (TBI), vascular disorders, dementias, brain tumours and toxic conditions. They are also associated with mental disorders, e.g. schizophrenia, bipolar disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and nutritional deficiencies. Cognitive deficits are also seen in malnourished persons, whose diet lacks vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, B<sub>2</sub> and folic acid<sup>(1)</sup>.

Recently, authors increasingly focus on the role of exogenous polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and their metabolism in the central nervous system functioning. Published papers deal with cognitive consequences of dietary PUFAs deficit and benefits resulting from PUFAs supplementation, in particular arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, which constitute an essential structural component of neuronal cell membranes. Their considerable content in the central nervous system, reaching 15-30% of dry mass of the brain, largely determines specific structural and physical-chemical properties of double phospholipid membranes ("bilayer"), which surround many cellular structures and participate in information processing. Alterations in

komórkowe i uczestniczą w wymianie informacji. Zmiany zawartości WKT w fosfolipidach błonowych prowadzą do modyfikacji wielu kluczowych dla biologii komórki procesów, takich jak płynność błon komórkowych, struktura trzeciorzędowa białek błonowych receptorowych i transportowych, interakcje receptorów z ligandami, przyczyniając się do zaburzeń neurotransmisji. Rozwijający się mózg zużywa znaczne ilości WKT, które są niezbędne dla dojrzewania neuronów, ich migracji, procesów synaptogenezy, plastyczności i neuronogenezy. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są również źródłem eikozanoidów – silnie działających substancji posiadających wiele funkcji biologicznych, w tym sygnałowych. Do eikozanoidów należą m.in. prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany, leukotrieny, lipoksyny oraz opisane niedawno resolwiny i protektyny<sup>(2,3)</sup>. Te dwa ostatnie związki wzbudzają ostatnio szczególne zainteresowanie badaczy, odkąd opisano ich silne właściwości immunoregulacyjne, przeciwzapalne, ograniczające przedłużającą się reakcję zapalną (resolwiny)<sup>(4)</sup> oraz hamujące apoptozę i stymulujące procesy neuroplastyczne w modelach zwierzęcych choroby Alzheimera, udaru mózgu, uszkodzenia komórek siatkówki w przebiegu stresu oksydacyjnego (protektyny)<sup>(5,6)</sup>. Opisywane substancje: protektyny i resolwiny są metabolitami kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA). Wywierają one swe działanie już w stężeniach piko- i nanomolowych. Metabolizm fosfolipidów błonowych jest także związany z transdukcją do wnętrza komórki sygnałów odbieranych przez wiele grup receptorów metabotropowych związanych ze szlakiem fosfatydyloinozytolu<sup>(7)</sup>. W niniejszym artykule zostaną zaprezentowane wyniki badań poświęconych wpływowi kwasów tłuszczowych na funkcje poznawcze, rozwój psychomotoryczny dzieci, pojawianie się deficytów rozwojowych, takich jak deficyty uwagi, dysleksja, dyspraksja, a także na funkcjonowanie poznawcze w zakresie pamięci u zdrowych i chorych dorosłych.

## ROLA WKT W ROZWOJU OUN

System nerwowy człowieka jest bogaty w wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Mimo ich licznej obecności w układzie nerwowym niektóre z nich, eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy, nie mogą być efektywnie syntetyzowane *de novo* w organizmie człowieka, należą do grupy tzw. egzogennych WKT i muszą być dostarczane z pożywieniem.

Struktury neuroanatomiczne i połączenia synaptyczne powstają w okresie rozwoju w różnym czasie. Do ich powstania prowadzą cztery główne procesy: neuronogeneza, migracja komórek nerwowych, mielinizacja i synaptogeneza. Neuronalne błony komórkowe zawierają szczególnie dużą zawartość WKT, wśród których kwasami o największym znaczeniu są kwasy arachidonowy (AA), dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy. AA i DHA

content of PUFAs in membrane phospholipids result in disruption of many key processes in cell biology, e.g. fluidity of cell membranes, tertiary structure of membrane receptor and transport proteins, receptor-ligand interactions, leading to disturbances in neurotransmission. Developing brain requires large quantities of PUFAs, which are essential for maturation of neurons, their migration, processes of synaptogenesis, plasticity and neuronogenesis. PUFAs are also a source of eicosanoids – strong-acting substances with several biological functions, including intracellular signaling. Eicosanoids include prostaglandins, prostacyclins, thromboxanes, leukotrienes, lipoxins, as well as recently described resolwiny and protectins<sup>(2,3)</sup>. Both latter compounds are recently focusing attention of investigators, after discovery of their potent immunomodulating, anti-inflammatory properties, resulting in resolution of chronic inflammatory reactions (resolwiny)<sup>(4)</sup>, as well as inhibiting apoptosis and stimulating neuroplasticity processes in animal models of Alzheimer's disease, stroke, retinal cell damage due to oxidative stress (protectins)<sup>(5,6)</sup>. These substances (protectins and resolwiny) are both metabolites of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids. They exert their effect already at pico- and nanomole concentrations. Metabolism of membrane phospholipids is also associated with transduction into cells of signals received by several groups of metabotropic receptors related to the phosphatidylinositol (PI) pathway<sup>(7)</sup>.

This paper presents the results of studies analysing the influence of fatty acids on cognitive functions, children psychomotor development, incidence of developmental deficits, e.g. attention deficit, dyslexia and dyspraxia, and memory functioning in both healthy and affected adults.

## ROLE OF PUFAs IN THE CNS DEVELOPMENT

Human CNS is rich in PUFAs. In spite of their high content in the nervous system, some of them (namely the EPA and DHA) cannot be effectively synthesized *de novo* in human organism. These are the so-called exogenous PUFAs and must be supplied with food.

Neuroanatomical structures and their synaptic connections develop at different time-points during ontogenesis. Their development is a result of 4 key processes: neuronogenesis, migration, synaptogenesis, and maturation. Neuronal cell membranes contain large amounts of PUFAs, whereby the most important are arachidonic acid (AA), EPA and DHA. AA and DHA constitute 8% of dry brain mass each, with particularly large share thereof located within the grey matter. Presence of large quantities of these PUFAs in neuronal membrane phospholipids determines their exceptional properties. Studies have shown that high concentration of PUFAs, particularly AA and DHA, is a significant factor con-

stanowią po 8% suchej masy mózgu, przy czym ich zawartość jest wyjątkowo duża w obrębie substancji szarej mózgu. Obecność dużych ilości tych WKT w fosfolipidach błon neuronalnych warunkuje ich charakterystyczne właściwości. Badania wskazują, że zawartość EFA w diecie, w tym zwłaszcza AA i DHA, jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój i dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w zakresie struktur odpowiedzialnych za procesy poznawcze, takich jak grzbietowo-boczna część kory przedczołowej, kora nadoczodołowa, ciemieniowe okolice kojarzeniowe<sup>(8,9)</sup>. Z tego względu dostarczanie WKT we wczesnych okresach rozwojowych (szczególnie DHA) jest niezwykle ważne. Ich obecność wpływa bowiem na prawidłowy rozwój mózgu i siatkówki<sup>(10-14)</sup>.

Jednocześnie badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce wykazały istotne niedobory spożycia tych kwasów. W opublikowanym badaniu WOBASZ stwierdzono, iż średnie spożycie ryb, będących źródłem WKT, jest dla populacji polskiej bardzo niskie i wynosi dla mężczyzn 16 g, a dla kobiet 15 g, natomiast zalecane spożycie to odpowiednio 35 i 30 g<sup>(15)</sup>. W związku z niedoborami WKT oraz potrzebami rozwojowymi i zdrowotnymi Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Polskie Towarzystwo Badań nad Miazdżycą wprowadziły zalecenia o suplementacji WKT. W żywieniu kobiet w ciąży łączne spożycie kwasów EPA i DHA powinno wynosić od 1 do 1,5 g. Z kolei dla niemowląt najlepszym źródłem nienasyconych kwasów tłuszczowych jest mleko matki, a w przypadku ich sztucznego karmienia – mieszanki mleczne suplementowane WKT. Dobowe zapotrzebowanie osób dorosłych na kwasy z rodziny  $\omega$ -3 wynosi ok. 1 g, a na  $\omega$ -6 ok. 0,8 g. W grupach podwyższonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nowotworowych, reumatoidalnych i neurodegeneracyjnych codzienne spożycie kwasów  $\omega$ -3 powinno być zwiększone do około 1,5 g. W leczeniu podwyższonego poziomu triglicerydów wymagane dawki kwasów  $\omega$ -3 wynoszą od 2 do 4 g dziennie<sup>(15-17)</sup>.

### WPŁYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH NA ROZWÓJ PSYCHOMOTORYCZNY

W badaniach przeprowadzonych przez Mariniego i wsp. stwierdzono, że dostarczanie odpowiedniej ilości DHA i AA niemowlętom z niską urodzeniową masą ciała poprawia ich rozwój poznawczy<sup>(18)</sup>. Zauważono także, że dzieci matek przyjmujących w trakcie ciąży i laktacji kwasy tłuszczowe (DHA i EPA) uzyskują w wieku 4 lat istotnie wyższe wyniki w Baterii Oceny Neuropsychologicznej Dzieci Kaufmana (Kaufman Assessment Battery for Children). Spożycie kwasów tłuszczowych przez matki korelowało w tym badaniu z wynikami w podtestach mierzących styl rozwiązywania problemów oraz przetwarzanie informacji u ich potomstwa<sup>(19)</sup>. Inni badacze również wykazali, że podawanie matce w czasie ciąży kwasów w dawce minimum 2,6 g EFA i 100-300 mg

tributing to normal development and maturation of the CNS, and especially of the structures responsible for cognitive functions, i.e. dorsolateral part of prefrontal cortex, supraorbital cortex and parietal association areas<sup>(8,9)</sup>. Therefore, adequate supply of PUFA (mainly DHA) during early developmental stages is of particular importance. Their presence is a necessary condition of the human brain and retina normal development<sup>(10-14)</sup>. Epidemiological studies revealed significantly reduced fatty acids consumption in Poland. Recently published WOBASZ study showed that mean daily consumption of fish, which are a source of PUFA, is very low in the Polish population and amounts to 16 g in males and 15 g in females, while recommended daily allowances are 35 g and 30 g, respectively<sup>(15)</sup>. In view of this, deficit of dietary PUFA, as well as developmental and nutritional requirements, Polish Pediatric Association and Polish Society for Atherosclerosis Research have published recommendations concerning PUFA supplementation. In the diet of pregnant women, combined consumption of EPA and DHA should amount to 1-1.5 g. In newborns, the best source of PUFA is breast milk, and in the case of artificial feeding – formulas enriched with PUFA. In adults, daily requirement for  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFA is 1 g and 0.8 g, respectively. In high-risk populations for cardiovascular, neoplastic, rheumatoidal and neurodegenerative diseases, daily consumption of  $\omega$ -3 acids should be increased to about 1.5 g. In the treatment of elevated triglyceride level, recommended daily dose of  $\omega$ -3 acids is 2-4 g<sup>(15-17)</sup>.

### INFLUENCE OF FATTY ACIDS ON PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT

Studies performed by Marini et al. revealed that adequate supply of DHA and AA in infants with low birth weight improves their cognitive development<sup>(18)</sup>. It was also noticed that children of mothers supplemented with DHA and EPA during pregnancy and lactation scored significantly better at 4 years of age in the Kaufman Assessment Battery for Children. Fatty acids intake by mothers correlated with scores obtained in subscales measuring problem-solving style and information processing in their offspring<sup>(19)</sup>. Other investigators have also demonstrated that supplementation of EFA at least 2.6 g daily and DHA at least 100-300 mg daily during pregnancy contributes to improvement of scores obtained by their 4-year-old offspring in tests measuring psychomotor development, cognitive processes, visual-motor co-ordination and vision acuity. It was also stated that maternal consumption of these acids has a favourable effect on subsequent development of the offspring, e.g. preventing attention deficits in ADHD, improving learning ability and effectiveness of school work in primary school children<sup>(20)</sup>. Based on quantitative meta-analysis of 8 randomised, controlled trials

DHA na dobę sprzyja uzyskiwaniu przez ich czteroletnie dzieci wyższych wyników w testach mierzących rozwój psychomotoryczny, procesy poznawcze, koordynację wzrokowo-ruchową oraz ostrość widzenia wzroku. Stwierdzono także, że przyjmowanie tych kwasów przez matkę ma korzystny wpływ na późniejszy rozwój potomstwa: zapobiega deficytom uwagi w ADHD, poprawia zdolności uczenia się i efektywność nauki szkolnej u dzieci szkół podstawowych<sup>(20)</sup>. Na podstawie ilościowej analizy 8 randomizowanych, kontrolowanych badań z udziałem kobiet ciężarnych, przyjmujących kwas DHA lub placebo, Cohen i wsp. stwierdzili, że zwiększenie spożycia DHA w trakcie ciąży o 100 mg/dzień wiąże się ze wzrostem ilorazu inteligencji o 0,13 punktu u ich dzieci<sup>(21,22)</sup>. Istnieją też pojedyncze prace, w których nie potwierdzono istotnego wpływu DHA przyjmowanego przez matkę na rozwój układu nerwowego jej dziecka<sup>(23)</sup>. Metaanaliza badań kontrolowanych przeprowadzona przez Markidesa i Gibsona wykazała jednak znaczący korzystny wpływ suplementacji kwasem DHA na rozwój przedwcześnie urodzonych niemowląt, natomiast takiej zależności nie wykazano dla niemowląt urodzonych o czasie<sup>(24)</sup>. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu podawano 311 ciężarnym kobietom kwasy DHA i EPA od 22. tygodnia ciąży do porodu. Nie stwierdzono jednakże istotnego wpływu suplementacji na przebieg ciąży i rozwój dziecka. Zaobserwowano jedynie wzrost stężenia WKT we krwi matki<sup>(25)</sup>.

Badania przeprowadzone przez Willatts i wsp.<sup>(9)</sup> wśród 10-miesięcznych niemowląt z hipotrofią wykazujących obniżoną zdolność kontroli uwagi, przetwarzania informacji oraz rozwiązywania problemów wykazały pozytywny wpływ suplementacji WKT na wyżej wymienione funkcje. W innym badaniu 10-miesięczne dzieci, którym podawano preparat złożony z  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 WKT, ujawniały większą zdolność do samodzielnego rozwiązywania zadań (odkrywanie i przynoszenie zabawki) niż te, które otrzymały placebo. Efekty tej suplementacji utrzymywały się dłużej niż samo podawanie kwasów tłuszczowych. Zdaniem autorów podawanie niemowlętom WKT może mieć korzystny wpływ nie tylko na zdolności rozwiązywania problemów w okresie niemowlęcym i poniemowlęcym, ale także na związaną z nimi inteligencję dzieci w okresie szkolnym<sup>(8)</sup>. W badaniu randomizowanym, kontrolowanym, z podwójnie ślełą próbą (RCT)<sup>(26)</sup> niemowlętom o masie urodzeniowej poniżej 1500 g podawano 32 mg DHA i 31 mg AA na 100 ml ludzkiego mleka, zaczynając tydzień po urodzeniu i kończąc przeciętnie po 9 tygodniach. Rozwój poznawczy oceniano za pomocą Kwestionariusza Wieku i Stadium Rozwoju (Ages and Stages Questionnaire) w wieku 6 miesięcy. Niemowlęta z grupy badanej otrzymującej pokarm wzbogacony w DHA i AA uzyskiwały wyższe wyniki w podskali rozwiązywania problemów i podskali rozpoznawania obrazów niż dzieci z grupy kontrolnej.

including pregnant women receiving DHA and placebo, Cohen et al. noticed that increased consumption of DHA during pregnancy by 100 mg per day is associated with increased IQ in the offspring by 0.13<sup>(21,22)</sup>.

There are also isolated reports which do not confirm any significant influence of maternal DHA supplementation on CNS development in the offspring<sup>(23)</sup>. However, a meta-analysis of controlled studies performed by Markides and Gibson showed a significant favourable influence of DHA supplementation on the development of preterm infants, while no such correlation has been demonstrated in full-term infants<sup>(24)</sup>. In a randomised, multicentre study, 311 pregnant women were supplemented with DHA and EPA since the 22<sup>nd</sup> gestational week until delivery. However, no significant correlation has been noticed between PUFA supplementation and course of pregnancy and child's development. The only clear-cut finding was an increased PUFA level in maternal blood<sup>(25)</sup>.

