

**Praca pogładowa**

Review

TOMASZ PAWEŁCZYK<sup>1</sup>, AGNIESZKA PAWEŁCZYK<sup>2</sup>, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA<sup>1</sup>**Zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w schizofrenii: możliwe implikacje etiopatogenetyczne***Metabolism disturbances of polyunsaturated fatty acids in schizophrenia: possible etiopathogenetic implications*<sup>1</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi<sup>2</sup> Poradnia Zdrowia Psychicznego SPZOZ PLMA w Łodzi**STRESZCZENIE**

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT), a w szczególności kwasy: arachidonowy, eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy stanowią niezbędny i istotny element budulcowy błon neuronalnych. Ich duża, bo sięgająca około 15-30% suchej masy mózgu, zawartość w oun, w znacznej mierze warunkuje specyficzne właściwości strukturalne i fizykochemiczne podwójnych błon fosfolipidowych, które okrywają liczne organelle komórkowe i uczestniczą w wymianie informacji. Zmiany zawartości WKT w fosfolipidach błonowych prowadzą do modyfikacji wielu kluczowych dla biologii komórki procesów, jak płynność błon komórkowych, struktura trzeciorzędowa białek błonowych receptorowych i transportowych, interakcje receptorów z ligandami, prowadząc do zaburzeń neurotransmisji. Rozwijający się mózg zużywa znaczne ilości WKT, które z kolei są niezbędne dla dojrzewania neuronów, ich migracji, procesów synaptogenezy, plastyczności i neuronogenezy. WKT są również źródłem eikozanoidów – silnie działających substancji posiadających wiele funkcji biologicznych, w tym sygnałowych. Metabolizm fosfolipidów błonowych jest także związany z transdukcją do wnętrza komórki sygnałów odbieranych przez wiele grup receptorów metabotropowych. U osób chorych na schizofrenię obserwowano występowanie zaburzeń metabolizmu WKT, które były najbardziej nasilone na wczesnych etapach rozwoju tej choroby. Obserwacje te wraz z kluczową rolą WKT w procesach rozwoju i dojrzewania oun przyczyniły się do powstania tzw. hipotezy błonowej schizofrenii, stanowiącej próbę wyjaśnienia biochemicznego podłoża zmian neuroobrazowych i cytoarchitektoniki neuronalnej obserwowanych w tej przewlekłej i upośledzającej funkcjonowanie chorobie. W artykule omówiono rolę WKT w oun, ich metabolizm oraz jego zaburzenia występujące w przebiegu schizofrenii. Przedstawiono również główne założenia hipotezy błonowej schizofrenii sformułowanej przez Davida Horrobina.

**SUMMARY**

Polyunsaturated fatty acids (PUFA), particularly arachidonic, eicosapentaenoic, dokosahexaenoic acids are the key structural elements of neuronal membranes. They constitute about 15-30% of the dry brain weight and that fact is largely responsible for the unique physical and chemical features of the neuronal phospholipid bilayers which cover many intracellular organelle and take part in information exchange processes. PUFA's concentration changes in brain phospholipids influence many key cellular processes: membrane fluidity, tertiary structure of receptor and transport proteins, receptor-ligand interactions and induce neurotransmission disturbances. Developing brain utilises vast quantities of PUFA's, which are essential for neuronal development, migration, synaptogenesis, synaptic plasticity and neurogenesis. PUFA's are also substrates for eicosanoids production, which are very short-living and extremely reactive substances playing many biological as well as signalling functions. Phospholipids processing by phospholipases is also connected with second messenger signalling activity and transduction of information received by many groups of metabotropic receptors. PUFA's concentration and metabolism disturbances have been observed repeatedly in schizophrenic patients. These changes were most frequent and intense on early stages of the disease. The above mentioned disturbances along with the key role of PUFA's in neurodevelopment and brain maturation

tion contributed to the formulation of membrane phospholipids composition (MPC) hypothesis of schizophrenia, which may constitute a biochemical foundation for neuroimaging and neuronal cytoarchitecture disturbances observed in that chronic and devastating disease. The paper discusses the role of PUFA in brain, their metabolism and lipid abnormalities observed in schizophrenia. The main assumptions of David Horrobin's MPC hypothesis of schizophrenia are also presented.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zaburzenia metabolizmu, etiopatogeneza

