

Praca oryginalna
Original paper

MARCIN GÓRNIAK¹, JANUSZ RYBAKOWSKI²

Test niacynowy w schizofrenii: przegląd piśmiennictwa i wstępne wyniki badań własnych

Niacin test in schizophrenia: literature's review and preliminary results of own research

¹Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Poznań, ul. Lwa 7

²Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp: Test niacynowy dla diagnostyki schizofrenii został zaproponowany w roku 1980 przez Davida Horrobina. Wyniki testu wykazują osłabioną reakcję części chorych na schizofrenię na niacynę stosowaną doustnie lub miejscowo, co ma potwierdzać występujące w tej chorobie zaburzenia gospodarki lipidowej. Celem pracy jest przegląd dotychczas wykonanych badań nad testem niacynowym w schizofrenii oraz zaprezentowanie wstępnych wyników badań własnych.

Materiał i metoda: Badaniem objęto 29 chorych na schizofrenię (12 mężczyzn, 17 kobiet) w wieku od 20 do 53 lat, grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych (15 mężczyzn, 15 kobiet) w wieku od 23 do 48 lat. Wśród chorych 18 osób stanowili pacjenci z pierwszym epizodem choroby (11 nieleczonych wcześniej neuroleptykami), a 11 – pacjenci chorujący przewlekle.

Stosowano miejscową, trwającą 90 sekund ekspozycję na niacynę w postaci plastra z bibułą nasączoną 0,001 M roztworem estru metyloвого kwasu nikotynowego. Nasilenie reakcji określano metodą komputerowej analizy zdjęcia obszaru poddanego ekspozycji.

Wyniki: Chorzy na schizofrenię mieli istotnie słabsze nasilenie reakcji na niacynę w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci, długości choroby i przyjmowania leków przeciwpsychotycznych.

Wnioski: Rezultaty naszego wstępnego badania wskazują na osłabienie reakcji skórnej na niacynę w schizofrenii, są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy i potwierdzają zaburzenia metabolizmu lipidów u chorych na schizofrenię. Test niacynowy może być pomocny zarówno w diagnostyce schizofrenii, jak i w ocenie wpływu prowadzonego leczenia na stan lipidów. Istnieje też możliwość stosowania testu jako markera endofenotypowego w schizofrenii, np. dla objawów deficytowych czy upośledzenia funkcjonalnego.

SUMMARY

Introduction: Niacin test for the diagnosis of schizophrenia was proposed by David Horrobin in 1980. The results of the test show a weakened response of patients with schizophrenia to a niacin applied orally or topically, what may prove the presence of lipid disorders in this disorder. A purpose of the article was to perform a review of the research with the use of niacin test in schizophrenia and to present the preliminary results of own research.

Material and methods: The study included 29 patients with schizophrenia (12 men, 17 women) aged 20 to 53 years. The control group consisted of 30 healthy people (15 men, 15 women) aged from 23 to 48 years. Eighteen patients were first episode ones, among them 11 drug naïve and 11 of patients were chronic ones.

A tissue paper with 0,001 M solution of methyl nicotinate was applied topically for 90 seconds. The intensity of reaction was determined by computer analysis of picture of an exposed area.

Results: Schizophrenia patients obtained significantly lower values of the intensity of reaction compared to the control group. There were no differences related to gender, duration of illness and taking antipsychotic medications.

Conclusions: Our preliminary results indicate a reduction of skin reaction to niacin in schizophrenia, are consistent with those obtained by other researchers and confirm the disturbances of lipid metabolism in schizophrenia. Niacin test may be helpful both in diagnosis of schizophrenia and in assessment of treatment on lipid status. It is possible to use the test as an enophenotypic marker in schizophrenia, e.g. for deficit symptoms or functional impairment.

Słowa kluczowe: test niacynowy, schizofrenia, lipidy

Key words: niacin test, schizophrenia, lipids

WPROWADZENIE TESTU NIACYNOWEGO

Test niacynowy dla diagnostyki schizofrenii zaproponował angielski neurobiolog David Horrobin (1980). W oryginalnej wersji test polegał na podaniu 250 mg niacyny doustnie, co u osób zdrowych wywołuje zwykle wyraźne zaczerwienienie powłok skórnych, natomiast u chorych na schizofrenię reakcja ta miała być znacznie osłabiona. U podstaw opracowania testu leżały spostrzeżenia dotyczące odmienności pewnych reakcji i rozpowszechnienia niektórych chorób w populacji chorych na schizofrenię. Już kilkadziesiąt lat temu, gdy w Kanadzie prowadzono próby leczenia chorych na schizofrenię wysokimi dawkami witamin, zaobserwowano, że większość chorych nie reaguje zaczerwienieniem na podanie wysokich dawek niacyny. Wśród chorych na schizofrenię zaobserwowano i opisano również szereg innych nieprawidłowości, których wyjaśnienie łączyło się z postulowanymi zaburzeniami metabolizmu prostaglandyn, a ogólniej gospodarki fosfolipidowej. Wymienić tu należy takie zjawiska, jak nieobecność lub znacznie mniejsze współwystępowanie pewnych chorób zapalnych u chorych na schizofrenię (np. reumatoidalnego zapalenia stawów), zwiększoną odporność chorych na ból czy remisję objawów psychozy w czasie gorączki. Obserwacje te doprowadziły do sformułowania lipidowej teorii schizofrenii, której podstawowym założeniem była obecność uogólnionych zaburzeń metabolizmu prostaglandyn w tej grupie chorych.

Test niacynowy jest jedną z metod służących do oceny zaburzeń metabolizmu niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Jest to proste, nieinwazyjne badanie pozwalające stwierdzić zaburzenia w metabolizmie lipidów. Niacyna, będąca witaminą z grupy B, podana doustnie w wyższych dawkach powoduje wystąpienie zaczerwienienia skóry, głównie twarzy i górnej części ciała. Mechanizm tej reakcji polega na aktywacji przez niacynę fosfolipazy A2 w skórnych makrofagach/komórkach Langerhansa i uwalnieniu z lipidów błony białkowo-lipidowej kwasu arachidonowego (AA). Receptorem niacyny jest

związany z białkiem G receptor HM74a. Kwas arachidonowy z kolei jest substratem dla cyklooksygenazy, enzymu przekształcającego AA w prostaglandynę D₂. Ta substancja rozszerza naczynia i zwiększa przepływ krwi, co przejawia się właśnie zaczerwienieniem.

