

TOMASZ PAWEŁCZYK

Sprawozdanie z sesji: Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych
43. Zjazd Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Poznań, 23-26.06.2010

Report on the session: The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the etiopathogenesis and treatment of psychiatric disorders
43rd Congress of the Polish Psychiatrist Association, Poznań, 23-26.06.2010

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

24. czerwca 2010 r. w trakcie XLIII Zjazdu Psychiatrów Polskich miała miejsce sesja Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, której temat brzmiał: „Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych”. Przewodniczenia sesji podjęli się profesorowie Jolanta Rabe-Jabłońska oraz Janusz Rybakowski. Tematyka sesji okazała się dla uczestników zjazdu niezmiernie ciekawa, co można ocenić po dużej frekwencji osób, które zdecydowały się uczestniczyć w sesji. Pomimo odbywających się równolegle dziewięciu innych ciekawych sesji, sala była wypełniona po brzegi. Wybór tematyki nie był przypadkowy. Badania dotyczące roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych intensywnie rozwijają się w ostatniej dekadzie. Zachęcające wyniki badań eksperymentalnych *in vitro* oraz *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. Podsumowania wyników badań wykonanych w ostatnich latach (własnych i wykonanych przez innych badaczy) podjęli się prelegenci zaproszeni do czynnego udziału w sesji.

ROLA WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W ÓŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Pierwszym prelegentem był dr Tomasz Pawełczyk, którego prezentacja miała za zadanie wprowadzenie słuchaczy w tematykę dotyczącą budowy, metabolizmu oraz różnorodnych funkcji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) omega-3 w rozwijającym się i dojrzałym ustroju człowieka. 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 zawierają znaczne ilości kwasu dokozaheksaenowego (DHA) oraz arachidono-

wego, które warunkują sprawny przebieg kluczowych procesów rozwojowych, jak dojrzewanie i migracja neuronów, tworzenie kolców dendrytycznych, synaptogeneza, redukcja połączeń synaptycznych, procesy plastyczności neuronalnej (Mourek i wsp., 2009). WKT omega-3 odpowiadają za utrzymanie znacznej płynności błon komórkowych niezbędnej dla prawidłowego przebiegu procesów neurotransmisji. 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. Takie działanie mają m.in. trójfosforan inozytolu, diacylglicerol, 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. Ponadto WKT omega-3 są źródłem substancji o silnym działaniu biologicznym, tzw. eikozanoidów, do których zalicza się prostaglandyny, prostacykliny, leukotrieny, lipoksyny, neuroprotektyny oraz resolwiny (Haeggstrom i wsp., 2010). Resolwiny i neuroprotektyny powstające z WKT po zablokowaniu cyklooksygenazy, np. w obecności aspiryny, należą do niedawno odkrytych substancji biorących aktywny udział w ustępowaniu procesu zapalnego. Przypisuje się im m.in. istotną rolę ochronną przed rozwojem i postępem procesów neurodegeneracyjnych oraz w zmniejszaniu następstw uszkodzenia mózgu. 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. Liczne badania epidemiologiczne, obserwacyjne oraz eksperymentalne wykazały występowanie zaburzeń metabolizmu WKT u osób z zaburzeniami psychicznymi m.in. schizofrenią, zaburzeniami afektywnymi, zespołem hiperkinetycznym i innymi. Wykonano liczne badania epidemiologiczne oraz suplementacyjne otwarte i randomizowane kontrolowane, których wyniki wskazują na możliwość korzystnego, terapeutycznego działania WKT u osób z zaburzeniami psychicznymi (Appleton i wsp., 2008). Szczegóły dotyczące badań interwencyjnych w poszczególnych zaburzeniach psychicznych przybliżyli kolejni prelegenci. Prezentacja przedstawiona przez dr. Tomasza Pawelczyka została przygotowana w związku z realizacją projektu badawczego

nr N N402 243435 wspieranego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