Studies performed by Willatts et al.<sup>(9)</sup> on 10 months' old hypotrophic infants, presenting reduced ability to control attention, information processing and problem solving, revealed a favourable influence of PUFA supplementation on these function. Another study including 10 months' old children who received a preparation containing  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFA, showed an increased ability to solve problems independently (uncovering and carrying of a toy) in treated children, than in those who received placebo. Effects of this supplementation lasted longer than the duration of treatment. According to the authors, supplementation of infants with PUFAs may have a favourable influence, not only on their ability to solve problems during infancy and early childhood, but also may have an impact on the intelligence of school-age children<sup>(8)</sup>. In a randomised controlled, double-blind trial (RCT)<sup>(26)</sup>, low-birth-weight infants (under 1500 g) were supplemented with DHA 32 mg and AA 31 mg per 100 ml of human milk, beginning after the first week of life and ending after a mean of 9 weeks. Cognitive development was assessed using the Ages and Stages Questionnaire at the age of 6 months. Infants receiving milk enriched with DHA and AA scored higher in the subscales "problem solving" and "image recognition" than children in the control group.

A meta-analysis of RCT trials, where full-term infants received formula enriched with  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFA revealed surprisingly little data confirming a favourable influence of PUFA supplementation on the development of vision and general development of full-term infants<sup>(27)</sup>. A similar meta-analysis of RCT studies including pre-term infants also did not confirm any positive impact of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFA on the development of these children<sup>(28)</sup>. Nevertheless, both meta-analyses dating back to the years 2001 and 2004 pointed out to that results of previous studies were flawed by methodolog-

Metaanaliza badań RCT, w których niemowlętom urodzonym o czasie podawano mleko zastępcze wzbogacone w kwasy  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, wykazała, że jest bardzo mało danych świadczących o pozytywnym wpływie suplementacji WKT na wykształcenie się zdolności widzenia i ogólny rozwój niemowląt urodzonych o czasie<sup>(27)</sup>. Podobna metaanaliza badań RCT z udziałem przedwcześnie urodzonych niemowląt również nie potwierdziła pozytywnego wpływu kwasów  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 na rozwój dzieci<sup>(28)</sup>. Jednakże obie metaanalizy pochodzące z lat 2001 i 2004 wskazywały na obciążenie wyników wcześniejszych badań błędami systematycznymi, nie uwzględniły wyników przeprowadzonych później pozytywnych badań RCT.

### ZWIĄZEK ZAWARTOŚCI I SUPLEMENTACJI WKT ZE SPRAWNOŚCIĄ WYBRANYCH PROCESÓW POZNAWCZYCH

Badania nad wpływem kwasów tłuszczowych na funkcje kognitywne w dużej części dotyczą zależności pomiędzy ich spożyciem, bądź stężeniem we krwi, a poprawą w zakresie dysfunkcji poznawczych. Należą do nich badania nad zaburzeniami hiperkinetycznymi (ADHD), dysleksją, dyspraksją czy nad zaburzeniami pamięci związanymi z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub otępieniem. W piśmiennictwie pojawiają się także dane, choć bardzo nieliczne, świadczące o korzyściach płynących z przyjmowania kwasów tłuszczowych przez zdrowych dorosłych.

W badaniu kontrolowanym z podwójnie ślełą próbą, w którym podawano zdrowym osobom dorosłym 800 mg DHA i 1600 mg EPA lub oliwę z oliwek, stwierdzono istotną poprawę w zakresie uwagi (wzrost trwałości uwagi i spadek liczby popełnianych błędów) oraz skrócenie czasu reakcji. Poza tym zaobserwowano poprawę nastroju i reaktywności<sup>(29)</sup>. W badaniu obserwacyjnym 55 zdrowych osób dorosłych skorelowano dzienne spożycie kwasów  $\omega$ -3 z objętością istoty szarej struktur korowo-limbicznych. Wykazano istotną dodatnią korelację pomiędzy dziennym spożyciem kwasów  $\omega$ -3 a objętością istoty szarej w przedniej części zakrętu obręczy, prawego ciała migdałowatego oraz prawego hipokampa – struktur związanych z procesami uwagi, pamięci i regulacji emocji<sup>(30)</sup>.

### ROLA WKT W PROCESACH UWAGI

Uwaga stanowi grupę zdolności lub procesów, które są związane z percepcją, odbiorem i reakcją na bodźce zewnętrzne lub wewnętrzne. Do funkcji uwagi zalicza się: koncentrację (zogniskowanie), przerzutność, podzielność, trwałość i zakres. Procesy uwagi są odpowiedzialne za selekcję bodźców docierających do jednostki, ukierunkowywanie procesów poznawczych oraz określanie wiel-

ical errors and did not take into account positive results of subsequent RCT studies.

### CORRELATION BETWEEN CONSUMPTION OF PUFAs AND EFFICIENCY OF SELECTED COGNITIVE PROCESSES

Studies concerning influence of fatty acids on cognitive functions in major part focus on correlations between their consumption and/or blood level and improvement in cognitive functions. This includes studies on hyperkinetic disorders (e.g. ADHD), dyslexia, dyspraxia, or memory deficits associated with mild cognitive disorders and dementia. There are also reports, while very few, concerning beneficial effects of fatty acid consumption by healthy adults.

A controlled double-blind trial, where healthy adults received DHA 800 mg and EPA 1600 mg or olive oil, revealed significant improvement in attention (enhanced vigilance, reduced number of errors committed) and shorter reaction time. Furthermore, improved mood and reactivity have been noticed<sup>(29)</sup>. An observational trial including 55 healthy adults, correlated daily  $\omega$ -3 intake with corticolimbic gray matter volume. Analysis revealed positive correlation between daily  $\omega$ -3 intake and gray matter volume in the subgenual anterior cingulate cortex, right amygdala and right hippocampus – structures responsible for attention, memory and emotional arousal and regulation<sup>(30)</sup>.

### ROLE OF PUFAs IN ATTENTION PROCESSES

Attention refers to several different abilities or processes, which are associated with perception, reception and reaction to external and internal stimuli. These are focused or selective attention, sustained attention, divided attention and span of attention. Attention processes are responsible for selection of stimuli reaching conscious perception of an individual, setting of direction of cognitive processes and determination of size of cognitive resources engaged in realization of particular tasks. They are thus the basis of the remaining cognitive functions<sup>(1,31)</sup>.

Studies of associations between fatty acid concentration and attention functioning in major part have included children with hyperkinetic disorders (ADHD). This syndrome manifests itself mainly by hyperactivity, attention deficits and impulsiveness, whereby in children the predominating problem is hyperactivity, while in adolescents and adults the main problem are attention disorders. An association between ADHD and PUFA deficit has been postulated for the first time 20 years ago<sup>(32)</sup>. Currently, it is believed that persons with ADHD have ineffective PUFA synthesis, resulting in a reduced content of PUFA in the CNS and blood<sup>(33)</sup>.

kości wykorzystywanych zasobów poznawczych poświęcanych na realizację różnych zadań. Leżą zatem u podłoża pozostałych funkcji poznawczych<sup>(1,31)</sup>.

Badania dotyczące związków pomiędzy stężeniem kwasów tłuszczowych a funkcjonowaniem uwagi w dużej części wykonano u dzieci z zaburzeniem hiperkinetycznym (ADHD). W obrazie tego zaburzenia dominują nadruchliwość oraz deficyty uwagi i impulsywność, przy czym nadruchliwość dominuje w obrazie zaburzenia występującego u dzieci, podczas gdy u młodzieży i dorosłych na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia procesów uwagi. Po raz pierwszy 20 lat temu powiązano<sup>(32)</sup> możliwość występowania deficytów WKT z tym zaburzeniem. Obecnie uważa się, że w ADHD występują trudności w syntezie WKT prowadzące do obniżonej zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych w ośrodkowym układzie nerwowym i we krwi<sup>(33)</sup>.