BADANIA EKSPERYMENTALNE NAD TESTEM NIACYNOWYM W SCHIZOFRENII

Przeprowadzono wiele badań z zastosowaniem testu niacynowego. Można je podzielić ze względu na sposób ekspozycji na niacynę (miejscowy lub doustny), metodę oceny nasilenia reakcji na niacynę (oparte na ocenie wizualnej i umownych skalach, pomiarze temperatury, miejscowego przepływu krwi, w oparciu o efekt Dopplera, spektroskopię optyczną) i połączenie testu z innymi badaniami (genetycznymi, aktywności enzymów, np. fosfolipazy A2, suplementacji NNKT, składu lipidów błony erytrocytów). Wyniki wszystkich przeprowadzonych testów, niezależnie od zastosowanej metody, wykazują zmniejszoną reakcję na kwas nikotynowy u chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

W badaniu, które wykonali Rybakowski i Weterle (1991), opartym na ocenie optycznej i pomiarze temperatury skóry po podaniu doustnym 200 mg niacyny wykazano, że u ¼ chorych na schizofrenię nie występowało zaczerwienienie, a występowało ono u wszystkich chorych na depresję. Wysłunięto hipotezę, że za nieprawidłowy wynik testu może odpowiadać zaburzenie metabolizmu prostaglandyny E1 (PGE1). Kolejne badanie, które wykonali Glen i wsp. (1996), obejmowało grupę chorych na schizofrenię z nasilonymi objawami negatywnymi. Stwierdzono u nich znaczące obniżenie stężeń AA i kwasu dekozaheksaenowego (DHA). Wykazano, że obecność objawów afektywnych koreluje dodatnio z wynikiem testu niacynowego. Potwierdzono związek między podwyższeniem poziomu AA i DHA w błonach erytrocytów, osiągniętą przez sześciomiesięczną suplementację, a konwersją pacjentów do grupy prezentującej normalną reakcję na niacynę.

W przeglądzie badań poświęconych testowi niacynowemu opublikowanym w połowie lat 90 (Lin i Hudson 1996) podkreślono przydatność testu pozwalającą wyodrębnić podtypy schizofrenii dla przyszłych badań. W kolejnym badaniu, które wykonali Hudson i wsp. (1997), opartym na porównaniu temperatury wnętrza ciała z temperaturą mierzoną na jego powierzchni po podaniu doustnym 200 mg niacyny, brak reakcji zaobserwowano u 48,9% z 28 chorych na schizofrenię, podczas gdy wśród chorych z chorobą afektywną dwubiegunową miało to miejsce u 6% osób i u żadnej z 28 osób z grupy kontrolnej. Postawiono tezę, że wśród chorych na schizofrenię istnieje grupa z nieprawidłowościami biochemicznymi zależnymi od zmian w metabolizmie fosfolipidów.

W badaniu z zastosowaniem miejscowej ekspozycji na ester metylowy kwasu nikotynowego (AMN) (Ward, 1998) stwierdzono znacząco słabszą reakcję u chorych na schizofrenię przy zastosowaniu wszystkich stężeń. Przy jednym ze stężeń nieprawidłową reakcję stwierdzono u 83% spośród 38 badanych w porównaniu do 23% z 22 osób grupy kontrolnej. Potwierdzono wpływ stosowania inhibitorów cyklooksygenazy na wynik testu (fałszywie dodatni – brak wazodylatacji). Osłabioną reakcję na miejscową ekspozycję na kwas nikotynowy u nieleczonych chorych na schizofrenię wykazali następnie Shah i wsp. (2000).

W kolejnym badaniu miejscowej reakcji na niacynę, jakie wykonali Puri i wsp. (2001) stwierdzono czułość 90% i specyficzność 75% testu niacynowego dla diagnostyki schizofrenii, co skłoniło autorów do określenia testu jako przydatnego w diagnostyce tej choroby. Ci sami badacze w kolejnym badaniu określającym nasilenie reakcji na niacynę za pomocą opisowego indeksu wolumetrycznego uzyskali nieco niższe wartości (czułość 78%, specyficzność 65%) (Puri i wsp. 2002).

Wyniki dwóch badań przeprowadzonych przez badaczy amerykańskich wykazały, że u podłoża zmniejszonej reakcji na niacynę u chorych na schizofrenię leży zaburzenie metabolizmu fosfolipidów, a nie zmniejszona zdolność do wazodylatacji naczyń włosowatych skóry (Messamore i wsp. 2003a) czy efekt leczenia przeciwpsychotycznego (Messamore i wsp. 2003b). Związek między zwiększoną aktywnością PLA2 a patologicznym wynikiem testu niacynowego wykazano, badając grupę 38 chorych nieprzyjmujących neuroleptyków. Aktywność PLA2 była większa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej oraz większa w podgrupie chorych z mniejszą reakcją na niacynę. Po zastosowaniu leczenia (8 tygodni podawania atypowego neuroleptyku) uzyskano konwersję u 4 spośród 13 chorych niewykazujących uprzednio

reakcji. Zmniejszenie aktywności PLA2 u tych chorych było znacząco większe niż u chorych, u których nie uzyskano konwersji. Wsunięto przypuszczenie, że test niacynowy może być przydatny do identyfikacji podgrupy chorych z zaburzonym metabolizmem fosfolipidów (Tavares i wsp. 2003).