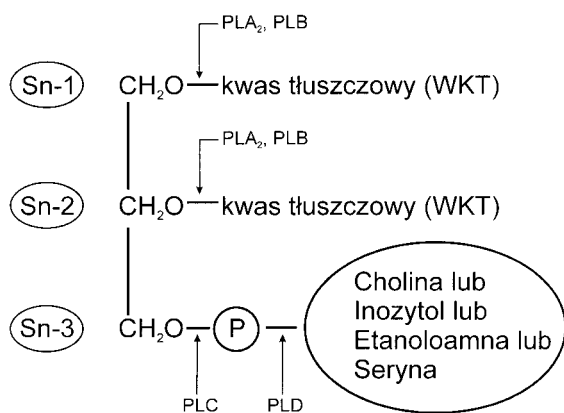
**Key words:** schizophrenia, polyunsaturated fatty acids, metabolism disturbances, etiopathogenesis

## WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE SKŁADNIKIEM FOSFOLIPIDÓW BŁONOWYCH

Błony komórkowe są w większości zbudowane z fosfolipidów. Wszystkie procesy istotne dla rozwoju i dojrzewania neuronów, jak wzrost aksonów, dendrytów, tworzenie nowych połączeń synaptycznych oraz przycinanie (ang. *pruning*) zbędnych połączeń, są związane z syntezą i degradacją fosfolipidów błonowych. Fosfolipidy składają się z cząsteczki glicerolu z przyłączoną do trzeciego atomu węgla (Sn-3) cząsteczką fosforanu, poprzez który glicerol jest połączony z jedną z wielu możliwych hydrofilowych grup (zwykle jest to cholina, etanoloamina, inozytol lub seryna). Różne rodzaje fosfolipidów błonowych powstają poprzez przyłączenie odmiennych związków do węgla Sn-1 i Sn-2 cząsteczki glicerolu. Związkami przyłączanymi w tych pozycjach są kwasy tłuszczowe (tzw. grupy acylowe), należące do dużej rodziny długołańcuchowych związków o zmiennej długości i strukturze łańcucha, charakteryzujących się jednak hydrofobowością. Skład fosfolipidów błonowych, a więc także zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w cząsteczce fosfolipidu, determinuje właściwości fizykochemiczne tych związków i jest głównym wyznacznikiem ich temperatury topnienia,

a więc także płynności. Budowę fosfolipidów błonowych przedstawiono na rycinie 1.

Farooqui i wsp. (2000) w monografii poświęconej metabolizmowi tłuszczowców mózgowych podkreślają, że fosfolipidy budujące błony neuronów człowieka są szczególnie bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT), zawierające od trzech do sześciu podwójnych wiązań między atomami węgla. Należą one do grupy zewnątrzpo pochodnych kwasów tłuszczowych (ang. *Essential Fatty Acids, EFA*), tj. takich, które nie mogą być syntetyzowane *de novo* w organizmie ssaków. Tkanki zwierzęce (ssaków) w odróżnieniu od roślinnych mają ograniczoną zdolność wprowadzania podwójnego wiązania (desaturacji) w pozycje dalsze niż  $\Delta^9$  (czyli dalej niż przy 9 węglu licząc od końca karboksylowego  $-\text{COOH}$  kwasu tłuszczowego), zdolne są natomiast do przeprowadzenia desaturacji w pozycjach  $\Delta^4$ ,  $\Delta^5$ ,  $\Delta^6$  i  $\Delta^9$ . Do kwasów tłuszczowych niezbędnych w diecie (EFA) człowieka należą kwas linolowy ( $\omega$ -6, 18:2,  $\Delta^{9,12}$ ) i kwas  $\alpha$ -linolenowy ( $\omega$ -3, 18:3,  $\Delta^{9,12,15}$ ). Kwas linolowy (LA) i  $\alpha$ -linolenowy (ALA) dają początek dwóm rodzinom kwasów tłuszczowych ( $\omega$ -6 i  $\omega$ -3), które współzawodniczą o te same szlaki metaboliczne (desaturazy, elongazy) i nie mogą ulec przemianie jedne w drugie. W nazewnictwie kwasów tłuszczowych obowiązują dwie zasady. Zgodnie z pierwszą (konwencjonalną), numeruje się atomy węgla począwszy od końca karboksylowego ( $-\text{COOH}$ ) i wtedy przed numerem umieszczonym w górnym indeksie wpisuje się wielką literę grecką  $\Delta$ . Druga zasada nakazuje numerowanie węgli w łańcuchu kwasów tłuszczowych od końca metylowego ( $-\text{CH}_3$ ), co sygnalizuje się poprzedzeniem numeru grecką literą  $\omega$ . I tak, zgodnie z obowiązującym nazewnictwem, kwas  $\alpha$ -linolenowy oznacza się ( $\omega$ -3, 18:3,  $\Delta^{9,12,15}$ ), dając w ten sposób do zrozumienia, że składa się on z 18 atomów węgla i posiada trzy wiązania podwójne (18:3) umiejscowione przy węglu 9, 12 i 15 licząc od końca karboksylowego ( $\Delta^{9,12,15}$ ), a pierwsze wiązanie podwójne w jego cząsteczce występuje przy trzecim węglu, licząc od końca metylowego ( $\omega$ -3). Kwas arachidonowy ( $\omega$ -6, 20:4,  $\Delta^{5,6,11,14}$ ) nie jest w organizmie człowieka kwasem egzogennym, po-