W badaniach z grupą kontrolną przeprowadzonych wśród chłopców stwierdzono, że obniżony poziom kwasów  $\omega$ -3 w osoczu wiązał się z trudnościami w uczeniu się i zachowaniu<sup>(32,34)</sup>. W dwóch badaniach randomizowanych, kontrolowanych, z podwójnie ślepą próbą (RCT), z udziałem dzieci z ADHD w wieku od 7 do 12 lat, po 15 tygodniach podawania mieszaniny kwasów tłuszczowych  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 w grupie badanej i placebo w grupie kontrolnej stwierdzono w grupie badanej istotnie większą poprawę w zakresie deficytów uwagi, nasilenia objawów hiperkinetycznych oraz impulsywności mierzonych Rodzicielską Skalą Oceny Connersa (Conners Parent Rating Scale)<sup>(35,36)</sup>. Podobnej zależności nie zaobserwowali z kolei Voigt i wsp. Dzieci 6-12-letnie ze zdiagnozowanym ADHD i przyjmujące kwas DHA (345 mg/d) przez 4 miesiące nie uzyskały poprawy w zakresie impulsywności i zaburzeń uwagi, mimo iż poziom DHA w osoczu był 2,6 razy większy na końcu badania niż na początku (pomiarów dokonywano za pomocą Test of Variables of Attention, Children's Color Trails Test, Conners' Rating Scale i Child Behavior Checklist)<sup>(37)</sup>. Podobnie negatywne wyniki uzyskano w badaniu RCT przeprowadzonym w Japonii<sup>(38)</sup>. Nie wykazano różnic w testach badających funkcje poznawcze (uwaga, percepcja wzrokowa, pamięć krótkotrwała, rozwój wzrokowo-motorycznej integracji, ciągłość działania, niecierpliwość) pomiędzy dziećmi z ADHD przyjmującymi kwasy  $\omega$ -3 (3,6 g/tydz.) a przyjmującymi placebo. W badaniu tym zaobserwowano z kolei spadek zachowań agresywnych u dzieci przyjmujących DHA.

W badaniach osób dorosłych z rozpoznaniem ADHD (zgodnie z kryteriami DSM-IV) także stwierdzono niedobory WKT. Porównując zawartość kwasów tłuszczowych w surowicy osób z diagnozą ADHD z osobami z grupy kontrolnej, stwierdzono istotnie niższą całkowitą zawartość nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych, WKT z rodziny  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 oraz istotnie wyższy poziom jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz kwasu dokozapentaenowego. Poziom wielonienasyco-

Controlled studies performed among boys revealed that a reduced serum level of  $\omega$ -3 acids was associated with learning difficulties and behavioural disorders<sup>(32,34)</sup>. In two randomised, controlled, double-blind trials (RCT), encompassing children with ADHD aged 7-12, after 15 weeks of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 administration in the active-treatment group and placebo in the control group, there was a significantly greater improvement in attention deficit, severity of hyperkinetic symptoms and impulsivity, measured using the Conners Parent Rating Scale<sup>(35,36)</sup>. Similar correlations were not noticed by Voigt et al. Children aged 6-12 with a diagnosis of ADHD and receiving DHA (345 mg/d) for 4 months did not obtain any improvement in impulsivity and attention impairment, in spite of a 2.6-fold higher mean serum DHA level at the end of the study as compared with baseline values (the following instruments have been used: Test of Variables of Attention, Children's Color Trails Test, Conners' Rating Scale and Child Behavior Checklist)<sup>(37)</sup>. Similar negative results have been obtained in a RCT study performed in Japan<sup>(38)</sup>. No differences in tests assessing cognitive functions (attention, visual perception, short-term memory, visual-motor integration, continuous performance, impatience) among children with ADHD treated with  $\omega$ -3 acids (3.6 g per week) and those receiving placebo. However, a reduction of aggressive behaviour was noticed in DHA-supplemented children. Studies including adult persons with a diagnosis of ADHD (acc. to the DSM-IV criteria) also revealed PUFA deficits. In the serum phospholipids, adults with ADHD symptoms had significantly lower levels of total saturated, total polyunsaturated, and total  $\omega$ -6, as well as the  $\omega$ -3 LCPUFA DHA, and significantly higher levels of total monounsaturated FA and the  $\omega$ -3 LCPUFA docosapentaenoic acid. In the erythrocyte membrane phospholipids, adults with ADHD symptoms had significantly lower levels of total PUFA, total  $\omega$ -3 FA, and DHA, and significantly higher levels of total saturated FA. Neither serum nor erythrocyte membrane phospholipid DHA was related to ADHD symptom severity, as assessed by the Amen questionnaire, in ADHD subjects<sup>(36)</sup>.

## PUFAs AND EFFECTIVENESS OF READING

The process of reading is associated with normal function of two mechanisms. The first one concerns the initial stage of the process, when written word is recognized as a visual stimulus. The second one concerns creation of meaning or articulation of the word. Reading is based on an association grapheme-phoneme, recognition of previously learned words and access to memorized meaning of that word<sup>(39-41)</sup>. Developmental dyslexia results in various difficulties in reading which have a neurobiological basis<sup>(42)</sup>. It may result from disturbances of both above-mentioned mechanisms and is related to

nych kwasów tłuszczowych w błonie fosfolipidowej krwinek czerwonych osób dorosłych z objawami ADHD był istotnie niższy, a nasyconych kwasów tłuszczowych istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Nie odnotowano jednak zależności pomiędzy zawartością kwasów tłuszczowych w surowicy i błonie fosfolipidowej krwinek czerwonych a nasileniem poszczególnych objawów ADHD mierzonego za pomocą kwestionariusza D. Amena<sup>(36)</sup>.

## WKT A SPRAWNOŚĆ PROCESU CZYTANIA

Proces czytania związany jest z prawidłowym funkcjonowaniem dwóch mechanizmów. Pierwszy dotyczy etapu tego procesu przed momentem, w którym słowo jest rozpoznane jako bodziec wzrokowy. Drugi odnosi się do tworzenia znaczenia czy wymawiania słowa. Czytanie opiera się na związku grafem – fonem, rozpoznawaniu poprzednio wyuczonych słów oraz na dostępie do znaczenia słowa<sup>(39-41)</sup>. Dysleksja rozwojowa jest związana z różnorodnymi trudnościami w czytaniu mającymi podłoże neurobiologiczne<sup>(42)</sup>. Może być uwarunkowana zakłóceniami dwóch powyżej opisanych mechanizmów. Wiąże się także z osłabieniem słuchowo-werbalnej pamięci operacyjnej, trudnościami wzrokowo-przestrzennymi oraz wolniejszym rozwojem językowym<sup>(43)</sup>.

Rola DHA w procesach widzenia jest istotna. Części dystalne komórek nabłonka wzrokowego zawierają dyski chromatoforu (barwnika wzrokowego), a każdy z nich otoczony jest podwójną błoną fosfolipidową. Dyski są ułożone warstwowo jeden na drugim w postaci stosów. Prawidłowa funkcja tych komórek, zapewniająca niezaburzony przebieg procesów widzenia, jest uwarunkowana największą, bo sięgającą aż 30%, zawartością DHA w błonach komórkowych człowieka<sup>(12)</sup>. Uważa się, że szybkie odtwarzanie zużywanego w procesach widzenia barwników wzrokowych jest możliwe dzięki dużej płynności, przenikalności i małej grubości błon komórkowych otulających dyski, co z kolei jest uzależnione od dużej zawartości DHA posiadającego 6 wiązań podwójnych w konformacji *cis*<sup>(44)</sup>. Komórki nabłonka barwnikowego siatkówki charakteryzują się nasilonym metabolizmem tlenowym, co wiąże się z ryzykiem powstawania toksycznych wolnych rodników prowadzących do uszkodzenia komórki w mechanizmie stresu oksydacyjnego i indukcji zaprogramowanej śmierci komórki zależnej od uszkodzenia oksydacyjnego. DHA jest źródłem ochronnie działającej neuroprotektyny D1 (NPD1), która indukuje produkcję działających antyapoptotycznie białek Bcl-2 i Bcl-xL oraz wpływa hamująco na ekspresję działających proapoptotycznie czynników Bax i Bad<sup>(45)</sup>. Ponadto NPD1 hamuje aktywność kaspazy-3 – należącej do proteaz aktywowanych w końcowej fazie apoptozy – indukowanej w warunkach stresu oksydacyjnego oraz hamuje cyklooksygenazę-2 (COX-2) stymulowaną działającą prozapalnie Il-1<sup>(45)</sup>.

deficiency in auditory-verbal working memory, visual-spatial abilities and slower linguistic development<sup>(43)</sup>.