Połączenie metody opisowej i oceny opartej na spektroskopii refleksyjnej zastosowano przy badaniu grupy 25 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii (Smesny i wsp. 2003). Wykazano istotne zmniejszenie reakcji na niacynę w tej grupie chorych, jak również pewne ograniczenia stosowania metody spektroskopowej w przypadku większych stężeń AMN, tłumaczone niekorzystnym wpływem obrzęku, obserwowanego przy stosowaniu tych stężeń, na przepływ krwi w obszarze poddanym działaniu AMN. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez tę samą grupę badaczy (Smesny i wsp. 2004) stwierdzono zależność reakcji na AMN od takich czynników jak płeć i wiek badanych i zasugerowano, aby wyniki przyszłych badań uwzględniały te zmienne. Związek między wynikiem testu niacynowego a zjawiskiem obniżonej aktywności elektrodermalnej (EDA) u chorych na schizofrenię był przedmiotem kolejnego badania (Nilsson i wsp. 2006). Niacynę podawano doustnie (200 mg), mierzono wzrost temperatury skóry i wykazano związek między wynikiem tej reakcji a brakiem wpływu stymulacji akustycznej na EDA. Stwierdzono, że u podłoża zarówno zaburzonej reakcji na niacynę, jak i zmian EDA może leżeć nieprawidłowy metabolizm prostaglandyn. Ta sama grupa badawcza dokonała po 3 latach replikacji tych wyników (Nilsson i wsp. 2009). W kolejnym badaniu porównywano reakcję ma AMN u 17 osób z depresją i u 16 osób zdrowych oraz 16 chorych na schizofrenię, stwierdzając u tych ostatnich reakcję istotnie osłabioną (Bosveld-van Haandel i wsp. 2006). W tym samym roku Benyó i wsp. (2006) wykazali, że w reakcję skórną związaną z podawaniem niacyny zaangażowane są komórki Langerhansa wywodzące się z linii monocytarno-makrofagowej.

Ostatnio w badaniu, jakie wykonali Buretić-Tomljanović i wsp. (2008), potwierdzono związek osłabionej reakcji na kwas nikotynowy z zaburzeniami stężeń NNKT w błonach komórkowych chorych na schizofrenię. Ta sama grupa badawcza wskazuje na celowość częstszego zastosowania testu zarówno do diagnostyki, jak i do monitorowania przebiegu choroby (Nadalin i wsp. 2010). Natomiast Messamore i wsp. (2010), stwierdzając osłabioną reakcję na niacynę w schizofrenii, nie wykazali jej związku ze stężeniem AA, natomiast wykazali taką zależność wśród osób zdrowych.

Hibbeln i wsp. (2003) postulowali wpływ palenia papierosów na wynik testu niacynowego. Nie potwierdzono tego w badaniu Liu i wsp. (2007) obejmującym 61 osób ze schizofrenią, 18 osób z CHAD i 40 osób zdrowych. Autorzy ci ocenili czułość testu niacynowego dla diagnostyki schizofrenii na 49,2%, a jego swoistość na 92,5%.

Smesny i wsp. (2007) wykazali, że w grupie zdrowych osób stosujących kanabinoidy (THC) reakcja na AMN była znacząco słabsza niż w grupie abstinentów, co może wskazywać na wpływ przyjmowania kanabinoidów (THC) na transdukcję sygnału zależną od prostaglandyn. Z kolei silną negatywną korelację między patologicznym wynikiem testu niacynowego i nasileniem metabolizmu fosforanów stwierdzono w badaniu za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego w grupie 11 chorych przejawiających nasilone zachowania agresywne (Puri i wsp. 2007).

Na udział czynników genetycznych w patologicznej reakcji na niacynę w grupie chorych na schizofrenię wskazują patologiczne wyniki testu niacynowego wśród części ich krewnych (Lin i wsp., 2007).

Natomiast w badaniu, które wykonali Smesny i wsp. (2007), patologiczną reakcję na niacynę stwierdzono jedynie w grupie pacjentów, nie stwierdzono jej natomiast u krewnych pierwszego stopnia. Kolejne badanie, Changa i wsp. (2009), w którym rodziny krewnych podzielono zależnie od ilości chorych w nich występujących, potwierdziło udział czynników genetycznych w mechanizmie reakcji na niacynę. Wynik wśród krewnych z rodzin obarczonych większą liczbą chorych był istotnie gorszy niż wśród rodzin z jednym chorym krewnym.

Test niacynowy doczekał się ostatnio badania genetycznego metodą szukania sprzężeń w obrębie całego genomu (*Genome-wide quantitative linkage scan*). Objęto nim 115 rodzin, w których przynajmniej dwójka rodzeństwa chorowała na schizofrenię (Lien i wsp. 2011). W badaniu zastosowano wizualną ocenę (skala od 1 do 4) reakcji na miejscową ekspozycję 3 stężeń roztworu AMN. W badaniu stwierdzono istotny związek wyniku testu niacynowego z obszarem chromosomu 14q32.12.

Podsumowanie badań przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie badań z użyciem testu niacynowego przeprowadzonych wśród chorych na schizofrenię

Autorzy Rok	Liczba pacjentów	Metoda ekspozycji	Metoda oceny testu	Wyniki – zmniejszona lub nieobecna reakcja
Rybakowski, Weterle 1991	33 SCH 18 depresja	200 mg p.o.	ocena wizualna i pomiar temperatury	24% SCH 0% depresja
Glen i wsp. 1996	126	200 mg p.o.	ocena wizualna	52% SCH
Hudson i wsp. 1997	28 SCH 18 CHAD	200 mg p.o.	pomiar temperatury skóry	43% SCH 6% CHAD
Ward i wsp. 1998	38 SCH 22 kontr.	miejscowa ekspozycja	ocena wizualna	83% SCH 23% kontr.
Shah i wsp. 2000	32 SCH na lekach 24 SCH bez leków	miejscowa ekspozycja	ocena wizualna	Istotnie osłabiona w obu grupach chorych
Puri i wsp. 2001	21 SCH 20 kontr.	miejscowa ekspozycja	ocena wizualna	95% SCH 25% kontr. czułość testu 90%, specyficzność 75%
Puri i wsp. 2002	27 SCH 26 kontr.	miejscowa ekspozycja	skórny indeks wolumetryczny	wartość indeksu: 16 SCH 27 kontr.; $p = 0.0037$ czułość testu 78% specyficzność 65%
Messamore i wsp. 2003	27 SCH 21 kontr.	miejscowa ekspozycja	zmiana przepływu krwi mierzona met. Dopplera	wskaźnik: 1,66 SCH 0,38 kontr. $P < 0,00001$
Tavares i wsp. 2003	38 SCH 28 kontr.	miejscowa ekspozycja	ocena wizualna	23% SCH 14% kontr. Po 8 tygodniach leczenia neuroleptykiem atypowym konwersja u 4 z 13 pacjentów

