

Tomasz Pawełczyk¹,
Magdalena Kotlicka-Antczak¹,
Anna Dietrich-Muszalska¹, Magdalena Grygo²,
Kamila Krawczyk³, Tomasz Wolańczyk⁴,
Janusz Rybakowski³, Jolanta Rabe-Jabłońska¹

© Aktualn Neurol 2010, 10 (4), p. 232-241
Pierwotnie w: Psychiatr Psychol Klin 2010, 10 (4), p. 288-297

Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych

Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of mental disorders

¹ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Oddział Psychiatrii Wieków Rozwojowych, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie

³ Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Dr n. med. Tomasz Pawełczyk, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl

Praca przygotowana w związku z realizacją projektu badawczego nr N N402 243435 wspieranego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Streszczenie

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3 są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Stanowią istotny element strukturalny neuronalnych błon komórkowych oraz są źródłem aktywnych biologicznie substancji, które pełnią złożone funkcje sygnałowe oraz uczestniczą w przekazywaniu informacji wewnątrz komórek. Zaburzenia metabolizmu lipidów i WKT obserwuje się w przebiegu wielu zaburzeń i chorób psychicznych: schizofrenii, zaburzeń afektywnych, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, autyzmu i innych. Dysfunkcje te mają podłoże genetyczne i wraz z innymi nieprawidłowościami przyczyniają się do zwiększenia podatności na wystąpienie objawów psychopatologicznych danego zaburzenia. Ponadto dieta mieszkańców większości krajów europejskich nie zapewnia wystarczającej ilości WKT omega-3, które należą do substancji egzogennych, tj. niesyntetyzowanych w wystarczającej ilości w organizmie ludzkim. Co więcej, w przebiegu wielu zaburzeń psychicznych dochodzi do nadmiernej utraty długołańcuchowych WKT za pośrednictwem procesów ekscytotoksyczności i stresu oksydacyjnego, co dalej przyczynia się do uszczuplenia dostępnej puli WKT. W przypadku schizofrenii liczne badania eksperymentalne i kliniczne doprowadziły badaczy do sformułowania hipotezy wyjaśniającej rozwój tej choroby w oparciu o występowanie dysfunkcji metabolizmu lipidów. W pracy przedstawiono przegląd aktualnego piśmiennictwa oraz wyniki oryginalnych badań przeprowadzonych przez autorów zajmujących się problematyką zaburzeń metabolizmu WKT u chorych z wymienionymi wyżej zaburzeniami psychicznymi.

Słowa kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe, schizofrenia, zaburzenia nastroju, etiologia, terapia

Summary

Polyunsaturated fatty acids (PUFA), omega-3 are essential for normal development and function of the central nervous system. They are an essential structural component of neuronal cell membranes and are a source of biologically active substances, which perform complex functions, and participate in signal transmission within cells. Disorders of lipid metabolism and FFA are observed in the course of many disorders and mental illness, i.e. schizophrenia, bipolar disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, autism. Those disturbances are genetically based and contribute along with other abnormalities to increased vulnerability to particular disorder's symptoms development. In addition, the diet of most residents of European countries does not provide enough omega-3 PUFAs, which are exogenous substances, i.e. not synthesized in sufficient quantities in the human body. Moreover, in the course of many mental disorders an excessive loss of long-chain PUFA through excitotoxicity processes and oxidative stress is observed, which further contributes to depletion of the available pool of PUFAs. In the case of schizophrenia, numerous experimental and clinical studies have led researchers to formulate hypotheses explaining the development of this disease based on the presence

of lipid metabolism dysfunctions. The paper presents a review of recent literature and results of the original research conducted by the authors dealing with PUFAs metabolism disturbances in patients with mental disorders listed above.

Key words: polyunsaturated fatty acids, schizophrenia, mood disorders, aetiology, therapeutics

W ostatniej dekadzie rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych była przedmiotem wielu analiz. Zachęcające wyniki badań eksperymentalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, zaowocowały przygotowaniem i przeprowadzeniem interwencyjnych badań otwartych oraz randomizowanych w populacjach pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Obszarami zainteresowań badaczy były w tym względzie głównie schizofrenia, zaburzenia nastroju oraz zaburzenie hiperkinetyczne i autyzm dziecięcy.

ROLA WKT W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) omega-3 należą do substancji niezbędnych do prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN)⁽¹⁾. Organizm ludzki nie posiada odpowiedniego aparatu enzymatycznego umożliwiającego syntezę WKT omega-3. Z tego względu substancje te należą do związków egzogennych, które muszą być dostarczane z pożywieniem. Głównym źródłem pokarmowym WKT omega-3 są ryby słonowodne. Do najważniejszych egzogennych kwasów tłuszczowych serii omega-3 należą kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA). Dieta większości krajów europejskich cechuje się niedoborem powyższych związków, które są istotnym składnikiem strukturalnym OUN. Błony komórkowe neuronów, a także fotoreceptorów siatkówki zawierają znaczne ilości kwasu dokozaheksaenowego (DHA) oraz arachidonowego, warunkujących sprawny przebieg kluczowych procesów rozwojowych, takich jak dojrzewanie i migracja neuronów, tworzenie kolców dendrytycznych, synaptogeneza, redukcja połączeń synaptycznych, procesy plastyczności neuronalnej⁽²⁾. WKT omega-3 odpowiadają za utrzymanie znacznej płynności błon komórkowych niezbędnej dla prawidłowego przebiegu procesów neurotransmisji oraz procesów widzenia⁽³⁾. Płynność błon komórkowych wpływa na sposób umiejscowienia receptora w błonie, co oddziałuje na zdolność ligandu do związania się z receptorem. Metabolity fosfolipidów złożonych z WKT omega-3 należą do układu tzw. drugich przekaźników pośredniczących w przekazywaniu sygnału z receptora metabotropowego do wnętrza komórki⁽⁴⁾. Takie działanie mają m.in. trójfosforan inozytolu, diacyloglicerol, fosfatydyloinozytol. Metabolit kwasu arachidonowego – anandamid jest naturalnym agonistą receptorów kanabinoidowych typu pierwszego (CB1) i bierze udział w zwrotnym przekazywaniu informacji z neuronu postsynaptycznego do presynaptycznego⁽⁵⁾. Ponadto WKT omega-3 są źródłem substancji o silnym działaniu biologicznym, tzw. eikozanoidów, do których zalicza się prostaglandyny,

prostacykliny, leukotrieny, lipoksyny, neuroprotektyny oraz resolwiny⁽⁶⁾. Resolwiny i neuroprotektyny powstające z WKT po zablokowaniu cyklooksigenazy, np. w obecności aspiryny, należą do niedawno odkrytych substancji biorących aktywny udział w ustępowaniu procesu zapalnego. Przypisuje się im między innymi istotną rolę ochronną przed rozwojem i postępem procesów neurodegeneracyjnych oraz w zmniejszaniu następstw uszkodzenia mózgu, np. toksycznego uszkodzenia towarzyszącego reperfuzji poudarowej⁽⁷⁾. 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 upośledzenia funkcji poznawczych uważanych za jeden z tzw. markerów endofenotypowych schizofrenii⁽⁸⁾. Autorzy licznych badań epidemiologicznych, obserwacyjnych oraz eksperymentalnych stwierdzili występowanie zaburzeń metabolizmu WKT u osób z zaburzeniami psychicznymi, m.in. schizofrenią, zaburzeniami afektywnymi, zespołem hiperkinetycznym i innymi⁽⁹⁻¹²⁾. Powyższe dane doprowadziły do wykonania badań epidemiologicznych oraz suplementacyjnych otwartych i randomizowanych kontrolowanych, których wyniki wskazują na możliwość korzystnego, terapeutycznego działania WKT u osób z zaburzeniami psychicznymi⁽¹³⁾. Szczegóły dotyczące badań interwencyjnych w poszczególnych zaburzeniach psychicznych przybliżyli kolejni prelegenci.