DHA also plays a significant role in the process of vision. Distal parts of visual epithelial cells contain chromatophorous discs (visual pigment) and each of them is surrounded by a double phospholipid membrane. The disks have a layered structure, forming stacks. Normal function of these cells, ensuring undisturbed course of vision process, depends on the highest (reaching even 30%) content of DHA in human cell membranes<sup>(12)</sup>. In general opinion, quick restoration of visual pigments used-up in visual processes is possible thanks to superior fluidity, permeability and reduced thickness of cell membranes surrounding the discs, which in turn depends on high content of DHA featuring 6 double bonds in *cis*-configuration<sup>(44)</sup>. Retinal visual epithelium cells are characterized by intense aerobic metabolism, which is associated with an elevated risk of formation of toxic free radicals, leading to cell damage by oxidative stress and induction of programmed cell death (apoptosis) dependant on oxidative damage. On the other hand, DHA is a source of neuroprotectin D1 (NPD1), which exerts a protective activity by inducing production of anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-xL and inhibiting expression of pro-apoptotic factors Bax and Bad<sup>(45)</sup>. Furthermore, NPD1 inhibits activity of caspase-3, one of proteases activated in final stages of apoptosis, induced during oxidative stress and inhibits cyclooxygenase-2 (COX-2) stimulated by pro-inflammatory interleukin IL-1<sup>(45)</sup>.

Occurrence of dyslexia is probably associated with defective metabolism of fatty acids<sup>(46)</sup>. Studies of dyslexia revealed alterations in PUFA content in the CNS of persons with this condition. This resulted in lower content of PUFA in phospholipids at the position Sn-2 and deficit of  $\omega$ -3 acids<sup>(47-49)</sup>. Studies performed by Taylor et al. showed a deficit of fatty acids in children with dyslexia, more pronounced in boys than in girls. Severity of clinical symptoms correlated with the degree of PUFA deficit. Disturbances of cognitive functions encompassed not only visual skills, but also auditory, linguistic and motor skills<sup>(50)</sup>. An open pilot study including children with dyslexia, treated with DHA for 4 months, revealed an improvement in reading speed and visual-motor speed<sup>(51)</sup>. Reading speed in the treated group increased by 60% (from  $1.76 \pm 0.26$  at baseline to  $2.82 \pm 0.36$  after supplementation), while visual-motor speed – by 23% (from  $3.76 \pm 0.42$  at baseline to  $4.65 \pm 0.66$  after supplementation).

Stein et al. tried to elucidate the mechanism of PUFAs supplementation influence on reading skills, stating that PUFAs, and particularly DHA are present in large amount in cell membranes of cones, rods and retina ganglion cells. These acids are responsible for high degree of membranes fluidity, which is essential for maintaining high conformational variability of ion channels and are

Przypuszcza się, że występowanie dysleksji może być związane z metabolizmem kwasów tłuszczowych<sup>(46)</sup>. W badaniach nad dysleksją stwierdzono bowiem nieprawidłowości w zawartości WKT w OUN osób z tym zaburzeniem. Dotyczyły one mniejszej ilości WKT w fosfolipidach, w pozycji Sn-2 oraz niedoborów kwasów  $\omega$ -3<sup>(47-49)</sup>. W badaniach Taylor i wsp. wykazano deficyty kwasów tłuszczowych u dzieci z dysleksją, wyraźniejsze u chłopców niż u dziewcząt. Głębokość objawów klinicznych była skorelowana ze stopniem niedoboru WKT. Zakłócenia funkcji poznawczych dotyczyły nie tylko zdolności wzrokowych, ale także słuchowych, językowych i motorycznych<sup>(50)</sup>. W otwartym badaniu pilotażowym z udziałem dzieci z diagnozą dysleksji przyjmujących kwas DHA odnotowano po 4 miesiącach poprawę w zakresie szybkości czytania i szybkości wzrokowo-motorycznej<sup>(51)</sup>. Tempo czytania w grupie badanej wzrosło o 60% (od  $1,76 \pm 0,26$  na początku badania do  $2,82 \pm 0,36$  po suplementacji), a szybkość wzrokowo-motoryczna o 23% (od  $3,76 \pm 0,42$  stanin do  $4,65 \pm 0,66$  po suplementacji).

Mechanizm wpływu suplementacji przy użyciu WKT na zdolność czytania próbował wyjaśnić Stein, podając, że WKT, a szczególnie DHA, znajdują się w znacznych ilościach w błonach komórkowych czopków, pręcików i komórek zwojowych siatkówki. Zapewniają znaczną płynność tych błon, niezbędną do utrzymania wysokiej zmienności konformacyjnej kanałów jonowych, i są warunkiem sprawności procesów wzrokowych. Wśród osób z dysleksją obserwowano częstsze występowanie dysfunkcji układu odpornościowego prowadzące do występowania astmy, kontaktowych reakcji alergicznych oraz toczenia rumieniowatego układowego. Badania sprzężeń genetycznych wykazały związki genów związanych z dysleksją z genami związanymi z układem zgodności tkanekowej klasy I<sup>(52)</sup>. Skłonność do nadmiernej aktywacji układu odpornościowego i reakcji alergicznych wiąże się z aktywacją enzymów odpowiedzialnych za katabolizm fosfolipidów błonowych, w tym fosfolipazy A2 (PLA2). Zaburzenia czytania byłyby, zdaniem Steina, związane z zaburzeniami czynności kanałów jonowych komórek receptorowych siatkówki wywołanymi niedoborem WKT<sup>(52)</sup>. Badania z ostatnich lat wskazują także na możliwość zapobiegania przez WKT z rodziny  $\omega$ -3 procesom degeneracyjnym w obrębie siatkówki, co może wpływać na zdolność czytania. Odbywa się to najprawdopodobniej w kilku mechanizmach. Badacze zauważyli, iż kwasy  $\omega$ -3 pełnią funkcję ochronną dla siatkówki, zmniejszając zapoczątkowane uszkodzenia, hamując nieprawidłowy wzrost naczyń krwionośnych i podwyższając poziom czynników ochronnych dla siatkówki (neuroprotektyny D1, resolwiny D1 i resolwiny E1)<sup>(53)</sup>.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem suplementacji kwasami  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 z udziałem dzieci 5-12-letnich z trudnościami w uczeniu się i zachowaniu stwierdzono po upływie

a precondition of effectiveness of visual processes. Persons with dyslexia are at higher risk of developing immunological disturbances, resulting in asthma, contact allergic reactions and systemic lupus erythematosus. Genetic linkage studies revealed close correlations between genes associated with dyslexia and class I major histocompatibility complex genes<sup>(52)</sup>. A tendency towards excessive activation of the immune system and to allergic reactions is associated with activation of enzymes responsible for membrane phospholipids catabolism, including phospholipase A2 (PLA2). Thus, according to Stein, reading disorders were associated with dysfunction of ion channels of retinal receptor cells caused by PUFAs deficiency<sup>(52)</sup>.

Recent studies indicate also  $\omega$ -3 PUFAs possibility of preventing degenerative processes within the retina, which may favourably affect reading skills. This most probably takes place by several mechanisms. Investigators have noticed that  $\omega$ -3 acids exert a protective effect on the retina, reducing incipient damage, inhibiting abnormal growth of blood vessels and by increasing the level of retina-protecting factors (neuroprotectin D1, resolvin D1 and resolvin E1)<sup>(53)</sup>.

Randomized, placebo-controlled  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 PUFAs supplementation studies carried out in population of 5-12-year-old children diagnosed with learning difficulties and behavioural disorders, revealed a significant improvement in reading and writing skills, as well as in behavioural control after 3 months of treatment<sup>(54)</sup>. In a study of 32 persons diagnosed with dyslexia and 20 healthy controls, a better ability to read words was noticed in persons of both groups who had higher serum concentration of  $\omega$ -3 acids. In the dyslexia group, poor reading skills were significantly correlated with higher value of AA/EPA ratio and higher total level of  $\omega$ -6 acids. No between groups differences of the level of membrane fatty acids were observed. In the authors' opinion,  $\omega$ -3 acids concentration and  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 PUFAs ratio may influence efficiency of reading process<sup>(55)</sup>.