Smesny i wsp. 2003	25 SCH 25 kontr.	miejskowa ekspozycja	skala opisowa i refrakcyjna spektroskopia optyczna	Oslabienie reakcji przy każdym stężeniu AMN przy w obu metodach pomiaru; korelacja wyniku z nasileniem objawów negatywnych
Smesny i wsp. 2004	117 zdrowych osób (63 mężczyzn, 54 kobiety)	miejskowa ekspozycja	refrakcyjna spektroskopia optyczna	Na wyniki testu niacynowego wpływa wiek i płeć
Nilsson i wsp. 2006	30 SCH 17 kontr.	200 mg p.o.	pomiar temperatury i aktywności elektrodermalnej	Obniżona reakcja na niacynę i aktywność elektrodermalna w grupie chorych
Bosweld-van Haandel i wsp. 2006	16 SCH 17 depresja 16 kontr.	miejskowa ekspozycja	ocena wizualna	Obniżona reakcja u chorych na schizofrenię
Liu i wsp. 2007	61 SCH 18 CHAD 40 kontr.	miejskowa ekspozycja	ocena wizualna	49% SCH 11% CHAD 7,5% kontr. Brak związku wyniku testu z paleniem
Smesny i wsp. 2007	35 SCH 22 kontr. konsumenci THC w obu grupach	miejskowa ekspozycja	refrakcyjna spektroskopia optyczna	Oslabienie reakcji u SCH THC wpływa na nasilenie reakcji na niacynę w grupie kontrolnej
Puri i wsp. 2007	11 SCH	miejskowa ekspozycja	skórny indeks wolumetryczny	Silna negatywna korelacja między wynikiem testu a nasileniem metabolizmu fosforanów w grupie z nasilonymi zaburzeniami zachowania
Lin i wsp. 2007	153 SCH 287 krewni pierwszego stopnia	miejskowa ekspozycja	ocena wizualna	Udział czynników genetycznych w patologicznej reakcji na niacynę
Smesny i wsp. 2007	19 SCH 21 krewni pierwszego stopnia	miejskowa ekspozycja	refrakcyjna spektroskopia optyczna	Brak zaburzeń w teście niacynowym wśród krewnych pierwszego stopnia
Chang i wsp. 2009	176 krewni z rodzin z jednym chorym 311 krewni z rodzin 94 kontr.	miejskowa ekspozycja	ocena wizualna	Udział czynników genetycznych w patologicznej reakcji na niacynę – im większe obciążenie chorobą w rodzinie, tym bardziej zaburzona reakcja na niacynę
Messamore i wsp. 2010	20 SCH 20 kontr.	miejskowa ekspozycja	zmiana przepływu krwi mierzona met. Dopplera	Zmniejszona reakcja u chorych Brak związku wyniku testu ze stężeniem AA u chorych, ale taki związek u zdrowych
Lien i wsp. 2011	115 rodzin z co najmniej dwojgiem rodzeństwa chorujących na schizofrenię	miejskowa ekspozycja	ocena wizualna	Istotny związek wyniku testu z obszarem chromosomu 14q32.12

Skróty używane w tabeli: SCH – chorzy na schizofrenię; CHAD – chorzy na chorobę afektywną dwubiegunową; kontr. – osoby zdrowe z grupy kontrolnej; p.o. – podane doustnie

TEST NIACYNOWY A KONCEPCJA LIPIDOWA SCHIZOFRENII

Błona lipidowa odgrywa istotną rolę w procesach komunikacji komórek nerwowych, będąc nie tylko barierą i rusztowaniem, w którym osadzone są inne istotne dla komunikacji i metabolizmu komórkowego struktury, takie jak receptory dla neuroprzekazników

i kanały jonowe, ale również przez to, że jej składniki (szczególnie AA) stanowią substrat do produkcji przekazników drugiego rzędu, zaangażowanych w transmisję sygnałów układów: serotonergicznego, dopaminergicznego, cholinergicznego, noradrenergicznego i glutaminergicznego (Mahadik, Yao 2006; Maekawa i wsp. 2009; Bazan 2003; Yao i Reddy 2002). Budowa błony warunkuje wzajemne rozpoznawanie komórek,

transport jonów, substancji odżywczych i synaptogenezę (Cansev i wsp. 2008). Każde zaburzenie w składzie błony białkowo-lipidowej wpływa na wymienione funkcje, a to może wyjaśniać niektóre nieprawidłowości na poziomie transmisji sygnałów i aktywności poszczególnych układów neuroprzekąźnikowych obserwowane w schizofrenii (Condray i Yao 2011). Poznanie pierwotnych przyczyn uszkodzeń błony, roli fosfolipidów błonowych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w patologii schizofrenii może pozwolić na opracowanie nowych metod leczenia.