HIPOTEZA BŁONOWA SCHIZOFRENII

Autorem hipotezy błonowej schizofrenii był brytyjski badacz David Horrobin. Znaczenie metabolizmu lipidów w ewolucji ludzkiego mózgu i powstaniu schizofrenii profesor Horrobin wyjaśnił w monografii zatytułowanej *The Madness of Adam and Eve: How Schizophrenia Shaped Humanity*⁽¹⁴⁾. Sformułowanie hipotezy błonowej było związane między innymi z obserwacjami klinicznymi wskazującymi, że wśród osób chorych na schizofrenię występuje upośledzenie mechanizmów związanych z percepcją bólu, temperatury, rozwojem odczynów zapalnych i gorączkowych oraz zaczerwienienia twarzy w tzw. teście niacynowym. Doustne przyjęcie niacyny (kwas nikotynowy, witamina B₃) w dawce 200-250 mg przez zdrowych ochotników prowadzi do wystąpienia rumienia w obrębie twarzy oraz górnej połowy ciała, co wiąże się z rozszerzeniem drobnych naczyń indukowanym głównie przez prostaglandynę E₁ i D₂^(15,16). Dalsze modyfikacje opisanej procedury obejmowały wprowadzenie skórnej odmiany ww. testu, w której aplikuje się roztwór estru etylowego niacyny o zmiennym stężeniu na skórę przedramienia, a występująca reakcja skórna jest oceniana za pomocą obiektywnych metod kolorymetrycznych (tzw. skórny test niacynowy)^(17,18). Badania wykazały, iż

u chorych na schizofrenię istotnie rzadziej obserwuje się wystąpienie rumienia w teście niacynowym, a jego nasilenie jest istotnie mniejsze w porównaniu z grupą zdrowych ochotników^(19,20). Udoskonalona metoda skórny testu niacynowego pozwalała odróżnić pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii od osób z grupy kontrolnej z czułością 81% i swoistością 81,5%^(21,22). Upośledzenie reakcji skórnej w teście niacynowym wskazuje na upośledzenie produkcji prostaglandyn i koreluje z zawartością WKT w krwinkach czerwonych u chorych na schizofrenię⁽²³⁾. Upośledzenie reakcji skórnej w teście niacynowym nie jest jednak swoiste dla schizofrenii i występuje również u chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi⁽²⁴⁾. Część badaczy wskazuje na możliwość uznania testu niacynowego za markera biologicznego osłabionej sygnalizacji prostaglandynowej w schizofrenii⁽¹⁷⁾.

Na związek rozwoju schizofrenii z metabolizmem kwasów tłuszczowych wskazują także badania genetyczne dotyczące ekspresji fosfolipazy A2 – enzymu odpowiedzialnego za uwalnianie WKT z błon komórkowych. Fosfolipaza A2 (PLA2) jest enzymem błonowym, którego funkcją jest uwalnianie kwasów tłuszczowych z cząsteczki fosfolipidów. W badaniach stwierdzono wzmoczoną aktywność niezależnej od wapnia PLA2 u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii⁽²⁵⁾, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami pochodzącymi z badań *post mortem*, gdzie również wykazano wzmoczoną aktywność PLA2 w mózгах osób zmarłych chorujących na schizofrenię⁽²⁶⁾, i z obserwacjami pochodzącymi z badań obrazowych dowodzącymi nadmiernej mobilizacji i rozpadu fosfolipidów błonowych we wczesnych etapach rozwoju schizofrenii^(27,28). Autorzy odnotowali ponadto występowanie istotnej korelacji pomiędzy aktywnością PLA2 a brakiem reakcji skórnej w teście niacynowym⁽²⁹⁾. Badania genetyczne wskazują na związek rozwoju schizofrenii z polimorfizmem genów enzymów zaangażowanych w regulację metabolizmu lipidów: PLA2⁽³⁰⁾, fosfotyloetanolamino-N-metylotransferazy⁽³¹⁾, ligazy glutamino-cysteinowej⁽³²⁾, białka wiążącego element regulujący sterole (*sterol regulatory element-binding protein*), które stymulują syntezę kwasów tłuszczowych w wątrobie⁽³³⁾. Wykazano także związek polimorfizmu genu *BANI* dla PLA2 z nasileniem zaburzeń ruchów gałek ocznych wśród chorych na schizofrenię⁽³⁴⁾. W tym ostatnim badaniu obserwowano istotnie wyższe nasilenie zaburzeń fiksacji i śledzenia poruszającego się obiektu (*smooth pursuit*) u chorych na schizofrenię cechujących się genotypem A2/A2 PLA2, którego częstsze występowanie odnotowano wśród chorych na schizofrenię w porównaniu z populacją ogólną⁽³⁵⁾.

Obserwacje badaczy dotyczące zaburzeń metabolizmu lipidów u chorych na schizofrenię doprowadziły Horrobina do sformułowania tzw. hipotezy lipidowej (błonowej) rozwoju tej choroby. Koncepcja ta zakłada, iż uwarunkowane genetycznie zmiany składu błon komórkowych przebiegające z niedoborem długołańcuchowych WKT prowadzą u osobników podatnych do następstw czynnościowych OUN: przede wszystkim zaburzeń migracji i dojrzewania neuronów, a także rozwoju sieci neuronalnej, wywołując upośledzenie procesu interakcji ligandów z receptorami, dysfunkcję transdukcji sygnałów

do wnętrza komórek i w konsekwencji pojawienie się objawów psychopatologicznych. Badacze uważają, że hipoteza błonowa może stanowić biochemiczne podłoże dla wyjaśnienia teorii neurorozwojowej schizofrenii. Wykazano liczne związki pomiędzy występowaniem niedoborów WKT omega-3 a obecnością poznawczych i motorycznych czynników ryzyka schizofrenii, takich jak: dysfunkcje poznawcze, obniżenie IQ, występowanie zaburzeń koordynacji ruchowej oraz osłabienie umiejętności społecznych⁽¹²⁾. Ponadto stwierdzono, iż zmniejszenie poziomu kwasów tłuszczowych omega-3 u chorych na schizofrenię wiąże się z deficytem dopaminergicznym w korze przedczołowej⁽³⁶⁾. Pomimo przedwczesnej śmierci Horrobina hipoteza błonowa rozwoju schizofrenii jest nadal przedmiotem intensywnych badań, co doprowadziło do zaplanowania i wykonania badań interwencyjnych z wykorzystaniem preparatów WKT. Istnieją badania wskazujące na korzystne działanie WKT omega-3 stosowanych w monoterapii i jako uzupełnienie farmakoterapii u chorych na schizofrenię. Szczegółowo będzie o tym mowa w dalszej części artykułu.