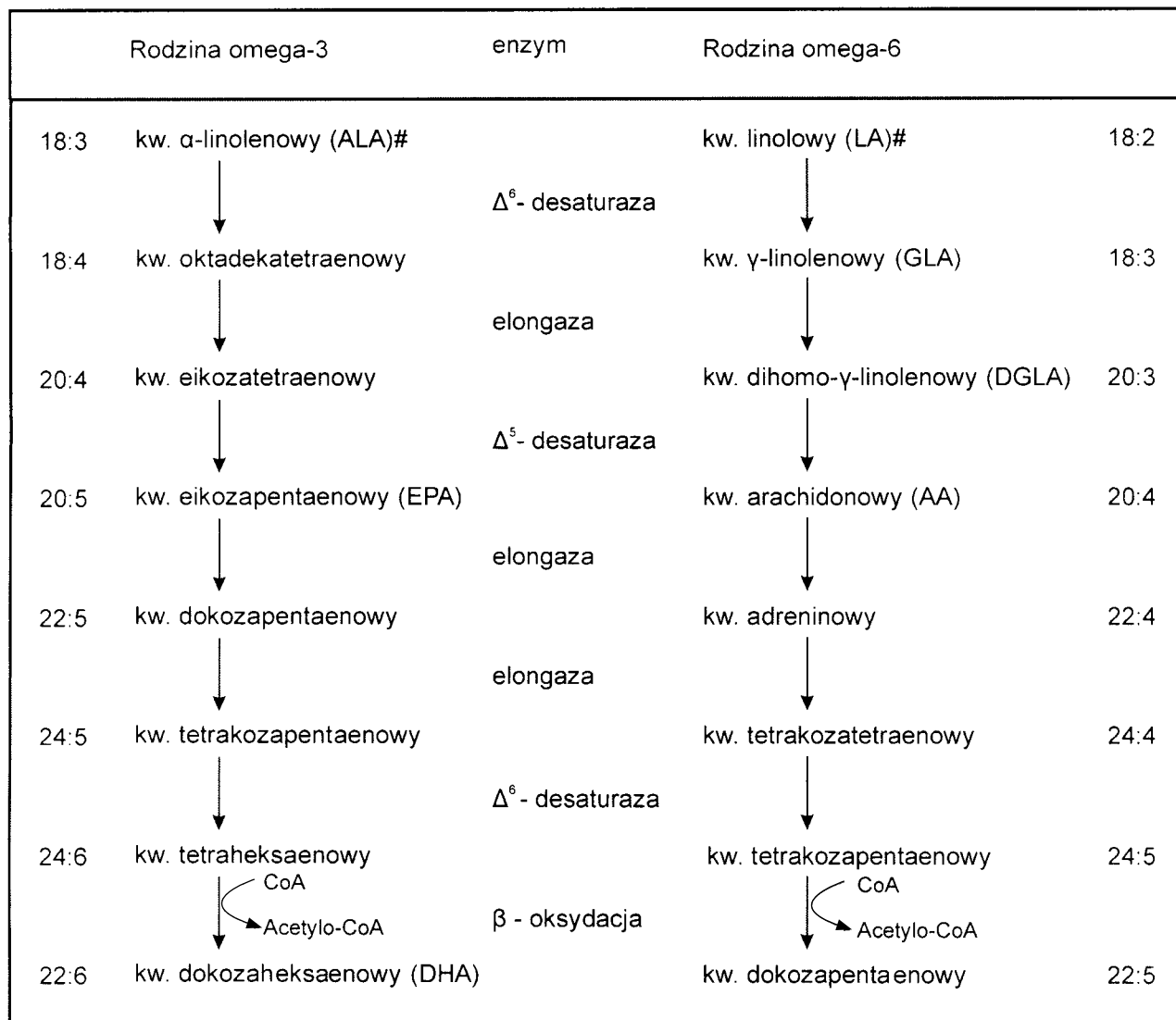


Rycina 1. Budowa fosfolipidów błonowych. **PLA<sub>2</sub>**, **PLB**, **PLC**, **PLD** – fosfolipazy A2, B, C, D; **WKT** – wielonienasycony kwas tłuszczowy; **P** – cząsteczka fosforanu; **Sn-1-3** – numeracja atomów węgla w cząsteczce glicerolu

nieważ może być wytwarzany z kwasu linolowego w następstwie działania  $\Delta^6$ - i  $\Delta^5$ -desaturaz oraz elongazy mikrosomalnej, przyłączającej dwuwęglową cząsteczkę malonylo-CoA. W następstwie działania tych enzymów, łańcuch kwasu linolowego wzbogaca się o dwa węgle i dwa wiązania podwójne i ostatecznie zostaje przekształcony w kwas arachidonowy. Aktywność układów desaturacji i elongacji łańcucha kwasów tłuszczowych jest precyzyjnie kontrolowana przez mechanizmy genetyczne regulujące ekspresję genów, jednak podlega ona także wpływom środowiskowym, jest znacznie obniżona w stanie głodzenia, zmniejsza się pod wpływem glukagonu oraz przy niedoborze insuliny. Występujące naturalnie wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają konfigurację *cis*, a wszystkie wiązania podwójne, wprowadzone do już istniejących jednonienasyconych kwasów

tłuszczowych, są u człowieka zawsze oddzielone od siebie grupą metylenową (-CH<sub>2</sub>-). Związki należące do kwasów tłuszczowych rodziny  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 oraz ich szlaki metaboliczne przedstawiono na rycinie 2.

Neuronalne błony komórkowe zawierają szczególnie dużą zawartość EFA, wśród których kwasami o największym znaczeniu są kwas arachidonowy (AA), dokozaheksaenowy (DHA) i eikozapentaenowy (EPA). AA i DHA stanowią po 8% suchej masy mózgu, przy czym ich zawartość jest szczególnie duża w obrębie substancji szarej mózgu. Obecność dużych ilości tych WKT w fosfolipidach błon neuronalnych warunkuje ich wyjątkowe właściwości. Badania wskazują, że zawartość EFA w diecie, w tym szczególnie AA i DHA jest istotnym czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego (Willats i wsp. 1998).