W badaniach przeprowadzonych u chorych na schizofrenię stwierdzano wielokrotnie zmiany składu błony komórkowej (Michalak 2003; Fenton 2000; Glen i wsp. 1996; Horrobin 1992). Te zmiany można tłumaczyć poprzez: (1) zmienioną aktywność niektórych enzymów (nadaktywność ścieżek fosfatydyloinozitolowych), np. fosfolipazy A2 (PLA2) (Gattaz i wsp. 1990); (2) zmienioną podaż NNKT w diecie (Hibbeln i wsp. 2003); (3) zmniejszoną przemianę NNKT w fosfolipidy (Demisch i wsp. 1992); (4) działanie leków przeciwpsychotycznych: leki starszej generacji zwiększają stres oksydacyjny (Horrobin i wsp. 1994); (5) zwiększoną degradację fosfolipidów na skutek nasilonej aktywności wolnych rodników i upośledzenia układu przeciwutleniaczy lub stresu oksydacyjnego (Hoffer i wsp. 1954). Na skład błony fosfolipidowej wpływa wiele czynników środowiskowych, takich jak odżywianie, nadmierna podaż kalorii, zwłaszcza dieta bogata w tłuszcze nasila peroksydację lipidów, Brown i wsp. 1999), stres emocjonalny i fizyczny, temperatura, infekcje, aktywność fizyczna. Upośledzone funkcjonowanie układu przeciwutleniaczy nie jest związane z paleniem papierosów (Yao i wsp. 2001). Niedobory NNKT prowadzą do nieprawidłowego rozwoju OUN: zmniejszenia niektórych struktur mózgu, zaburzeń w rozwoju połączeń międzyneuronalnych (Maekawa i wsp. 2009), nasilenia zaniku zakończeń i wypustek nerwowych, prowadząc do zmniejszenia liczby dendrytów i synaps (np. przez upośledzenie aktywacji białka GAP-43, niezbędnego w procesie synaptogenezy (Benowitz i Routenberg 1997).

W badaniu zaburzeń metabolizmu lipidów wykorzystuje się, poza materiałem pobranym pośmiertnie z mózgu chorych, tkanki obwodowe, ponieważ zmiany w stężeniach NNKT zachodzą równolegle w mózgu i na obwodzie (Horrobin i wsp. 1989). Przejawia się to m.in. zmienionym składem fosfolipidów erytrocytów, płytek krwi i skórnych fibroblastów, głównie obniżonym poziomem AA i DHA. Wykazano zwiększony poziom stresu oksydacyjnego w hodowli fibroblastów pobranej od pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (Tsaluhidu i wsp. 2008). Stwierdzono w nich

również zmienione stężenia NNKT i fosfolipidów, zmniejszoną zdolność adhezji i wzrostu, przyspieszone starzenie się i zmniejszoną odpowiedź na czynniki wzrostu. Innym układem powiązanim z metabolizmem NNKT, którego nieprawidłowe funkcjonowanie może wiązać się z niektórymi objawami schizofrenii (deficyty poznawcze i zaburzenia zachowania), jest układ endokannabinoidów. Anandamid i 2-arachidonylglicerol działają przez receptory kanabinoidowe CB1, znajdujące się w układzie limbicznym i korze mózgowej, mające powiązanie z układem dopaminergicznym (Emrich i wsp. 1997).

O roli NNKT w patogenezie schizofrenii świadczą również badania wiążące przebieg choroby w poszczególnych rejonach geograficznych świata z zawartością NNKT w diecie mieszkańców tych regionów (Christensen i Christensen 1988). Autorzy wykazali, że dieta bogata w NNKT sprzyja lepszemu rokowaniu. Podobnie suplementacja NNKT w diecie osób chorych może łagodzić przebieg choroby przynajmniej u młodszych chorych (Peet 2003; Horrobin 1992). Stwierdzono, że ważne jest, aby wraz z suplementacją NNKT podawać przeciwutleniacze (witaminy C i E), gdyż nadmierna podaż jedynie NNKT prowadzi do zwiększenia stężenia toksycznych nadtlenków (Rafałowska i wsp. 1989). Obniżone stężenia AA i DHA częściej spotyka się u chorych z nasilonymi objawami negatywnymi. Może to tłumaczyć większe nasilenie tych objawów w grupie chorych z patologiczną reakcją na niacynę. Wskazuje się również na rolę niedoborów NNKT w genezie późnych dyskinez, gdzie niskie stężenia AA są czynnikiem ryzyka ich pojawienia się (Vaddadi i wsp. 1989). Ostatnio stwierdza się również niekorzystny wpływ typowych leków przeciwpsychotycznych na peroksydację lipidów, w odróżnieniu od leków atypowych (Dietrich-Muszalska i wsp. 2011).

BADANIA WŁASNE MIEJSCOWEJ REAKCJI SKÓRNEJ NA PODANIE KWASU NIKOTYNOWEGO U CHORYCH NA SCHIZOFRENIĘ

Badane osoby

Grupę badaną stanowiło 29 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii: 12 mężczyzn, 17 kobiet. Rozpiętość wieku w grupie badanych wyniosła 20–53 lata (średnia 30 ± 9 lat). Wśród nich 18 osób stanowili pacjenci z pierwszym epizodem choroby (11 nieleczonych farmakologicznie, 5 przyjmujących neuroleptyki przez kilka tygodni), a 11 osób pacjenci chorujący przewlekle (od 5 do 27 lat), nieprzyjmujący neuroleptyków przez ponad 2 tygodnie.

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych osób, 15 mężczyzn i 15 kobiet, w wieku od 23 do 48 lat (średnia 31 ± 6 lat).

Z badania wykluczono osoby cierpiące na ostre choroby somatyczne i osoby przyjmujące w ciągu dwóch tygodni przed testem niesterydowe leki przeciwzapalne.

Zgoda na badanie została wydana przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badani, po uzyskaniu pełnej informacji, wyrażali pisemną zgodę na udział w nim.

Metodyka badania

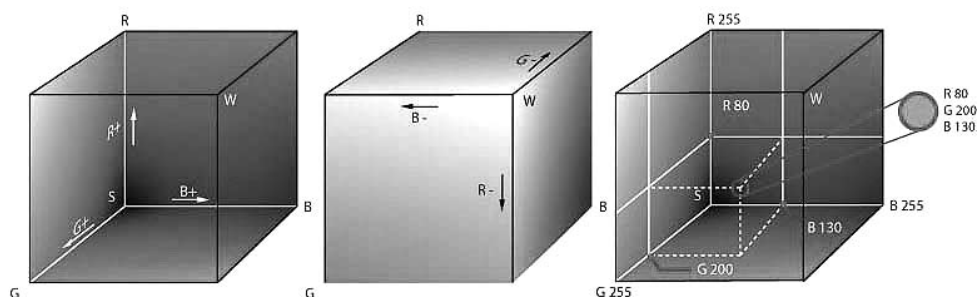
Bibuła o rozmiarach 20×20 mm, nasączona roztworem estru metylowego kwasu nikotynowego o stężeniu 0,001 M została na 90 sek. przyłożona do przyśrodkowej strony przedramienia osoby badanej. Miejsce przyklejenia bibuły wybierano tak, aby było możliwie jednorodne pod względem pigmentacji, aby nie leżało nad widocznymi powierzchownymi żyłami przedramienia. Po 10 minutach od usunięcia bibuły wykonywane było zdjęcie obejmujące obszar skóry, do którego przylegała bibuła, oraz fragment z nią sąsiadujący. Zdjęcia wykonywane były w zaciemnionym pomieszczeniu przy użyciu sztucznego źródła światła (lampy żarowej). Starano się utrzy-