## PUFAs INFLUENCE ON PRAXIA

Praxia is defined as ability to perform purposeful and conscious movements, which depend on context, require elaboration of a plan and program and undertaking its realization in a relatively prompt and coherent way. Developmental dyspraxia is associated with thus associated with difficulties in planning and motor coordination, with disturbed execution of imagined movements, i.e. those which require elaboration of mental image of intended movement and then realization of this pattern<sup>(42)</sup>. As Brown puts it, dyspraxia is a certain dysfunction of "border-zone" between a centre consciously planning activity and motor system<sup>(56)</sup>. It frequently coexists with perception difficulties, attention deficits and problems with learning based on non-verbal material<sup>(57)</sup>.

3 miesięcy istotną poprawę w zakresie zdolności czytania, pisania, a także w kontroli zachowania<sup>(54)</sup>. W badaniu 32 osób z dysleksją i 20 zdrowych lepszą zdolność czytania słów zaobserwowano u osób z wyższym poziomem kwasów  $\omega$ -3 w obu grupach. W grupie badanej obniżona sprawność czytania była związana z istotnie zwiększoną wartością ilorazu AA/EPA i wyższą całkowitą koncentracją  $\omega$ -6. Nie odnotowano natomiast różnic w poziomach błonowych kwasów tłuszczowych pomiędzy badanymi grupami. Zdaniem badaczy stężenie kwasów  $\omega$ -3, a także równowaga pomiędzy zawartością WKT  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 wpływają na sprawność procesu czytania<sup>(55)</sup>.

## PRAKSJA

Praksja jest to zdolność do wykonywania celowych i świadomych ruchów, które zależą od kontekstu, wymagają tworzenia planu lub programu oraz przystąpienia do jego realizacji w stosunkowo szybki i zborny sposób. Dyspraksja rozwojowa związana jest zatem z trudnościami w planowaniu i koordynacji ruchowej, z zaburzeniem wykonywania wyobrażonych ruchów, tzn. takich, które wymagają tworzenia umysłowego obrazu zamierzonego ruchu, a następnie realizacji tego wzorca<sup>(42)</sup>. Jak pisze Brown<sup>(56)</sup>, dyspraksja jest pewną dysfunkcją „obszaru pogranicznego” pomiędzy ośrodkiem świadomego planowania czynności a narządem ruchu. Często towarzyszą jej trudności percepcyjne, deficyty uwagi lub problemy z uczeniem się w oparciu o materiał niewerbalny<sup>(57)</sup>.

Stosunkowo rzadko rozpatrywanym problemem jest zależność pomiędzy występowaniem dyspraksji a niedoborami kwasów tłuszczowych. W badaniu Taylora i wsp.<sup>(46)</sup> zgłaszane przez badanych trudności motoryczne były powiązane z klinicznymi oznakami niedoborów kwasów tłuszczowych u dyslektycznych dorosłych. Istnieją jednak dane wskazujące, że niedobór WKT ma związek z zaburzeniami czynności ruchowych w populacji generalnej oraz w grupie pacjentów przyjmujących neuroleptyki<sup>(58-60)</sup>. Poza tym wyniki badań otwartych przeprowadzonych z udziałem dzieci z rozpoznaną dyspraksją i poddanych suplementacji długołańcuchowymi egzogennymi WKT wskazują na poprawę funkcji motorycznych w zakresie sprawności manualnej, umiejętności operowania piłką oraz utrzymania statycznej i dynamicznej równowagi<sup>(61,62)</sup>. Przeprowadzone badania, choć obiecujące, nie pozwalają jednak na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do roli kwasów tłuszczowych w zaburzeniach prakcji.

## ROLA WKT W PROCESACH PAMIĘCI

Pamięć może być rozumiana jako zdolność, czyli element psychicznego wyposażenia jednostki, bądź jako proces. Na pamięć określaną jako zdolność składają się zdolności specyficzne, takie jak pamięć melodii czy dat.

A relatively rarely discussed problem is correlation between occurrence of dyspraxia and deficit of fatty acids. In a study by Taylor et al.<sup>(46)</sup>, motor difficulties reported by the examinees were associated with clinical signs of fatty acid deficits in dyslectic adults. There are, however, data indicating that PUFA deficit is associated with disturbances of motor activity both in general population and in patients treated with neuroleptics<sup>(58-60)</sup>. Furthermore, results of open studies including children with dyspraxia and subjected to supplementation with exogenous long-chain PUFA revealed an improvement of motor function in the area of manual dexterity, ability to operate a ball and maintenance of static and dynamic equilibrium<sup>(61,62)</sup>. Hitherto performed studies, while promising, do not allow to draw unequivocal conclusions about the role of fatty acids in disorders of praxia.

## ROLE OF PUFAs IN MEMORY PROCESSES

Memory may be conceptualised as an ability, i.e. a component of mental resources of an individual, or as a process. Memory considered as an ability is a sum total of specific modalities, such as memory of melodies or dates. On the other hand, memory considered as a process runs in several phases: encoding, storage and retrieval, and is a component of information processing<sup>(31,63)</sup>. Memory disorders may concern all its phases and components. Memory disorders may coexist with dementia, becoming the subject of several research projects assessing correlations between amount of fatty acids consumed and efficiency of memory.

Epidemiological studies performed in Holland (Rotterdam Study) including 5386 persons aged 55 and above, revealed a negative correlation between consumption of fish and dementia, particularly with the risk of development of Alzheimer's disease<sup>(64)</sup>. However, no such correlation has been detected in subsequent analyses (after 6 years) of material collected. Low consumption of  $\omega$ -3 acids was not correlated with higher risk of development of dementia<sup>(65)</sup>. On the other hand, the Zutphen Elderly Study, including persons aged 69-89, revealed right at the start of observation that higher consumption of fish was associated with milder cognitive deficits. After 3 years of follow-up, there was still a negative correlation between fish consumption and compromise of cognitive function<sup>(66)</sup>. Furthermore, subsequent analyses (after 5 years) confirmed these observations. Persons consuming greater amounts of fish presented significantly less pronounced reduction of cognitive functions than persons who consumed less fish. There was a linear correlation between the level of DHA and EPA consumed and degree of cognitive functions compromise. Higher fatty acid consumption was associated with milder cognitive deficits<sup>(67)</sup>.

Similar conclusions were drawn by investigators who followed-up for 3 years a group of 815 persons aged

Z kolei pamięć rozumiana jako proces przebiega w kilku fazach: kodowania, przechowywania i odtwarzania oraz stanowi etap przetwarzania informacji<sup>(31,63)</sup>. Zakłócenia pamięci mogą dotyczyć wszystkich jej faz i elementów. Z zaburzeniami pamięci wiążą się procesy otepienne, które stały się przedmiotem kilku programów badawczych oceniających zależność pomiędzy ilością spożywanych kwasów tłuszczowych a funkcjonowaniem pamięci.

W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Holandii (Rotterdam Study) z udziałem 5386 osób w wieku 55 lat i więcej stwierdzono, iż spożywanie ryb było ujemnie skorelowane z występowaniem otępienia, szczególnie zaś z ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera<sup>(64)</sup>. Jednakże podobnej zależności nie znaleziono w późniejszych analizach (po 6 latach) tego badania. Niskie spożycie kwasów  $\omega$ -3 nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na otępienie<sup>(65)</sup>. Z kolei w Zutphen Elderly Study, przeprowadzonym z udziałem osób w przedziale wieku 69-89 lat, wykazano na początku badania, że większe spożycie ryb wiązało się z mniejszymi deficytami poznawczymi. Po upływie 3 lat również zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy spożyciem ryb a upośledzeniem funkcji poznawczych<sup>(66)</sup>. Co więcej, w późniejszych analizach (po upływie 5 lat) potwierdzono te obserwacje. Osoby spożywające większe ilości ryb nadal wykazywały istotnie mniejszy ubytek sprawności funkcji poznawczych w porównaniu z osobami jedzącymi mniej ryb. Odnotowano liniową zależność pomiędzy poziomem spożywanych DHA i EPA a stopniem upośledzenia funkcji poznawczych. Im większe było spożycie kwasów tłuszczowych, tym mniejsze osłabienie zdolności poznawczych<sup>(67)</sup>.