HIPOTEZA BŁONOWA SCHIZOFRENII

Jako następny prelegent głos zabrał profesor Janusz Rybakowski, który omówił koncepcję schizofrenii stworzoną przez brytyjskiego badacza Dawida Horrobina. Profesor Rybakowski badał zaburzenia metabolizmu lipidów w grupie pacjentów chorych na schizofrenię oraz miał sposobność współpracowania z prof. Horrobinem. Dlatego prezentacja ta miała również walor przekazywania wiadomości przez naoczego świadka powstania nowatorskiej koncepcji rozwoju schizofrenii, która przynajmniej częściowo rozszerza i uzupełnia od strony biochemicznej teorię neurorozwojową schizofrenii. 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 the Humanity” (Horrobin, 2001). Sformułowanie hipotezy błonowej było związane m.in. 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. Badania wykazały, iż u chorych na schizofrenię istotnie rzadziej obserwuje się wystąpienie rumienia w teście niacynowym, a jego nasilenie wykazuje istotnie niższą intensywność w porównaniu z grupą pacjentów z chorobami afektywnymi (Rybakowski i Weterle, 1991). Upośledzenie reakcji skórnej w teście niacynowym wskazuje na upośledzenie produkcji prostaglandyn i koreluje z zawartością WKT w krwinkach czerwonych u chorych na schizofrenię (Glen i wsp., 1996).

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. Badania wykazały wzmoczoną aktywność niezależnej od wapnia PLA2 u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, co

pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami pochodzącymi z badań *post mortem*, gdzie wykazano również wzmożoną aktywność PLA2 w mózgach osób zmarłych chorujących na schizofrenię i z obserwacjami pochodzącymi z badań obrazowych, dowodzącymi nadmiernej mobilizacji i rozpadu fosfolipidów błonowych we wczesnych etapach rozwoju schizofrenii. Badacze wykazali ponadto występowanie istotnej korelacji pomiędzy aktywnością PLA2 a brakiem reakcji skórnej w teście niacynowym. Ponadto badania genetyczne wskazują na związek rozwoju schizofrenii z polimorfizmem genów licznych enzymów zaangażowanych w regulację metabolizmu lipidów. Wykazano również związek polimorfizmu genu BAN I dla PLA2 z nasileniem zaburzeń ruchów gałek ocznych wśród chorych na schizofrenię (Rybakowski i wsp., 2003). W tym ostatnim badaniu obserwowano istotnie wyższe nasilenie zaburzeń fiksacji i śledzenia poruszającego się obiektu (ang., *smooth pursuit*) u chorych na schizofrenię cechujących się genotypem A2/A2 PLA2, którego częstsze występowanie zaobserwowano wśród chorych na schizofrenię w porównaniu z populacją ogólną.

Obserwacje badaczy dotyczące zaburzeń metabolizmu lipidów u chorych na schizofrenię doprowadziły D. 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.

Pomimo przedwczesnej śmierci D. 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.

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. Tematowi temu była poświęcona kolejna prezentacja, która została przedstawiona przez profesor Jolantę Rabe-Jabłońską.

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. Badanie biochemicznych wykładników stresu oksydacyjnego najczęściej dotyczą oceny peroksydacji WKT wchodzących w skład fosfolipidów, które są odpowiedzialne za odpowiednią płynność struktur błon lipidowych. 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. Zmiany te, zgodnie z teorią Horrobina, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie schizofrenii.

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 (Dietrich-Muszalska i wsp., 2005). Zmniejszona zawartość WKT w błonach neuronów może być spowodowana zarówno nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników u chorych na schizofrenię lub uszkodzeniem systemu obrony antyoksydacyjnej. 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 m.in. peroksydacji fosfolipidów błony komórkowej, zwłaszcza zestryfikowanych WKT oraz uszkodzenia białek i DNA.