mać niezmienną pozycję powierzchni przedramienia w stosunku do kierunku padania światła przy wszystkich zdjęciach. Zdjęcie wykonywano aparatem cyfrowym w formacie TIFF i analizowano przy pomocy programu komputerowego (Adobe Photoshop Elements 5.0).

W fotografii cyfrowej barwa kodowana jest jako kombinacja trzech kolorów: czerwonego (R), zielonego (G) i niebieskiego (B), którym zależnie od ich intensywności przypisywana jest wartość od 0 (R = 0, G = 0, B = 0 dla czerni) do 255 (R = 225, G = 225, B = 225 dla bieli). Różnicę między dwiema barwami możemy sobie wyobrazić jako odległość między odpowiadającymi im punktami leżącymi w przestrzeni wyznaczonej przez sześcian o boku 255 (trzy osie, R, G i B, wyznaczają boki sześcianu, a intensywność od 0 do 255 dla każdej składowej – położenie koloru względem osi, czyli jej współrzędne w przestrzeni).

Ocenie poddawane są dwa obszary zdjęcia: obejmujący skórę poddaną działaniu roztworu oraz fragment położony w bezpośrednim sąsiedztwie. Program komputerowy podaje średnią wartość składowych R, G i B pikseli składających się na zaznaczony fragment zdjęcia. Odległość między punktami w przestrzeni RGB została przyjęta jako miara intensywności reakcji na niacynę – im jest większa, tym reakcja oceniana jako słabsza.

Rycina 1. Model przestrzeni barwnej RGB



Wyniki

Wyniki uzyskane w badaniu prezentują tabela 2 i rycina 2.

Grupa chorych na schizofrenię reagowała na ekspozycję na kwas nikotynowy słabiej niż osoby zdrowe i uzyskała w badaniu wyniki istotnie różne od grupy kontrolnej. Bez względu na przyjęte kryterium podziału grupy chorych pacjenci cierpiący na schizofrenię uzyskali wyniki istotnie różne od osób z grupy kontrolnej. Wyniki uzyskane przez

grupę chorych z I epizodem choroby nie różniły się istotnie od wyników wszystkich chorych. Również chorzy nieleczeni neuroleptykami nie uzyskali wyników znacząco różnych od całej grupy chorych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między mężczyznami a kobietami w wyodrębnionych podgrupach.

Wyniki badania zostały wstępnie zaprezentowane w formie posteru na konferencji Brain Lipids Conference w Oslo, we wrześniu 2008 roku.

Tabela 2. Wyniki testu niacynowego u chorych na schizofrenię i osoby zdrowe w grupie mężczyzn i kobiet. Wartości podane w jednostkach reprezentujących odległość w przestrzeni barwnej między kolorem obszaru skóry poddanego i niepoddanego działaniu roztworu kwasu nikotynowego

Grupa	n	Wartości podano jako średnie (SD)	
		mężczyźni	kobiety
wszyscy chorzy na schizofrenię	29	11,2 (7,0)*	
grupa kontrolna	30	20,5 (8,6)	
wszyscy chorzy	29	10,4 (5,8)** (n = 12)	11,7 (7,9)** (n = 17)
chorzy z I epizodem	18	10,3 (6,8)** (n = 8)	9,8 (6,9)** (n = 10)
chorzy bez leków	24	11,5 (5,7)** (n = 10)	11,4 (7,2)** (n = 14)
grupa kontrolna	30	20,4 (9,5) (n = 15)	20,6 (7,7) (n = 15)

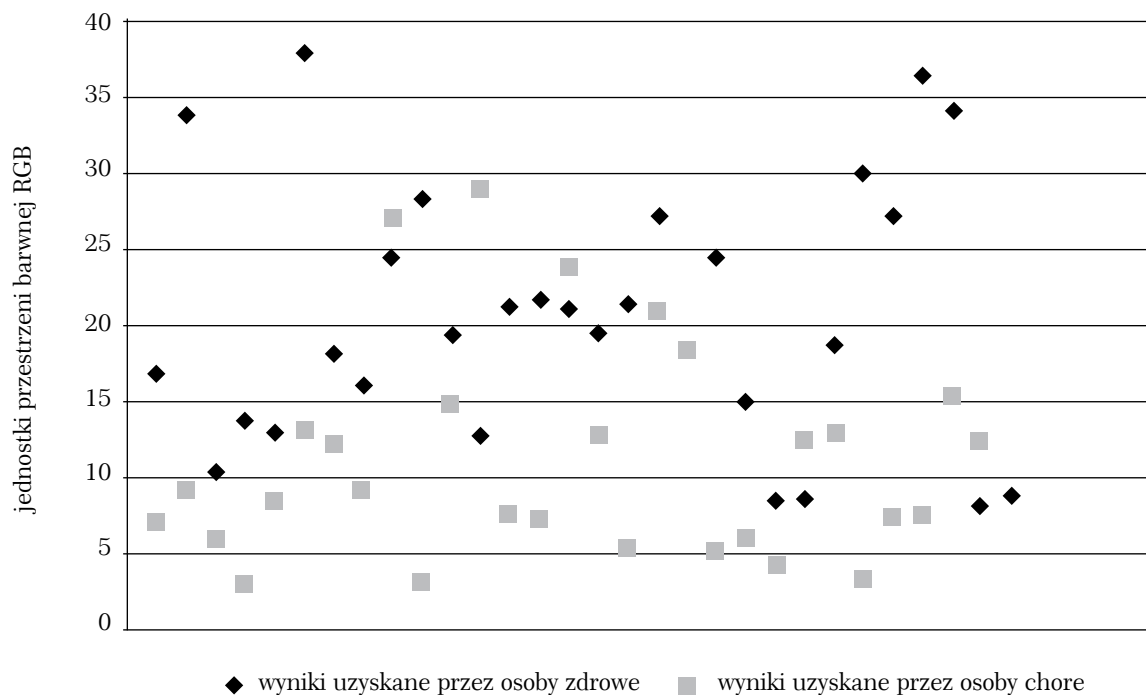
* Różnica w porównaniu z grupą kontrolną istotna statystycznie $p \leq 0,02$.