WPLYW LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH NA PEROKSYDACJĘ LIPIDÓW

Działanie leków przeciwpsychotycznych może, poza powszechnie znanymi mechanizmami, odbywać się także na drodze wpływu na procesy utleniania lipidów błon komórkowych. Ośrodkowy układ nerwowy jest bardzo wrażliwy na stres oksydacyjny i spowodowane przez to zjawisko uszkodzenia. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) zawarte w błonach komórkowych łatwo ulegają peroksydacji pod wpływem wolnych rodników. Badania biochemicznych wykładników stresu oksydacyjnego najczęściej dotyczą oceny peroksydacji WKT wchodzących w skład fosfolipidów, które są odpowiedzialne za odpowiednią płynność struktur błon lipidowych⁽³⁷⁾. Produkty peroksydacji lipidów modyfikują właściwości fizyczne błon komórkowych, przede wszystkim ich płynność, ale także powodują utratę integralności błon wewnątrzkomórkowych i ograniczają aktywność enzymów błonowych i białek transportujących⁽³⁸⁾. Zmiany te, zgodnie z teorią Horrobina, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie schizofrenii⁽³⁹⁾.

Istnieje już wiele dowodów, wynikających z badań *in vitro*, *in vivo*, pośmiertnych tkanki mózgowej chorych na schizofrenię, wskazujących na zmniejszoną zawartość WKT w błonach neuronów tych chorych oraz nadmierną peroksydację lipidów^(39,44). Zmniejszona zawartość WKT w błonach neuronów może być spowodowana nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników u chorych na schizofrenię lub uszkodzeniem systemu obrony antyoksydacyjnej⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Tak więc stres oksydacyjny stwierdzony w schizofrenii wiąże się ze wzrostem generowania reaktywnych form tlenu w komórce i przy deficycie antyoksydantów prowadzi do jej uszkodzenia w wyniku między innymi peroksydacji fosfolipidów błony komórkowej, zwłaszcza zestryfikowanych WKT, oraz uszkodzenia białek i DNA⁽⁴⁸⁾.

Peroksydację lipidów ocenia się najczęściej na podstawie stężenia dialdehydu malonowego (MDA) – jednego z produktów peroksydacji lipidów⁽³⁷⁾. W większości przeprowadzonych

do tej pory badań różnych materiałów biologicznych wykazano nasilenie tego zjawiska u leczonych chorych na schizofrenię, we wszystkich podtypach choroby, zwłaszcza w postaci przewlekłej, a także u pacjentów nieleczonych przeciwpsychotycznie^(47,49-55). Stosowanie neuroleptyków może mieć wpływ na stężenie MDA. Kropp i wsp. porównali wpływ farmakoterapii neuroleptykami klasycznymi – KN (haloperidol, flupentiksol) i lekami przeciwpsychotycznymi II generacji – LPIIG (klozapiny, kwetiapiny, risperidonu, olanzapiny i amisulprydu) na stężenie MDA⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. KN powodowały jego zwiększenie, ale zjawisko to obserwowano także po LPIIG, a największy wzrost MDA stwierdzono po olanzapinie⁽⁶⁰⁾.

Celem przeprowadzonych przez Dietrich-Muszalską i wsp.⁽⁶¹⁾ badań było sprawdzenie, w jaki sposób haloperidol oraz niektóre LPIIG: klozapina (KLO), olanzapina (OLA), risperidon (RIS) i kwetiapina (KWE) wpływają na poziom stresu oksydacyjnego, mierzony przy pomocy oznaczenia stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbituranowym (TBARS) w zawiesinie ludzkich płytek krwi od zdrowych ochotników. TBARS oznaczono po wybranych interwałach czasowych w zawiesinie płytek krwi (bez leku) i w próbce z odpowiednim stężeniem końcowym badanego leku (przeliczonym na podstawie dawek terapeutycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii) przy pomocy oceny absorpcji supernatantów w spektrokolorymetrze SEMCO. Krew pobrano od zdrowych ochotników bez zaburzeń psychicznych i somatycznych, wykluczając (na podstawie strukturalizowanego wywiadu) sytuacje mogące wpływać na poziom stresu oksydacyjnego: występowanie chorób somatycznych, występowanie nieprawidłowego profilu lipidowego, występowanie chorób psychicznych u badanych i w ich rodzinach, częste picie alkoholu, palenie papierosów, używanie innych substancji psychoaktywnych, brak diety zrównoważonej i suplementację antyoksydantami. Obecność zaburzeń psychicznych wykluczono na podstawie badania psychiatrycznego, oceny pacjenta wg ICD-10. Przeprowadzono również badanie fizykalne, neurologiczne i wykonano podstawowe badania laboratoryjne. Procedurę analityczną opisano szczegółowo w pracy przedstawiającej to badanie⁽⁶¹⁾.

Stwierdzono, że haloperidol ma własności prooksydacyjne i być może osoby nim leczone powinny otrzymywać antyoksydanty. LPIIG różnią się pod względem działania na stres oksydacyjny. Klozapina, risperidon i olanzapina nie zmieniają istotnie stężenia TBARS po 1 godzinie i 24 godzinach inkubacji, natomiast kwetiapina w badaniach *in vitro* wykazuje działanie antyoksydacyjne⁽⁶¹⁾.

WKT OMEGA-3 W LECZENIU ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH

Zarówno dane epidemiologiczne, jak i wyniki badań neurobiologicznych potwierdzają związek niedoboru kwasów tłuszczowych typu omega-3 z depresją. Rezultaty szeregu badań klinicznych wskazują, że dodanie kwasów tłuszczowych do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego zwiększa skuteczność leczenia depresji, występującej zarówno w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych, jak i dwubiegunowych.

Istnieją również badania stwierdzające terapeutyczne działanie kwasów tłuszczowych omega-3 stosowanych jako monoterapia w depresji poporodowej.

Związek pomiędzy kwasami tłuszczowymi omega-3 a depresją może mieć wiele aspektów. Dane epidemiologiczne wskazują na zależność między spożyciem ryb w poszczególnych regionach świata a występowaniem depresji. Odnotowano zwiększoną zachorowalność na depresję w regionach, w których występuje niskie spożycie kwasów omega-3⁽⁶²⁾. W swej przekrojowej analizie Hibbeln opisał silną negatywną korelację między spożyciem ryb a występowaniem depresji wśród populacji różnych narodowości⁽⁶³⁾. Zależność taka dotyczyła także depresji poporodowej. W tym samym artykule autor wskazał na odwrotną zależność między poziomem DHA w mleku matki a objawami depresji poporodowej.

W depresji występuje obniżony poziom kwasów omega-3. Maes i wsp. stwierdzili negatywną korelację między stopniem ciężkości depresji a poziomem omega-3 w błonach erycytów⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. W kilku kolejnych badaniach⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ wykazano, że u pacjentów z depresją występuje podwyższony stosunek omega-6 do omega-3 oraz niskie całkowite stężenie omega-3 w fosfolipidach błon komórkowych. Sugeruje to ścisły związek depresji z deficytem kwasów omega-3. Niektórzy badacze uważają, że taki deficyt może stanowić biochemiczny marker depresji. Deficyt ten jest kompensowany przez zwiększenie stężenia jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów omega-6 w fosfolipidach błon komórkowych. Zmiany w zakresie stężenia poszczególnych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej wpływają na jej płynność, a w konsekwencji na strukturę i funkcje enzymów błonowych i kanałów jonowych, odpowiedzialnych za szereg ważnych procesów fizjologicznych.

Kolejny mechanizm związany z rolą kwasów tłuszczowych wiąże się z makrofagową (immunologiczną) teorią depresji^(70,71). Chorzy na depresję cechują się wzmoczoną odpowiedzią systemu immunologicznego, między innymi zwiększoną sekrecją prozapalnych cytokin i eikozanoidów⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Kwasy omega-3 EPA i DHA indukują zmniejszenie produkcji prozapalnych cytokin z kwasu arachidonowego. Dzieje się tak przez współzawodnictwo tych kwasów z kwasem arachidonowym o wbudowanie w fosfolipidy błonowe, w wyniku czego dochodzi do obniżenia poziomu kwasu arachidonowego zarówno w komórkach, jak i w osoczu. EPA współzawodniczy z kwasem arachidonowym w szlaku cyklooksigenazy, hamując produkcję prozapalnych eikozanoidów, między innymi prostaglandyny E2 i tromboksanu B2. Poza tym DHA i EPA hamują sekrecję prozapalnych cytokin, takich jak interleukiny 1, 2 i 6 (IL-1, IL-2, IL-6), interferon gamma (IFN- γ) oraz czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor*, TNF- α).

Wiele danych wskazuje, że kwasy tłuszczowe mają związek z aktywnością układu serotonergicznego^(65,74). W badaniach przeprowadzonych na ludziach^(63,75,76) i na zwierzętach^(77,78) wykazano wpływ kwasów omega-3 na funkcje receptorów, poziom neuroprzebieżnika czy też jego metabolizm. Hibbeln i wsp. podkreślają potencjalny związek pomiędzy niskim stężeniem DHA a niską koncentracją kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (*5-hydroxyindolacetic acid*, 5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym.

5-HIAA jest głównym metabolitem serotoniny⁽⁷⁹⁾. Niskie stężenie 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się u osób po gwałtownych próbach samobójczych, w stanach agresji, osłabienia kontroli impulsów, zwłaszcza u chorych z depresją, schizofrenią, uzależnieniem od alkoholu i zaburzeniami adaptacyjnymi. Może to sugerować, że niskie stężenie DHA wiąże się z osłabieniem neuroprzeżywalności serotonergicznego.

Kwasy tłuszczowe wpływają na przeżywalność wewnątrzkomórkową związane z takimi wtórnymi przekaźnikami, jak cykliczny adenozylomonofosforan (cAMP) czy system fosfatydiloinozytolu. Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależnej od cAMP zakłada, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych istotną rolę może odgrywać nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów⁽⁸⁰⁾. Wpływ kwasów omega-3 na stabilizację nastroju może następować poprzez mechanizmy hamowania systemu fosfatydiloinozytolu^(81,82). EPA i DHA wywierają podobny wpływ modulujący na szlak przepływu sygnału w tym systemie jak sole litu czy walproinian, co zostało stwierdzone w badaniach na zwierzętach⁽⁸³⁾. W chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje prawdopodobnie wzmożona aktywność systemu fosfatydiloinozytolu, co jest połączone z szybkim uwalnianiem wapnia i aktywacją licznych procesów komórkowych, mogących odgrywać rolę w patogenezie stanów maniackalnych⁽⁸⁴⁾. Badania na zwierzętach wskazują również, że kwasy omega-3 wywierają modulujący i hamujący wpływ na kanały jonowe zależne od wapnia.

Lit i walproinian, a także EPA i DHA wywierają hamujący wpływ na aktywność kinazy białkowej C (*protein kinase C*, PKC), która jest zależna od wapnia i fosfolipidów. PKC odgrywa ważną rolę w pre- i postsynaptycznej regulacji transmisji sygnału, poprzez wpływ na uwalnianie neuroprzeżywalności, funkcjonowanie receptorów, kanałów jonowych, pobudliwość neuronalną oraz ekspresję genów. Logan (2003) wskazuje również na związek między kwasami tłuszczowymi omega-3 a neurotrofowym czynnikiem pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Opisuje zależność pomiędzy niskim spożyciem kwasów omega-3 a obniżeniem stężenia BDNF. Leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać stężenie BDNF, podczas gdy dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe oraz stres hamują produkcję tej neurotrofiny. Mechanizmy wewnątrzkomórkowe, w które zaangażowany jest BDNF, związane są z drogami transdukcji sygnałów w komórce, między innymi z kaskadą kinazy białkowej aktywowanej przez mitogen oraz kaskadą związaną z c-AMP⁽⁸⁵⁾.

Badanie dotyczące zastosowania kwasów tłuszczowych w depresji przeprowadzono w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu⁽⁸⁶⁾. W badaniu tym oceniano skuteczność dodania wysokich dawek kwasów omega-3 (dobowa dawka 2,2 g kwasu eikozapentaenowego – EPA, 700 mg kwasu dokozaheksaenowego – DHA, 240 mg kwasu gammadolinolenowego – GLA, 40 mg naturalnej witaminy E) do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z ciężkim epizodem depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniu uczestniczyło

20 pacjentów (18 kobiet i 2 mężczyzn) w wieku 51-72 lat, spełniających kryteria depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej. Kryterium włączenia do badania była lekooporność obecnego epizodu oraz 18 punktów w 17-itemowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS), po co najmniej 4-tygodniowym leczeniu paroksetyną (do 60 mg/dobę) lub wenlafaksyną (do 300 mg/dobę).

Początkowe nasilenie depresji w skali HDRS wynosiło 31±6. Po 4 tygodniach podawania preparatu eye q wykazano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji (HDRS 13±10) mierzonej Skalą Depresji Hamiltona. Nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych.

Wyniki niniejszej pracy są zgodne z rezultatami uzyskiwanymi przez innych badaczy, według których dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (szczególnie EPA i DHA) do leczenia przeciwdepresyjnego może przynieść korzystne efekty terapeutyczne w depresji lekoopornej.

WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE W LECZENIU SCHIZOFRENII

Wobec doniesień o zmniejszonej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) w diecie oraz zaburzeniach metabolizmu tych kwasów u chorych na schizofrenię^(51,87-89) podjęto próby ich wykorzystania w leczeniu – zazwyczaj wspomagającym – choroby.