Peroksydację lipidów ocenia się najczęściej na podstawie stężenia dialdehydu malonowego (MDA) – jednego z produktów peroksydacji lipidów. Większość do tej pory przeprowadzonych badań różnych materiałów biologicznych wykazała nasilenie tego zjawiska u leczonych chorych na schizofrenię, we wszystkich podtypach choroby, zwłaszcza w postaci przewlekłej, a także u pacjentów nie leczonych przeciwpsychotycznie. Stosowanie neuroleptyków może mieć wpływ na stężenie MDA. Badacze porównali wpływ farmakoterapii neuroleptykami klasycznymi – KN (haloperidol, flupentiksol) i lekami przeciwpsychotycznymi II generacji – LPIIG (klozapina, kwetiapina, risperidon, olanzapina i amisulprid) na stężenie MDA (Dietrich-Muszalska, 2004; Dietrich-Muszalska i wsp., 2004). KN powodowały jego zwiększenie, ale także obserwo-

wano to zjawisko po LPIIG, a największy wzrost MDA stwierdzono po olanzapinie.

Celem przeprowadzonych przez nas 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. Procedurę analityczną opisano szczegółowo w pracy przedstawiającej wspomniane badanie (Dietrich-Muszalska i wsp., 2010).

Stwierdzono, że haloperidol ma własności prooksydacyjnie i być może osoby nim leczone powinny otrzymywać antyoksydanty. LPIIG różnią się między sobą w działaniu na stres oksydacyjny. Klozapol, risperidon i olanzapina nie zmieniają istotnie stężeń TBARS po 1 godzinie i 24 godzinach inkubacji, natomiast kwetiapina w badaniach *in vitro* wykazuje działanie antyoksydacyjne.

WKT OMEGA-3 W LECZENIU ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH

Kolejny wykład dotyczył zastosowania kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu zaburzeń afektywnych. Dr Kamila Krawczyk z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu przedstawiła wyniki badań własnych oraz podsumowała dane z dostępnego piśmiennictwa. Zarówno dane epidemiologiczne, jak i wyniki badań neurobiologicznych potwierdzają związek niedoboru kwasów tłuszczowych typu omega-3 z depresją.

Związek pomiędzy kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz depresją może mieć wiele aspektów. Dane epidemiologiczne wskazują na zależność między spożyciem ryb w poszczególnych regionach świata a występowaniem depresji. Zwiększona zachorowalność na depresję ma miejsce w regionach, w których występuje niskie spożycie kwasów omega-3. W swej przekrojowej analizie Hibbeln (1998) opisał silną negatywną korelację między spożyciem ryb a występowaniem depresji wśród populacji różnych narodowości. Zależność taka dotyczyła także depresji poporodowej. W tym samym artykule autor wskazał również na odwrotną zależność między poziomem DHA w mleku matki a objawami depresji poporodowej.

W depresji występuje obniżony poziom kwasów omega-3. Badacze opisali negatywną korelację między stopniem ciężkości depresji a poziomem omega-3 w błonach erytrocytów. W kolejnych badaniach

stwierdzono, 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. 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. Chorzy na depresję cechują się wzmoczoną odpowiedzią systemu immunologicznego, m.in. zwiększoną sekrecją prozapalnych cytokin i eikozanoidów. 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 natomiast z kwasem arachidonowym w szlaku cyklooksygenazy, hamując produkcję prozapalnych eikozanoidów, m.in. prostaglandyny E2 i tromboksanu B2. DHA oraz EPA także hamują sekrecję prozapalnych cytokin, takich jak interleukiny 1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferon gamma (IFN γ) oraz czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor – TNF alfa*).

Wiele danych wskazuje, że kwasy tłuszczowe mają związek z aktywnością układu serotonergicznego. Badania wykazały wpływ kwasów omega-3 na funkcje receptorów, poziom neuroprzekaźnika czy też jego metabolizm. Badacze podkreślają także potencjalny związek pomiędzy niskim stężeniem DHA oraz niską koncentracją kwasu 5-hydroksyindolooctowego (ang. *5-hydroxyindolacetic acid – 5-HIAA*) w płynie mózgowo-rdzeniowym, który jest głównym metabolitem serotoniny. 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, iż niskie stężenie DHA jest związane z osłabieniem neuroprzekaznictwa serotonergicznego.