** Różnica w porównaniu z grupą kontrolną istotna statystycznie $p \leq 0,01$.

Przy obliczeniach stosowano test T Studenta.

Grupę: „wszyscy chorzy” tworzą osoby z grup: „chorzy z I epizodem” oraz „chorzy bez leków”; grupy te częściowo się pokrywają.

Rycina 2. Wykres punktowy przedstawiający wyniki uzyskane przez poszczególne osoby



Omówienie

Rezultaty naszego wstępnego badania wskazujące na osłabienie reakcji skórnej na niacynę wśród chorych na schizofrenię są zgodne z wynikami uzyskanymi wcześniej przez innych badaczy i mogą potwierdzać zaburzenia metabolizmu lipidów w populacji chorych na schizofrenię.

W prezentowanej metodzie główną trudnością – i źródłem błędów pomiaru – było uzyskanie rów-

nomiernie oświetlonego obszaru skóry pozbawionego przebarwień, np. związanych z opalenizną. Skóra na wewnętrznej powierzchni przedramienia jest obszarem łatwo dostępnym, zwykle słabo owłosionym, z drugiej strony jednak znacznie zakrzywionym i często pokrytym siatką powierzchownych naczyń żylnych. Badanie innych obszarów skóry, potencjalnie bardziej przydatnych dla tego

badania, napotykałoby jednak na inne trudności. Metoda z użyciem aparatu cyfrowego jest jednak tania w porównaniu do innych zobiektywizowanych metod pomiarowych, a dodatkowym jej atutem może być łatwość dokumentacji uzyskanych wyników (np. celem ich porównania z uzyskanymi później). Jednak ostatni element testu – jego ocena – i dążenie do jego maksymalnej obiektywizacji za pomocą wyrafinowanych metod pomiaru wraz z brakiem standardów (dotyczących stężeń, czasu ekspozycji, rodzaju użytej bibuły) tego prostego, taniego i potencjalnie przydatnego badania wydają się najbardziej ograniczać jego zastosowanie w codziennej praktyce.

Podsumowując, istnieją przesłanki, że test niacynowy może być pomocny zarówno w diagnostyce schizofrenii, jak i w ocenie wpływu prowadzonego leczenia (poszczególnych leków, suplementacji NNKT) na zaburzenia metabolizmu lipidów w tej grupie chorych.

Zastosowanie testu może doprowadzić do wyodrębnienia podgrupy chorych na schizofrenię, u których patologia w obszarze metabolizmu lipidów odgrywa istotną rolę. Istnieje też możliwość stosowania testu niacynowego jako markera endofenotypowego w schizofrenii, np. dla objawów deficytowych czy upośledzenia funkcjonalnego (Messamore 2012).

Dotychczas badania z użyciem testu wykonano w nielicznych grupach chorych z rozpoznaniem innych niż schizofrenia: autyzm dziecięcy (Puri i wsp. 2002), fobia społeczna (Katzman i wsp. 2003) czy dysleksja (Cyhlarowa i wsp. 2007). Pytanie o przydatność testu w chorobach, w których w ostatnich latach stwierdzono zaburzenia metabolizmu lipidów (np. w chorobie Alzheimera), pozostaje otwarte.

PIŚMIENICTWO

1. Bazan NG. Synaptic lipid signaling: significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. *J Lipid Res.* 2003; 44: 2221–33.
2. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 84–91.
3. Benyó Z, Gille A, Bennett CL, Clausen BE, Offermanns S. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal langerhans cells. *Mol Pharmacol.* 2006; 70: 1844–9.
4. Bosveld-van Haandel L, Knegtering R, Kluiters H, van den Bosch RJ. Niacin skin flushing in schizophrenic and depressed patients and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2006; 143: 303–6.
5. Brown S, Birdwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med.* 1999; 29: 697–701.
6. Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, Rubesa G, Vulin M, Tomljanović D. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2008; 20: 372–83.
7. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement.* 2008; 4: 153–68.
8. Chang SS, Liu CM, Lin SH, Hwu HG, Hwang TJ, Liu SK i wsp. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: the effect of genetic loading. *Schizophr Bull.* 2009; 35: 213–21.
9. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1988; 78: 587–91.
10. Condray R, Yao JK. Cognition, dopamine and bioactive lipids in schizophrenia. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011; 3: 298–330.
11. Cyhlarova E, Montgomery P, Ross MA, Richardson AJ. Niacin skin test response in dyslexia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77: 123–8.
12. Demisch L, Heinz K, Gerbaldo H, Kirsten R. Increased concentrations of phosphatidylinositol (PI) and decreased esterification of arachidonic acid into phospholipids in platelets from patients with schizoaffective disorders or atypical psychotic psychoses. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992; 46: 47–52.
13. Dietrich-Muszalska A, Kontek B, Rabe-Jabłońska J. Quetiapine, olanzapine and haloperidol affect human plasma lipid peroxidation in vitro. *Neuropsychobiol.* 2011; 63: 197–201.
14. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997; 56: 803–7.
15. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000; 47: 8–21.
16. Gattaz WF, Hübner CV, Nevalainen TJ, Thuren T, Kinnunen PK. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biol Psychiatry.* 1990; 28: 495–501.
17. 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: 9–15.
18. Hibbeln JR, Makino KK, Martin CE, Dickerson F, Boronow J, Fenton WS. Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry.* 2003; 53: 431–41.
19. Hoffer A, Osmond H, Smythies J. Schizophrenia; a new approach. *J Ment Sci.* 1954; 100: 29–45.
20. Horrobin DF. Schizophrenia: a biochemical disorder? *Biomedicine.* 1980; 32: 54–55.
21. Horrobin DF, Manku MS, Morse-Fisher N, Vaddadi KS, Courtney P, Glen AI i wsp. Essential fatty acids in plasma phospholipids in schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1989; 25: 562–8.
22. Horrobin DF. The relationship between schizophrenia and essential fatty acid and eicosanoid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992; 46: 71–77.
23. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51: 665–6.
24. Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 1997; 41: 507–13.
25. Katzman M, Cornacchi S, Coonerty-Femiano A, Hughes B, Vermani M, Struzik L i wsp. Methyl nicotinate-induced vasodilation in generalized social phobia. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1846–51.