Część wyników badań randomizowanych kontrolowanych wskazuje na korzystny efekt suplementacji kwasem eikozapentaenowym (EPA) lub jego estrem etylowym (Ethyl-EPA), prowadzonej obok leczenia przeciwpsychotycznego (LPP). Obserwowano istotnie większą redukcję objawów psychozy, zwłaszcza pozytywnych, u chorych przyjmujących aktywny preparat niż u chorych otrzymujących placebo⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Zastosowanie augmentacji Ethyl-EPA u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy początkowo znacząco wpływało na zmniejszenie nasilenia objawów, jednak w 12. tygodniu efekt ten zanikał. Osoby przyjmujące EPA przez cały okres leczenia prezentowały jednak mniej objawów pozapiramidowych, rzadziej doświadczały zaparć i dysfunkcji seksualnych, ponadto wymagały o 20% mniejszej dawki LPP w porównaniu z grupą placebo⁽⁹³⁾. W jednym z badań z udziałem 26 chorych zastosowano monoterapię kwasem EPA. U wszystkich pacjentów z grupy placebo i u nieco ponad połowy (8/14) otrzymujących EPA konieczne było włączenie LPP (różnica istotna statystycznie)⁽⁹¹⁾. Opublikowano także kazuistyczny opis spektakularnej poprawy objawowej u przewlekle chorego pacjenta po 2 miesiącach monoterapii EPA⁽⁹⁴⁾. Istnieją też prace, w których nie stwierdzono wpływu suplementacji EPA zastosowanej u chorych na schizofrenię na nasilenie objawów psychopatologicznych, zaburzeń nastroju lub późnych dyskinez^(95,96).

Analiza Cochrane Collaboration ujawnia liczne błędy metodologiczne opublikowanych badań. Jej autorzy stwierdzają, że choć krótkoterminowe badania oceniające skuteczność WKT w leczeniu psychoz wskazują na możliwość zmniejszenia dawek LPP u osób leczonych aktywnym preparatem oraz uzyskanie istotnej z punktu widzenia statystyki redukcji punktów w skali

PANSS (nieosiągającej jednak poziomu 25%), to jednak dostępne dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Konieczne są dalsze, dobrze skonstruowane badania z udziałem dużej liczby chorych⁽⁹⁷⁾. Do podobnych wniosków dochodzą członkowie komitetu do oceny skuteczności kwasów tłuszczowych w psychiatrii, działającego przy APA⁽⁹⁸⁾.

Pojedyncze badania oceniają wpływ suplementacji WKT na funkcje poznawcze w schizofrenii. W pracy Fentona i wsp. nie odnotowano żadnego wpływu terapii WKT na dysfunkcje poznawcze chorych⁽⁹⁶⁾. Autorzy japońscy wykazali jedynie, że obniżony poziom WKT w błonach komórkowych osób przewlekle chorych na schizofrenię koreluje z pogorszeniem zdolności oceny sytuacji społecznych, niemniej pozostaje bez wpływu na inne funkcje poznawcze⁽⁹⁹⁾.

Wiele danych wskazuje, że niska konsumpcja WKT jest związana zarówno z hipertrójglicydemią, chorobami układu krążenia, jak i opornością na insulinę (cechy zespołu metabolicznego). WKT są polecane w prewencji chorób układu krążenia⁽¹⁰⁰⁾. Nie prowadzono badań nad zastosowaniem kwasów omega u pacjentów chorych na schizofrenię z zespołem metabolicznym. Stwierdzono, że pacjenci ze schizofrenią, którzy zmarli z powodu chorób układu krążenia, mieli niższą zawartość kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (AA) w tkance mózgowej niż chorzy bez zaburzeń psychicznych, którzy zmarli w podobnym mechanizmie⁽⁸⁸⁾. Na podstawie tych pośrednich danych eksperci sugerują, że chorzy

psychicznie mogą odnieść korzyści z zastosowania kwasów omega-3 ze względu na znaczne rozpowszechnienie w tej grupie otyłości, palenia tytoniu oraz zaburzeń metabolicznych⁽⁹⁹⁾. Nie wiadomo, czy przyjmowanie WKT mogłoby zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię. Podjęto także próby stosowania WKT u osób spełniających kryteria stanu ryzyka rozwoju psychozy (*ultra-high risk syndrome*, UHRS). Odsetek osób, u których rozwinęła się psychoza, był istotnie niższy w grupie badanych stosujących suplementację WKT w porównaniu z grupą placebo⁽¹⁰¹⁾. Eksperti z Międzynarodowego Stowarzyszenia Wczesnej Psychozy (*International Early Psychosis Association*, IEPA) zalecają stosowanie WKT u osób zagrożonych rozwojem psychozy ze względu na potencjalną przewagę korzyści takiej terapii nad związanym z nią ryzykiem⁽¹⁰²⁾.

Analiza przedstawionych prac pozwala wyciągnąć następujące wnioski:

1. Leczenie kwasami omega-3 pozostaje obiecującą, lecz nadal eksperymentalną metodą terapii schizofrenii.
2. Wprowadzenie suplementacji WKT należy rozważyć przede wszystkim w stanie ryzyka rozwoju psychozy i we wczesnej jej fazie, a także u chorych z zespołem metabolicznym.
3. Warto zalecać uzupełnianie diety chorych o produkty bogate w WKT.
4. Poradnictwo dietetyczne powinno być elementem kompleksowej opieki nad chorymi na schizofrenię⁽⁸⁹⁾.

Autor	Grupa (N, wiek, diagnoza)	Czas	WKT	Narzędzia	Wyniki
Voigt i wsp. ⁽¹¹²⁾	63, 6-12, ADHD	4 miesiące	345 mg DHA	CBCL (Child Behavior Checklist), CRS (Conners Rating Scale), testy neuropsychologiczne	Bez poprawy
Richardson i wsp. ⁽¹¹³⁾	41, 8-12, ADHD + dysleksja	6 miesięcy	186 mg EPA, 480 mg DHA, 96 mg GLA, 60 IU wit. E, 864 mg LA, 42 mg AA, 8 mg oleju tymiankowego	CPRS (Conners' Parent Rating Scale)	Istotna statystycznie poprawa w 7 z 14 podskal
Stevens i wsp. ⁽¹¹⁴⁾	50, 6-13, cechy ADHD i objawy przedmiotowe niedoboru WKT	4 miesiące	80 mg EPA, 480 mg DHA, 40 mg AA, 96 mg GLA	Conners' Abbreviated Symptom Questionnaire, Disruptive Behavior Disorders Rating Scale, testy neuropsychologiczne	Poprawa w zaburzeniach zachowania (rodzice) i zaburzeniach uwagi (nauczyciele)
Richardson i Montgomery ⁽¹¹⁵⁾	117, 6-12, dyspraksja rozwojowa, objawy ADHD	6 miesięcy	558 mg EPA, 174 mg DHA, 60 mg GLA, 9,6 mg wit. E	CTRS (Conners' Teacher Rating Scale)	Poprawa czytania, zachowania w podskalach CTRS (niewagi, nadrucliwości, impulsywności, lęku/nieśmiałości i zachowań opozycyjnych) i ortografii
Sinn i Bryan ⁽¹¹⁶⁾	132, 7-12, ADHD	30 tygodni	558 mg EPA, 174 mg DHA, 60 mg GLA	CPRS, CTRS	Poprawa w 9 skalach CPRS (o 0,59)
Johnson i wsp. ⁽¹¹⁷⁾	75, 8-18, ADHD	6 miesięcy	558 mg EPA, 174 mg DHA, 60 mg GLA, 10,8 mg wit. E	ADHD-RS (ADHD Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression), testy neuropsychologiczne	Redukcja objawów o ponad 25% u 47% badanych

EPA – kwas eikozapentaenowy, DHA – kwas dokozaheksaenowy, GLA – kwas gammalinolenowy, LA – kwas linolenowy, AA – kwas arachidonowy

Tabela 1. Badania randomizowane – ocena skuteczności WKT w ADHD

Autor	Grupa (N, wiek, diagnoza)	WKT	Czas	Narzędzia	Wyniki
Amminger i wsp. ⁽¹¹⁸⁾	13, 5-7, autyzm + zachowania agresywne	1,5 g WKT omega-3 (840 mg/d EPA, 700 mg/d DHA) + 7 mg wit. E	6 tygodni	ABC (Aberrant Behavior Checklist)	Przewaga WKT w zakresie redukcji nadruchliwości i stereotypii na poziomie trendu
Meiri i wsp. ⁽¹¹⁹⁾	10, 4-7 z ASD (autistic spectrum disorders)	1000 mg omega-3	12 tygodni	Autism Treatment Evaluation Checklist	Średnia poprawa o 33%
Politi i wsp. ⁽¹²⁰⁾	19, średni wiek 28,9, autyzm	930 mg DHA+EPA, 5 mg wit. E	6 tygodni	Rossago Behavioral Checklist	Brak poprawy
Meguid i wsp. ⁽¹⁰⁹⁾	30, 3-11, autyzm	240 mg DHA, 52 mg EPA, wit. E, 68 mg omega-6	3 miesiące	CARS (Childhood Autism Rating Scale)	20/30 poprawa w CARS, ale bez różnicy w średnich
Patrick i Salik ⁽¹²¹⁾	22, 3-10, autyzm i AS	247 mg omega-3, 40 mg omega-6, 27 j. wit. E	3 miesiące	Assessment of Basic Language and Learning Skills (ABILLS)	Istotna poprawa we wszystkich 8 podskalach
Bell i wsp. ⁽¹⁰⁸⁾	9 (2 – AS, 7 – autyzm)	Różne preparaty EPA+DHA	6 miesięcy	Nieustrukturyzowany wywiad od rodziców	Poprawa we wszystkim, co możliwe

EPA – kwas eikozapentaenowy, DHA – kwas dokozaheksaenowy

Tabela 2. Badania kliniczne – ocena skuteczności WKT w autyzmie

WKT W LECZENIU I ETIOPATOGENEZIE ADHD I AUTYZMU

Dotychczas opublikowano wyniki sześciu randomizowanych badań klinicznych, które oceniały skuteczność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych serii omega-3 i omega-6 u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), i jedno badanie randomizowane przeprowadzone na grupie dzieci z autyzmem. W badaniach stosowano różne dawki i różne proporcje WKT. Różne były kryteria kwalifikacji dzieci do badanych grup, liczebność grup, czas suplementacji i mierniki służące do oceny efektów suplementacji.

W kilku badaniach wykazano, że metabolizm i zawartość WKT u dzieci z ADHD różni się istotnie w porównaniu z dziećmi zdrowymi⁽¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾. W grupie dzieci z ADHD występowały istotnie niższe stężenia WKT (głównie serii omega-3) w osoczu i błonach komórkowych erytrocytów, a także podwyższony stosunek omega-6/omega-3 w porównaniu z grupami kontrolnymi.

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów ADHD w porównaniu z placebo w badaniach, w których podawano mieszanki WKT omega-3/omega-6. W badaniu, w którym podawano jedynie DHA, nie zaobserwowano poprawy.

W trzech badaniach oceniających poziom WKT stwierdzono niskie stężenia WKT omega-3 u dzieci z autyzmem dziecięcym w porównaniu z grupami kontrolnymi⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾. Autorzy jednego badania nie wykazali istotnych różnic⁽¹¹¹⁾. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie randomizowane⁽¹¹⁸⁾ i pięć badań otwartych na niewielkich grupach pacjentów z autyzmem dziecięcym (9-30 osób). We wszystkich badaniach, z wyjątkiem badania na grupie młodych dorosłych, wykazano poprawę.

PODSUMOWANIE

1. Wyniki badań własnych oraz przegląd piśmiennictwa wskazują, że metabolizm WKT ma istotne znaczenie w rozwoju i czynności ośrodkowego układu nerwowego, a także może odgrywać ważną rolę w etiopatogenezie wielu zaburzeń psychicznych, stanowiąc czynnik podatności na zachorowanie. Zaburzenia metabolizmu WKT oraz lipidów błon komórkowych, współdziałając z innymi nieprawidłowościami oraz czynnikami aktywującymi oś stresu, mogą zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń psychicznych.
2. Wyniki badań potwierdzają możliwość wdrożenia interwencji terapeutycznych za pomocą suplementacji WKT u chorych na schizofrenię, różne formy zaburzeń nastroju, z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz autyzmem dziecięcym.
3. Dostępność preparatów WKT omega-3 na polskim rynku oraz ich relatywnie bezpieczny profil działań niepożądanych czynią powyższą interwencję możliwą do zastosowania przy przestrzeganiu przeciwwskazań, do których należą przede wszystkim wrodzone i nabyte skazy krwotoczne, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, okres przedoperacyjny oraz padaczka.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Makrides M., Smithers L.G., Gibson R.A.: Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth. Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. 2010; 65: 123-133; discussion 133-136.

2. Mourek J., Langmeier M., Pokorny J.: Significance of the plasma membrane for the nerve cell function, development and plasticity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2009; 30: 694-699.
3. Bazan N.G.: Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2009; 81: 205-211.
4. Michailidis I.E., Zhang Y., Yang J.: The lipid connection-regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels by phosphoinositides. *Pflugers Arch.* 2007; 455: 147-155.
5. De Petrocellis L., Di Marzo V.: An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23: 1-15.
6. Haeggström J.Z., Rinaldo-Matthis A., Wheelock C.E., Wetterholm A.: Advances in eicosanoid research, novel therapeutic implications. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396: 135-139.
7. Bazan N.G.: Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *J. Lipid Res.* 2009; 50 suppl.: S400-S405.
8. McNamara R.K., Carlson S.E.: Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2006; 75: 329-349.
9. Freeman M.P.: Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70 suppl. 5: 7-11.
10. Peet M.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of schizophrenia. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2008; 45: 19-25.
11. Raz R., Gabis L.: Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009; 51: 580-592.
12. Schuchardt J.P., Huss M., Stauss-Grabo M., Hahn A.: Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur. J. Pediatr.* 2010; 169: 149-164.
13. Appleton K.M., Rogers P.J., Ness A.R.: Is there a role for *n*-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the regulation of mood and behaviour? A review of the evidence to date from epidemiological studies, clinical studies and intervention trials. *Nutr. Res. Rev.* 2008; 21: 13-41.
14. Horrobin D.: *The Madness of Adam and Eve: How Schizophrenia Shaped Humanity*. Bantam Press, London 2001.
15. Horrobin D.F., Manku M.S.: Possible role of prostaglandin E1 in the affective disorders and in alcoholism. *Br. Med. J.* 1980; 280: 1363-1366.
16. Morrow J.D., Awad J.A., Oates J.A., Roberts L.J. 2nd: Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98: 812-815.
17. Smesny S., Klemm S., Stockebrand M. i wsp.: Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2007; 77: 79-85.
18. Ward P.E., Sutherland J., Glen E.M., Glen A.I.: Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr. Res.* 1998; 29: 269-274.
19. Fiedler P., Wolkin A., Rotrosen J.: Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 1986; 21: 1347-1350.
20. Rybakowski J., Weterle R.: Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol. Psychiatry* 1991; 29: 834-836.
21. Kerr M., Cotton S., Proffitt T. i wsp.: The topical niacin sensitivity test: an inter- and intra-rater reliability study in healthy controls. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2008; 79: 15-19.
22. Smesny S., Berger G., Rosburg T. i wsp.: Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis – a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37: 237-247.
23. Glen A.I., Cooper S.J., Rybakowski J. i wsp.: Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 9-15.
24. Wilson D.W., Douglass A.B.: Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1986; 21: 974-977.
25. Smesny S., Kinder D., Willhardt I. i wsp.: Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 399-405.
26. Ross B.M., Turenne S., Moszczynska A. i wsp.: Differential alteration of phospholipase A₂ activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Res.* 1999; 821: 407-413.
27. Pettegrew J.W., Keshavan M.S., Panchalingam K. i wsp.: Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 563-568.
28. Reddy R., Keshavan M.S.: Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: its utility in examining the membrane hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 69: 401-405.
29. Tavares H., Yacubian J., Talib L.L. i wsp.: Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr. Res.* 2003; 61: 1-6.
30. Hudson C.J., Kennedy J.L., Gotowiec A. i wsp.: Genetic variant near cytosolic phospholipase A₂ associated with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996; 21: 111-116.
31. Liu Y., Zhang H., Ju G. i wsp.: A study of the PEMT gene in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2007; 424: 203-206.
32. Gysin R., Krafsik R., Sandell J. i wsp.: Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 104: 16621-16626.
33. Le Hellard S., Mühleisen T.W., Djurovic S. i wsp.: Polymorphisms in SREBF1 and SREBF2, two antipsychotic-activated transcription factors controlling cellular lipogenesis, are associated with schizophrenia in German and Scandinavian samples. *Mol. Psychiatry* 2010; 15: 463-472.
34. Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerni P.M. i wsp.: The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 115-119.
35. Barbosa N.R., Junqueira R.M., Vallada H.P., Gattaz W.F.: Association between *BanI* genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 257: 340-343.
36. Ohara K.: The *n*-3 polyunsaturated fatty acid/dopamine hypothesis of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 469-474.
37. Bartosz G.: *Druga twarz tleny. Wolne rodniki w przyrodzie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.
38. McConnell E.J., Bittelmeyer A.M., Raess B.U.: Irreversible inhibition of plasma membrane (Ca²⁺ + Mg²⁺)-ATPase and Ca²⁺ transport by 4-OH-2,3-*trans*-nonenal. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 361: 252-256.
39. Horrobin D.F., Manku M.S., Hillman H. i wsp.: Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol. Psychiatry* 1991; 30: 795-805.
40. Dietrich-Muszalska A., Olas B., Rabe-Jablonska J.: Oxidative stress in blood platelets from schizophrenic patients. *Platelets* 2005; 16: 386-391.
41. Keshavan M.S., Mallinger A.G., Pettegrew J.W., Dippold C.: Erythrocyte membrane phospholipids in psychotic patients. *Psychiatry Res.* 1993; 49: 89-95.
42. Mahadik S.P., Sitasawad S., Mulchandani M.: Membrane peroxidation and the neuropathology of schizophrenia. *W:*

- Peet M., Glen I., Horrobin D.F. (red.): Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry. Marius Press, Carnforth 1999: 99-111.
43. Reddy R.D., Yao J.K.: Free radical pathology in schizophrenia: a review. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1996; 55: 33-43.
 44. Yao J.K., Reddy R., van Kammen D.P.: Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. Psychiatry Res. 2000; 97: 137-151.
 45. Mahadik S.P., Mukherjee S.: Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. Schizophr. Res. 1996; 19: 1-17.
 46. Yao J.K., Reddy R.D., van Kammen D.P.: Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. CNS Drugs 2001; 15: 287-310.
 47. Zhang X.Y., Tan Y.L., Cao L.Y. i wsp.: Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. Schizophr. Res. 2006; 81: 291-300.
 48. Delanty N., Dichter M.A.: Oxidative injury in the nervous system. Acta Neurol. Scand. 1998; 98: 145-153.
 49. Akylol O., Herken H., Uz E. i wsp.: The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26: 995-1005.
 50. Herken H., Uz E., Ozyurt H. i wsp.: Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. Mol. Psychiatry 2001; 6: 66-73.
 51. Khan M.M., Evans D.R., Gunna V. i wsp.: Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. Schizophr. Res. 2002; 58: 1-10.
 52. Khan N.S., Das I.: Oxidative stress and superoxide dismutase in schizophrenia. Biochem. Soc. Trans. 1997; 25: 418S.
 53. Lohr J.B., Kuczenski R., Bracha H.S. i wsp.: Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. Biol. Psychiatry 1990; 28: 535-539.
 54. Mahadik S.P., Mukherjee S., Scheffer R. i wsp.: Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. Biol. Psychiatry 1998; 43: 674-679.
 55. McCreddie R.G., MacDonald E., Wiles D. i wsp.: The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. Br. J. Psychiatry 1995; 167: 610-617.
 56. Dalla Libera A., Scutari G., Boscolo R. i wsp.: Antioxidant properties of clozapine and related neuroleptics. Free Radic. Res. 1998; 29: 151-157.
 57. Dietrich-Muszalska A.: Wpływ działania haloperidolu na peroksydację lipidów w ludzkich płytkach krwi i osoczu w badaniach *in vitro*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2004; 4: 150-156.
 58. Dietrich-Muszalska A., Rabe-Jabłońska J., Zgirski A.: Wpływ działania olanzapiny (Zolafren) na peroksydację lipidów w ludzkich płytkach krwi i osoczu w układzie *in vitro*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2004; 4: 13-19.
 59. Fischer V., Haar J.A., Greiner L. i wsp.: Possible role of free radical formation in clozapine (Clozaril)-induced agranulocytosis. Mol. Pharmacol. 1991; 40: 846-853.
 60. Kropp S., Kern V., Lange K. i wsp.: Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2005; 17: 227-231.
 61. Dietrich-Muszalska A., Rabe-Jabłońska J., Olas B.: The effects of the second generation antipsychotics and a typical neuroleptic on collagen-induced platelet aggregation *in vitro*. World J. Biol. Psychiatry 2010; 11: 293-299.
 62. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. i wsp.: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 1996; 276: 293-299.
 63. Hibbeln J.R.: Fish consumption and major depression. Lancet 1998; 351: 1213.
 64. Maes M., Christophe A., Delanghe J. i wsp.: Lowered ω 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients. Psychiatry Res. 1999; 85: 275-291.
 65. Maes M., Smith R., Christophe A. i wsp.: Fatty acid composition in major depression: decreased ω 3 fractions in cholesterol esters and increased C20:4 ω 6/C20:5 ω 3 ratio in cholesterol esters and phospholipids. J. Affect. Disord. 1996; 38: 35-46.
 66. Adams P.B., Lawson S., Sanigorski A., Sinclair A.J.: Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. Lipids 1996; 31 suppl.: S157-S161.
 67. Edwards R., Peet M., Shay J., Horrobin D.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. J. Affect. Disord. 1998; 48: 149-155.
 68. Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D.: Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. Biol. Psychiatry 1998; 43: 315-319.
 69. Tiemeier H., van Tuijl H.R., Hofman A. i wsp.: Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 78: 40-46.
 70. Maes M., Smith R., Scharpe S.: The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. Psychoneuroendocrinology 1995; 20: 111-116.
 71. Smith R.S.: The macrophage theory of depression. Med. Hypotheses 1991; 35: 298-306.
 72. Lieb J., Karmali R., Horrobin D.: Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression. Prostaglandins Leukot. Med. 1983; 10: 361-367.
 73. Song C., Lin A., Bonaccorso S. i wsp.: The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J. Affect. Disord. 1998; 49: 211-219.
 74. Hibbeln J.R., Salem N. Jr.: Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62: 1-9.
 75. Hibbeln J.R., Linnoila M., Umhau J.C. i wsp.: Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. Biol. Psychiatry 1998; 44: 235-242.
 76. Hibbeln J.R., Salem N. Jr.: Omega-3 Fatty Acids and Psychiatric Disorders. Humana Press, Inc., Totowa, NJ 2001.
 77. Delion S., Chalou S., Hérault J. i wsp.: Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. J. Nutr. 1994; 124: 2466-2476.
 78. Kodas E., Galineau L., Bodard S. i wsp.: Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. J. Neurochem. 2004; 89: 695-702.
 79. Hibbeln J.R., Umhau J.C., George D.T., Salem N. Jr.: Do plasma polyunsaturates predict hostility and depression? World Rev. Nutr. Diet. 1997; 82: 175-186.
 80. Horrobin D.F., Bennett C.N.: Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1999; 60: 217-234.
 81. Leviel V., Naquet R.: A study of the action of valproic acid on the kindling effect. Epilepsia 1977; 18: 229-234.
 82. Sanders-Bush E., Tsutsumi M., Burris K.D.: Serotonin receptors and phosphatidylinositol turnover. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1990; 600: 224-235; discussion 235-236.

83. Yehuda S., Carasso R.L., Mostofsky D.I.: Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 254: 193-198.
84. Dubovsky S.L., Thomas M., Hijazi A., Murphy J.: Intracellular calcium signalling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994; 243: 229-234.
85. Filuś J., Rybakowski J.: Czynniki neurotrofowe i ich rola w patogenezie chorób afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39: 883-897.
86. Krawczyk K., Rybakowski J.: Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 do leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej – badanie wstępne. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2008; 24: 149-153.
87. Amani R.: Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007; 7: 15.
88. McNamara R.K., Jandacek R., Rider T. i wsp.: Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr. Res.* 2007; 91: 37-50.
89. Peet M.: Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2004; 70: 417-422.
90. Emsley R., Myburgh C., Oosthuizen P., van Rensburg S.J.: Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1596-1598.
91. Peet M., Brind J., Ramchand C.N. i wsp.: Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; 49: 243-251.
92. Peet M., Horrobin D.F.; E-E Multicentre Study Group: A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J. Psychiatr. Res.* 2002; 36: 7-18.
93. Berger G.E., Proffitt T.M., McConchie M. i wsp.: Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1867-1875.
94. Richardson A.J., Easton T., Puri B.K.: Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000; 10: 189-193.
95. Emsley R., Niehaus D.J., Koen L. i wsp.: The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2006; 84: 112-120.
96. Fenton W.S., Dickerson F., Boronow J. i wsp.: A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 2071-2074.
97. Joy C.B., Mumby-Croft R., Joy L.A.: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001257.
98. Freeman M.P., Hibbeln J.R., Wisner K.L. i wsp.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1954-1967.
99. Sumiyoshi T., Matsui M., Itoh H. i wsp.: Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008; 157: 87-93.
100. Marik P.E., Varon J.: Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin. Cardiol.* 2009; 32: 365-372.
101. Amminger G.P., Schäfer M.R., Papageorgiou K. i wsp.: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67: 146-154.
102. McGorry P.D., Nelson B., Amminger G.P. i wsp.: Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 1206-1212.
103. Burgess J.R., Stevens L., Zhang W., Peck L.: Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1 suppl.): 327S-330S.
104. Chen J.R., Hsu S.F., Hsu C.D. i wsp.: Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J. Nutr. Biochem.* 2004; 15: 467-472.
105. Mitchell E.A., Aman M.G., Turbott S.H., Manku M.: Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 1987; 26: 406-411.
106. 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.
107. Stevens L.J., Zentall S.S., Deck J.L. i wsp.: Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62: 761-768.
108. Bell J.G., MacKinlay E.E., Dick J.R. i wsp.: Essential fatty acids and phospholipase A₂ in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2004; 71: 201-204.
109. Meguid N.A., Atta H.M., Gouda A.S., Khalil R.O.: Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 1044-1048.
110. Vancassel S., Durand G., Barthélémy C. i wsp.: Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2001; 65: 1-7.
111. Bu B., Ashwood P., Harvey D. i wsp.: Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2006; 74: 215-221.
112. 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.
113. Richardson A.J., Puri B.K.: A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26: 233-239.
114. Stevens L., Zhang W., Peck L. i wsp.: EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38: 1007-1021.
115. 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.
116. 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.
117. Johnson M., Ostlund S., Fransson G. i wsp.: Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J. Atten. Disord.* 2009; 12: 394-401.
118. Amminger G.P., Berger G.E., Schäfer M.R. i wsp.: Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 551-553.
119. Meiri G., Bichovsky Y., Belmaker R.H.: Omega 3 fatty acid treatment in autism. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2009; 19: 449-451.
120. Politi P., Cena H., Comelli M. i wsp.: Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study. *Arch. Med. Res.* 2008; 39: 682-685.
121. Patrick L., Salik R.: The effect of essential fatty acid supplementation on language development and learning skills in autism and Asperger's syndrome. *Autism Asperger's Digest Magazine* 2005; (1): 36-37.