Kwasy tłuszczowe wpływają na przekazywanie wewnątrzkomórkowe związane z takimi wtórnymi przekazywanymi jak cykliczny adenozylationofosforan

(cAMP) oraz system fosfatydyloinozytolu. Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależnej od cAMP postuluje, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może odgrywać rolę nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów. Wpływ kwasów omega-3 na stabilizację nastroju może następować poprzez mechanizmy hamowania systemu fosfatydyloinozytolu. EPA i DHA wywierają podobny modulujący wpływ na szlak przepływu sygnału w tym systemie, jak sole litu czy walproinian, co zostało stwierdzone w badaniach na zwierzętach.

Lit i walproinian, a także EPA i DHA wywierają hamujący wpływ na aktywność kinazy białkowej C (ang. *protein kinase C* – PKC), która jest zależna od wapnia i fosfolipidów. PKC odgrywa ważną rolę w pre- i postsynaptycznej regulacji transmisji sygnału, przez wpływ na uwalnianie neuroprzekazników, 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 (ang. *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 (Filuś i Rybakowski, 2005).

Badanie z zastosowaniem kwasów tłuszczowych w depresji przeprowadzono w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. W badaniu tym oceniano skuteczność dodania wysokich dawek kwasów omega-3 (dobowa dawka 2,2g kwasu eikozapentaenowego, EPA, 700 mg kwasu dokozaheksaenowego, DHA, 240 mg kwasu gammalinolenowego GLA, 40 mg naturalnej witaminy E) do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z epizodem ciężkim 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 potwierdzają rezultaty innych badaczy wskazujące, że dodanie wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (szczególnie EPA i DHA) do leczenia przeciwdepresyjnego mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne w depresji lekoopornej.

WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE W LECZENIU SCHIZOFRENII

Kolejny wykład był poświęcony wynikom badań interwencyjnych oceniających skuteczność WKT omega-3 w leczeniu psychoz schizofrenicznych. Problematyka powyższa została przedstawiona przez dr Magdalenę Kotlicką-Antczak.

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

Wśród wyników badań randomizowanych kontrolowanych, część 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.

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) (Peet i wsp., 2001). Istnieją też prace, w których nie stwierdzono wpływu suplementacji EPA, zastosowanej u chorych na schizofrenię na nasilenie objawów psychopatologicznych, zaburzeń nastroju lub późnych dyskinez (Emsley i wsp., 2006).

Analiza Cochrane Collaboration wskazuje na 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 (nie osiągającej jednak po-

ziomu 25%), z dostępnych danych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Konieczne są dalsze, dobrze skonstruowane badania z udziałem dużej liczby chorych. Podobne wnioski wyciągają członkowie komitetu do oceny skuteczności kwasów tłuszczowych w psychiatrii, działającego przy APA.

Podjęto także próby stosowania WKT u osób, spełniających kryteria stanu ryzyka rozwoju psychozy (ang. *Ultra High Risk syndrome – UHRS*). Odsetek osób, u których rozwinęła się psychoza był istotnie niższy w grupie badanych stosujących suplementację WKT w porównaniu do grupy placebo (Amminger i wsp., 2010). Ekspert z Międzynarodowego Stowarzyszenia Wczesnej Psychozy (IEPA-International Early Psychosis Association) zalecają stosowanie WKT u osób zagrożonych rozwojem psychozy ze względu na potencjalną przewagę korzyści takiej terapii nad związanym z nią ryzykiem.

Analiza przedstawionych prac pozwala wysunąć 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 wzbogacenie diety chorych o produkty bogate w WKT.

4. Poradnictwo dietetyczne powinno być elementem kompleksowej opieki nad chorymi na schizofrenię.

WKT W LECZENIU I ETIOPATOGENEZIE ADHD I AUTYZMU

Kolejna prezentacja dotyczyła możliwości wykorzystania długołańcuchowych WKT w terapii autyzmu i zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Podsumowanie wyników aktualnych badań zostało przedstawione przez dr Magdalenę Grygo reprezentującą Klinikę Psychiatrii Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dr Grygo zaprezentowała wykład w zastępstwie profesora Tomasza Wolańczyka.