26. Lien YJ, Huang SS, Liu CM, Hwu HG, Faraone SV, Tsuang MT i wsp. A genome-wide quantitative linkage scan of niacin skin flush response in families with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011, Jun 7 [Epub ahead of print].
27. Lin A, Hudson CJ. The niacin challenge test in schizophrenia: past, present and future. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996; 55: 17–19.
28. Lin SH, Liu CM, Chang SS, Hwu HG, Liu SK, Hwang TJ i wsp. Familial aggregation in skin flush response to niacin patch among schizophrenic patients and their nonpsychotic relatives. *Schizophr Bull.* 2007; 33: 174–82.
29. Liu CM, Chang SS, Liao SC, Hwang TJ, Shieh MH, Liu SK i wsp. Absent response to niacin skin patch is specific to schizophrenia and independent of smoking. *Psychiatry Res.* 2007; 152: 181–187.
30. Liu Y, Zhang H, Ju G, Zhang X, Xu Q, Liu S i wsp. A study of the PEMT gene in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2007; 424: 203–6.
31. Maekawa M, Takashima N, Matsumata M, Ikegami S, Kontani M, Hara Y i wsp. Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS One.* 2009; 4: e5085.
32. Mahadik SP, Yao JK. W: Fosfolipidy w schizofrenii. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia, The American Psychiatric Publishing, 2006; 117–35.
33. Messamore E. Relationship between the niacin skin flush response and essential fatty acids in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 69: 413–19.
34. Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophr Res.* 2003; 62: 251–8.
35. Messamore E, Hoffman WF, Yao JK. Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 122: 248–56.
36. Messamore E. Niacin subsensitivity is associated with functional impairment schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; Mar 22 [Epub ahead of print].
37. Michalak G. Zaburzenia metabolizmu lipidów w schizofrenii – aktualny stan wiedzy *Psychiatr Pol.* 2003; 37: 965–76.
38. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rubesa G, Tomljanović D, Gudelj L. Niacin skin flush test: a research tool for studying schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2010; 22: 14–27.
39. Nilsson BM, Hultman CM, Ekselius L. Test-retest stability of the oral niacin test and electrodermal activity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009; 81: 367–72.
40. Nilsson BM, Hultman CM, Wiesel FA. Niacin skin-flush response and electrodermal activity in patients with schizophrenia and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 74: 339–46.
41. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 69: 477–85.
42. Puri BK, Easton T, Das I, Kidane L, Richardson AJ. The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. *Int J Clin Pract.* 2001; 55: 368–70.
43. Puri BK, Hirsch SR, Easton T, Richardson AJ. A volumetric biochemical niacin flush-based index that noninvasively detects fatty acid deficiency in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26: 49–52.
44. Puri BK, Richardson AJ, Counsell SJ, Ward PE, Bustos MG, Hamilton G i wsp. Negative correlation between cerebral inorganic phosphate and the volumetric niacin response in male patients with schizophrenia who have seriously and dangerously violently offended: a (31)P magnetic resonance spectroscopy study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77: 97–99.
45. Puri BK, Singh I. Normal phospholipid-related signal transduction in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26: 1405–7.
46. Rafalowska U, Liu GJ, Floyd RA. Peroxidation induced changes in synaptosomal transport of dopamine and gamma-aminobutyric acid. *Free Radic Biol Med.* 1989; 6: 485–92.
47. Rybakowski J, Weterle R. Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol Psychiatry.* 1991; 29: 834–6.
48. Shah AH, Vankar GK, Peet M, Ramchand CN. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin. *Schizophr Res.* 2000; 43163–4.
49. Smesny S, Berger G, Rosburg T, Riemann S, Riehemann S, McGorry P 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: 237–47.
50. Smesny S, Klemm S, Stockebrand M, Grunwald S, Gerhard UJ, Rosburg T i wsp. Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 77: 79–85.
51. Smesny S, Rosburg T, Baur K, Rudolph N, Sauer H. Cannabinoids influence lipid-arachidonic acid pathways in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 2067–73.
52. Smesny S, Rosburg T, Klemm S, Riemann S, Baur K, Rudolph N i wsp. The influence of age and gender on niacin skin test results - implications for the use as a biochemical marker in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2004; 38: 537–43.
53. Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr Res.* 2003; 61: 1–6.
54. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry.* 2008; 8 Suppl 1: S5.
55. Vaddadi KS, Courtney P, Gilleard CJ, Manku MS, Horrobin DF. A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 1989; 27: 313–23.
56. Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res.* 1998; 29: 269–74.
57. <http://pl.wikipedia.org/wiki/RGB>
58. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001; 15: 287–310.
59. Yao JK, Reddy RD. Membrane pathology in schizophrenia: implication for arachidonic acid signaling. *ScientificWorldJournal.* 2002; 2: 1922–36.

Adres do korespondencji:
 Marcin Górniak
 Specjalistyczna Praktyka Lekarska
 ul. Lwa 7, 61-244 Poznań
 e-mail: marcin_gorniak@o2.pl