Do podobnych wniosków doszli badacze obserwujący przez ponad 3 lata grupę 815 osób w przedziale wieku 64-94 lat, zamieszkującą Chicago<sup>(68)</sup>. Sto trzydziestu jeden uczestników badania zachorowało na chorobę Alzheimera. U osób, które spożywały rybę raz w tygodniu, prawdopodobieństwo rozwinięcia tej choroby było jednak istotnie statystycznie niższe w porównaniu z osobami, które rybę jadły rzadziej lub wcale. Spożywanie nienasyconych kwasów tłuszczowych wiązało się w tym badaniu ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia. Po 6 latach również potwierdzono tę zależność<sup>(68,69)</sup>. W innym, 10-letnim, kohortowym, podłużnym badaniu Amerykanów w wieku 75 lat stwierdzono zależność pomiędzy zawartością kwasów DHA w surowicy a ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera. U osób mających niższy niż przeciętny poziom DHA stwierdzono istotnie wyższe ryzyko zachorowania na AD w ciągu kolejnych 10 lat<sup>(70)</sup>.

W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Kalmijna i wsp. dokonano oceny różnych funkcji poznawczych (pamięć, szybkość psychomotoryczna, plastyczność poznawcza, ogólne funkcjonowanie poznawcze) na początku i po upływie 5 lat, a następnie powiązano wyniki z rodzajem spożywanych posiłków.

64-94 residents of Chicago urban area<sup>(68)</sup>. Alzheimer's disease was diagnosed in 131 of them, but in persons who ate fish at least once weekly, the risk of developing Alzheimer's disease was still significantly lower as compared with those who ate fish less often than once per week or not at all. In this study, intake of PUFA was associated with reduction of risk of dementia. This correlation was still confirmed after 6 years of follow-up<sup>(68,69)</sup>. Another, 10-year cohort longitudinal study including Americans aged 75, revealed a correlation between serum DHA level and risk of development of Alzheimer's disease. Persons with below-average serum DHA level had a significantly higher risk of developing Alzheimer's disease during the next 10 years<sup>(70)</sup>.

An epidemiological study performed by Kalmijn et al. assessed several cognitive functions (memory, psychomotor speed, cognitive plasticity, general cognitive functioning) at the baseline and after 5 years, and then correlated results obtained with dietary profile. Persons presenting the most severe cognitive deficits had the lowest dietary intake of DHA, EPA and fish fats. In general terms, cognitive functioning and psychomotor speed were positively correlated with dietary content of DHA and EPA<sup>(71)</sup>. The Atherosclerosis Risk in Communities Study carried-out in the years 1990-1992 and 1996-1998 assessed word recall ability, psychomotor speed, verbal fluency and correlated these with serum level of  $\omega$ -3 acids. High level of PUFA correlated with a reduced risk of poor verbal fluency, particularly in persons with arterial hypertension and dyslipidemia<sup>(72)</sup>. Level of fatty acids was also assessed in persons with mild cognitive impairment (MCI), presenting with memory disorders without compromise of other cognitive functions<sup>(73)</sup>. Persons with MCI usually had also low levels of EPA and DHA. A study included persons with MCI, Alzheimer's disease and organic brain damage, who received 240 mg of DHA and AA or 240 mg of olive oil as placebo for 90 days. Neuropsychological assessment using the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, measuring short-term memory, visual-spatial skills, linguistic skills, attention, delayed short-term memory, recall and recognition. After 3 months of PUFA supplementation, an improvement of memory and attention has been observed in patients with MCI, improvement of memory in patients with organic brain damage, while no change has been noticed in persons affected by Alzheimer's disease and those receiving placebo<sup>(74)</sup>.

## SUMMATION

Presented review of studies concerning the role of DHA and EPA in cognitive processes indicates several potential benefits associated from their intake. Exogenous PUFA may influence attention, memory, praxia, reading and general level of cognitive functioning. Howev-

Osoby prezentujące najpoważniejsze deficyty poznawcze spożywały najmniejsze ilości DHA i EPA oraz tłuszczów rybnych. Ogólne funkcjonowanie poznawcze oraz szybkość psychomotoryczna były dodatnio skorelowane z zawartością kwasów DHA i EPA w diecie<sup>(71)</sup>. W latach 1990-1992 i 1996-1998 (badanie Atherosclerosis Risk in Communities Study) przeprowadzono badanie, w którym oceniano: przypominanie słów, szybkość psychomotoryczną oraz płynność werbalną i korelowano wyniki z poziomem kwasów  $\omega$ -3 w osoczu. Wysokie stężenie nienasyconych kwasów tłuszczowych było skorelowane ze zmniejszonym ryzykiem obniżenia płynności werbalnej, szczególnie u osób z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią<sup>(72)</sup>.

Stężenie kwasów tłuszczowych mierzono także u osób z rozpoznanymi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI), u których obserwowano zaburzenia pamięci bez zakłóceń pozostałych funkcji poznawczych<sup>(73)</sup>. Osoby z MCI charakteryzowały się niskimi poziomami EPA i DHA. W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych z rozpoznanymi MCI, chorobą Alzheimera oraz organicznymi uszkodzeniami mózgu przez 90 dni podawano im 240 mg DHA i AA albo 240 mg oliwy z oliwek jako placebo. Badanie neuropsychologiczne przeprowadzono za pomocą baterii RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) mierzącej pamięć bezpośrednią, zdolności wzrokowo-przestrzenne, zdolności językowe, uwagę, pamięć odroczonej (krótkotrwałą) – przypomnienie i rozpoznawanie. Po 3 miesiącach podawania WKT zaobserwowano poprawę w zakresie pamięci i uwagi u pacjentów z MCI, w zakresie pamięci u pacjentów z uszkodzeniami mózgu, natomiast żadnej zmiany nie stwierdzono u osób chorujących na AD i przyjmujących placebo<sup>(74)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Dokonany przegląd badań nad rolą kwasów tłuszczowych DHA i EPA w procesach poznawczych wskazuje na potencjalne liczne korzyści płynące z ich przyjmowania. Egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą wpływać na uwagę, pamięć, prakcję, czytanie oraz na ogólny poziom funkcjonowania poznawczego. Jednakże ze względu na stosunkowo małą liczbę badań kontrolowanych placebo z podwójnie ślepią próbą, różnice metodologiczne, różne dawki i rodzaje stosowanych WKT nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków co do skuteczności ich działania w poszczególnych zakłóceniach funkcji poznawczych. Nie można także w sposób pewny określić działania terapeutycznego i ochronnego poszczególnych typów kwasów, ich optymalnych dawek oraz proporcji, w jakich powinny być podawane (np. połączenie  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6) w różnych dysfunkcjach poznawczych. W wątpliwość poddaje się także bezpieczeństwo stosowania suplementacji olejem z ryb, ze względu na prawdopodobieństwo zanieczyszczenia ich

er, due to relative paucity of double-blind, placebo-controlled studies, methodological problems, varying dosage and type of PUFA used, it is impossible to draw final conclusions related to their effectiveness in particular types of disturbances of cognitive function. It is also impossible to define unambiguously therapeutic and protective effects of particular types of fatty acids, optimal dosage and proportions (e.g.  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 ratio) at which they should be administered in the treatment of particular types of cognitive dysfunction. A debatable matter is also the safety of fish oil supplementation due to the risk of its contamination by organic mercury compounds. They may have teratogenic effects and also may contribute to the development of deficits detected by tests assessing attention, verbal and motor skills in children aged 7-14<sup>(75)</sup>.

Nevertheless, results of studies quoted above allow a presumption that exogenous PUFA may play an important role in cognitive processes in humans. At present, several studies are underway, aiming at determination of optimal dosage and proportion of exogenous PUFA used for preventive and therapeutic purposes in particular types of cognitive dysfunctions and mental disorders.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. i wsp.: Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, New York 2004.
2. Bannenberg G., Arita M., Serhan C.N.: Endogenous receptor agonists: resolving inflammation. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1440-1462.
3. Serhan C.N., Arita M., Hong S., Gotlinger K.: Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 2004; 39: 1125-1132.
4. Arita M., Bianchini F., Aliberti J. i wsp.: Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 713-722.
5. Ariel A., Serhan C.N.: Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007; 28: 176-183.
6. Das U.N.: Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis.* 2008; 7: 9.
7. Pawełczyk T., Pawełczyk A., Rabe-Jabłońska J.: Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2007; 23: 195-205.
8. 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.
9. Willatts P., Forsyth J.S., DiModugno M.K. i wsp.: Influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on infant cognitive function. *Lipids* 1998; 33: 973-980.
10. Antal M., Gaál O.: [Nutritional value of polyunsaturated fatty acids]. *Orv. Hetil.* 1998; 139: 1153-1158.

organicznymi związkami tęci. Mają one działanie teratogenne, a także są związane z deficytami stwierdzanymi w testach badających uwagę, zdolności werbalne i ruchowe w wieku 7 i 14 lat<sup>(75)</sup>.

Przytoczone wyniki badań pozwalają jednak na przypuszczenie, iż egzogenne wielonienasycone kwasy tłuszczowe odgrywają istotną rolę w procesach poznawczych człowieka. Aktualnie trwają liczne badania mające na celu ustalenie odpowiednich dawek i proporcji egzogennych WKT stosowanych w celach profilaktycznych i leczniczych w poszczególnych zaburzeniach funkcji poznawczych oraz zaburzeniach psychicznych.

11. Marszalek J.R., Lodish H.F.: Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breast-milk and fish are good for you. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005; 21: 633-657.
12. Neuringer M., Anderson G.J., Connor W.E.: The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu. Rev. Nutr.* 1988; 8: 517-541.
13. Neuringer M., Reisbick S., Janowsky J.: The role of n-3 fatty acids in visual and cognitive development: current evidence and methods of assessment. *J. Pediatr.* 1994; 125: S39-S47.
14. Yoshida S., Sato A., Okuyama H.: Pathophysiological effects of dietary essential fatty acid balance on neural systems. *Jpn. J. Pharmacol.* 1998; 77: 11-22.
15. Sygnowska E., Waśkiewicz A., Głuszek J. i wsp.: Spożycie produktów spożywczych przez dorosłą populację Polski. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63, suplement.
16. Koton-Czarnecka M., Odelfors H.: Niedobory kwasów tłuszczowych omega-3. *Puls Medycyny* 2007; 9 (152).
17. Stolarczyk A., Socha P.: Tłuszcze w żywieniu niemowląt. *Nowa Pediatria* 2002; 3: 200-203.
18. Marini A., Vegni C., Gangi S. i wsp.: Influence of different types of post-discharge feeding on somatic growth, cognitive development and their correlation in very low birthweight preterm infants. *Acta Paediatr. Suppl.* 2003; 91: 18-33.
19. Helland I.B., Smith L., Saarem K. i wsp.: Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39-e44.
20. Singh M.: Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J. Pediatr.* 2005; 72: 239-242.
21. Cohen J.T., Bellinger D.C., Connor W.E., Shaywitz B.A.: A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 29: 366-374.
22. Cohen J.T., Bellinger D.C., Shaywitz B.A.: A quantitative analysis of prenatal methyl mercury exposure and cognitive development. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 29: 353-365.
23. Gibson R.A., Neumann M.A., Makrides M.: Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51: 578-584.
24. Makrides M., Gibson R.A.: The role of fats in the lifecycle stages: pregnancy and the first year of life. *Med. J. Aust.* 2002; 176 supl.: S111-S112.
25. Krauss-Etschmann S., Shadid R., Campoy C. i wsp.: Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group: Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1392-1400.
26. Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M. i wsp.: Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* 2008; 121: 1137-1145.
27. Simmer K.: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (4): CD000376.
28. Simmer K., Patole S.: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (1): CD000375.
29. Fontani G., Corradeschi F., Felici A. i wsp.: Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 691-699.
30. Conklin S.M., Gianaros P.J., Brown S.M. i wsp.: Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci. Lett.* 2007; 421: 209-212.
31. Maruszewski T.: *Psychologia poznania*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2001.
32. Colquhoun I., Bunday S.: A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med. Hypotheses* 1981; 7: 673-679.
33. Richardson A.J.: Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int. Rev. Psychiatry* 2006; 18: 155-172.
34. Stevens L.J., Zentall S.S., Abate M.L. i wsp.: Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol. Behav.* 1996; 59: 915-920.
35. Sinn N., Bryan J.: Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2007; 28: 82-91.
36. Young G.S., Maharaj N.J., Conquer J.A.: Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 2004; 39: 117-123.
37. Voigt R.G., Llorente A.M., Jensen C.L. i wsp.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Pediatr.* 2001; 139: 189-196.
38. Hirayama S., Hamazaki T., Terasawa K.: Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – a placebo-controlled double-blind study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58: 467-473.
39. Castles A., Coltheart M.: Varieties of developmental dyslexia. *Cognition* 1993; 47: 149-180.
40. Coltheart M., Rastle K., Perry C. i wsp.: DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychol. Rev.* 2001; 108: 204-256.
41. Ziegler J.C., Castel C., Pech-Georgel C. i wsp.: Developmental dyslexia and the dual route model of reading: simulating individual differences and subtypes. *Cognition* 2008; 107: 151-178.
42. Pąchalska M.: *Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózgu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
43. Miles T.R.: *Dyslexia: The Pattern of Difficulties*. Blackwell, Oxford 1994.

44. SanGiovanni J.P., Chew E.Y.: The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24: 87-138.
45. Bazan N.G.: Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol.* 2005; 15: 159-166.
46. Taylor K.E., Higgins C.J., Calvin C.M. i wsp.: Dyslexia in adults is associated with clinical signs of fatty acid deficiency. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63: 75-78.
47. Baker S.M.: A biochemical approach to the problem of dyslexia. *J. Learn. Disabil.* 1985; 18: 581-584.
48. Richardson A.J., Cox I.J., Sargentoni J., Puri B.K.: Abnormal cerebral phospholipid metabolism in dyslexia indicated by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 1997; 10: 309-314.
49. Richardson A.J., Ross M.A.: Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63: 1-9.
50. Taylor K.E., Richardson A.J.: Visual function, fatty acids and dyslexia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63: 89-93.
51. Lindmark L., Clough P.: A 5-month open study with long-chain polyunsaturated fatty acids in dyslexia. *J. Med. Food* 2007; 10: 662-666.
52. Stein J.: Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1785-1793.
53. Connor K.M., SanGiovanni J.P., Lofqvist C. i wsp.: Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat. Med.* 2007; 13: 868-873.
54. Richardson A.J., Montgomery P.: The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115: 1360-1366.
55. Cyhlarova E., Bell J.G., Dick J.R. i wsp.: Membrane fatty acids, reading and spelling in dyslexic and non-dyslexic adults. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 116-121.
56. Brown J.W.: *Aphasia, Apraxia and Agnosia. Clinical and Theoretical Aspects.* Charles C Thomas, Springfield, Illinois 1972.
57. Kadesjö B., Gillberg C.: Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38: 820-828.
58. Nilsson A., Horrobin D.F., Rosengren A. i wsp.: Essential fatty acids and abnormal involuntary movements in the general male population: a study of men born in 1933. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 83-87.
59. Vaddadi K.: Dyskinesias and their treatment with essential fatty acids: a review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 89-94.
60. Vaddadi K.S., Gilleard C.J., Soosai E. i wsp.: Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Schizophr. Res.* 1996; 20: 287-294.
61. Stordy B.J.: Long-chain fatty acids in the management of dyslexia and dyspraxia. W: Peet M., Glen I., Horrobin D.F. (red.): *Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry.* Marius Press, Carnforth 1999.
62. Stordy B.J.: Dark adaptation, motor skills, docosahexaenoic acid, and dyslexia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1 supl.): 323S-326S.
63. Carter R.: *Mapping the Mind.* Phoenix, London 2000.
64. Kalmijn S., Launer L.J., Ott A. i wsp.: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 776-782.
65. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. i wsp.: Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59: 1915-1921.
66. Kalmijn S., Feskens E.J., Launer L.J., Kromhout D.: Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 33-41.
67. van Gelder B.M., Tijhuis M., Kalmijn S., Kromhout D.: Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1142-1147.
68. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 940-946.
69. Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C. i wsp.: Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1849-1853.
70. Kyle D.J., Schaefer E., Patton G., Beiser A.: Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999; 34 supl.: S245.
71. Kalmijn S., van Boxtel M.P., Ocké M. i wsp.: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-280.
72. Beydoun M.A., Kaufman J.S., Satia J.A. i wsp.: Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1103-1111.
73. Conquer J.A., Tierney M.C., Zecevic J. i wsp.: Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35: 1305-1312.
74. Kotani S., Sakaguchi E., Warashina S. i wsp.: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci. Res.* 2006; 56: 159-164.
75. Debes F., Budtz-Jørgensen E., Weihe P. i wsp.: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol. Teratol.* 2006; 28: 536-547.