Dotychczas opublikowano wyniki sześciu randomizowanych badań klinicznych, które oceniały skuteczność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) 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.

Dotychczas w kilku badaniach wykazano, że metabolizm i zawartość WKT u dzieci z ADHD różni się istotnie w porównaniu do dzieci zdrowych (Chen i wsp., 2004). W grupie dzieci z ADHD występowały istotnie niższe stężenia WKT (głównie serii omega-3) w osoczu i błonach komórkowych erytrocytów, jak też podwyższony stosunek omega-6/omega-3 w porównaniu do grup kontrolnych.

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów ADHD w porównaniu do placebo w badaniach, w których podawano mieszanki WKT omega-3/omega-6. W badaniu, w którym podawano jedynie DHA (kwas dokozaheksaenowy), nie stwierdzono poprawy.

Trzy badania oceniające poziom WKT wykazały niskie stężenia WKT omega-3 u dzieci z autyzmem dziecięcym w porównaniu do grup kontrolnych (Meguid i wsp., 2008). Dotychczas przeprowadzono jedno badanie randomizowane (Amminger i wsp., 2007) i 5 badań otwartych na niewielkich grupach pacjentów z autyzmem dziecięcym (9-30 osób). We wszystkich badaniach, za wyjątkiem badania na grupie młodych dorosłych, wykazano poprawę.

PIŚMIENICTWO

1. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, i wsp. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (2): 146-54.
2. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. 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 (1): 13-41.
3. Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004; 15 (8): 467-72.
4. Dietrich-Muszalska A. Wpływ działania haloperidolu na peroksydację lipidów w ludzkich płytkach krwi i osoczu w badaniach in vitro. *Psychiatr Psychol Klin* 2004; 4 (3): 150-156.
5. Dietrich-Muszalska A, Olas B, Rabe-Jablonska J. Oxidative stress in blood platelets from schizophrenic patients. *Platelets* 2005; 16 (7): 386-91.
6. Dietrich-Muszalska A, Rabe-Jablonska 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 (2 Pt 2): 293-9.
7. Dietrich – Muszalska A, Rabe-Jabłońska J, Zgirska A. Wpływ działania olanzapiny (zolafren) na peroksydację lipidów w ludzkich płytkach krwi i osoczu w układzie invitro. *Psychiatr Psychol Klin* 2004; 4 (1): 13-19.
8. Emsley R, Niehaus DJ, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P, i wsp. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive

- dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2006; 84 (1): 112-20.
9. Filuś JF, Rybakowski J. Czynniki neurotroficzne i ich rola w patogenezie zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2005; 39 (5): 883-97.
 10. Glen AI, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N, Horrobin DF. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55 (1-2): 9-15.
 11. Haeggstrom JZ, Rinaldo-Matthis A, Wheelock CE, Wetterholm A. Advances in eicosanoid research, novel therapeutic implications. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396 (1): 135-9.
 12. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351 (9110): 1213.
 13. Horrobin D. *The madness of Adam and Eve*. Londyn: Bantam Press; 2001.
 14. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS, Khalil RO. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin Biochem* 2008; 41 (13): 1044-8.
 15. Mourek J, Langmeier M, Pokorny J. Significance of the plasma membrane for the nerve cell function, development and plasticity. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30 (6): 694-9.
 16. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49 (3): 243-51.
 17. Rybakowski J, Weterle R. Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (8): 834-6.
 18. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarczyk M, Hauser J. The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker. *Neuropsychobiology* 2003; 47 (3): 115-9.

Adres korespondencyjny:

Tomasz Pawelczyk

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych

Uniwersytet Medyczny

ul. Czechosłowacka 8/10

92-216 Łódź

e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl