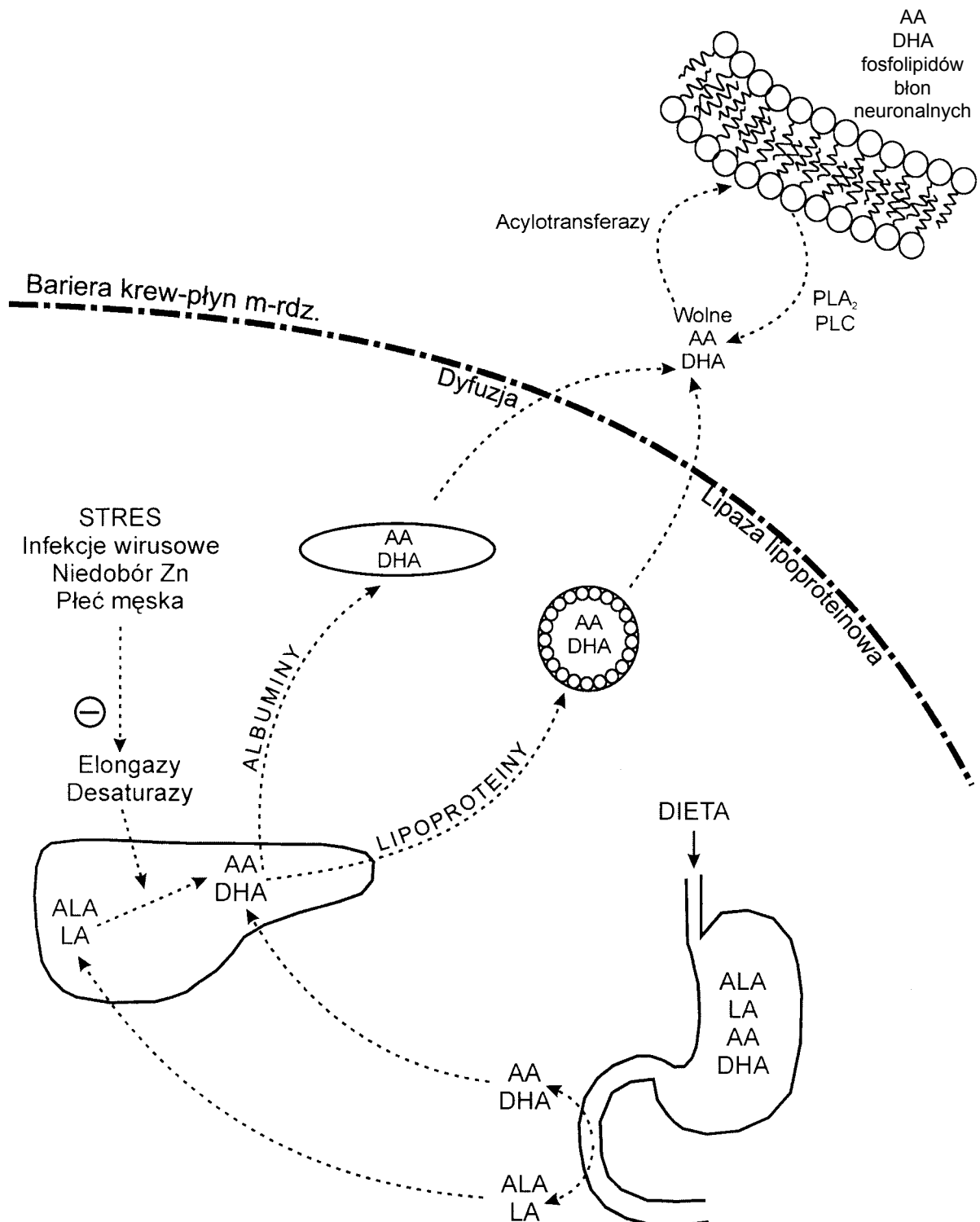
Rycina 2. Rodzina wielonienasyconych kwasów tłuszczowych  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6: przemiany metaboliczne prowadzące do przekształcania egzogennych WKT (ALA, LA) w związki pochodne wraz z enzymami kontrolującymi poszczególne etapy procesu. # – egzogenny wielonienasycony kwas tłuszczowy; CoA – koenzym A

## TRANSPORT WKT DO MÓZGU

WKT będące składnikiem neuronalnych błon komórkowych są dostarczane do oun różnymi drogami, które przedstawiono na rycinie 3.

Egzogenne WKT dostarczane z dietą są wchłaniane w jelicie cienkim, skąd są transportowane do wątroby, gdzie odbywa się przekształcenie ok. 5%

spożywanego ALA w AA i LA w DHA. Proces ten jest precyzyjnie kontrolowany enzymatycznie. Może on przebiegać mniej efektywnie m.in. pod wpływem hormonów stresu, przy niedoborze Zn, w trakcie infekcji wirusowych, u płci męskiej oraz u noworodków, niemowląt i osób starszych (Huang i Horrobin 1987). We krwi WKT są transportowane w połączeniach z albuminami osocza lub w obrębie lipoprotein, skąd



Rycina 3. Transport egzogennych WKT do oun i przemiany metaboliczne, którym mogą podlegać w wątrobie

na zasadzie dyfuzji lub pod wpływem lipazy lipoproteinowej (LPL) mogą być uwalniane i przenikać przez barierę krew-mózg. Możliwy jest też udział transportu aktywnego. Acylotransferazy wbudowują WKT do fosfolipidów błonowych a fosfolipazy uwalniają je. LPL jest jednym z enzymów kontrolujących dostępność WKT dla neuronów. Poziomy LPL są szczególnie wysokie w obrębie hipokampa oraz w korze przedczołowej (Nunez i wsp. 1995). Poziomy LPL są najwyższe w okresie płodowym, co sugeruje istotną rolę WKT dla rozwijającego się mózgu. Ponadto, LPL pozostaje pod kontrolą hormonów płciowych a w okresie pokwitania następuje wyraźne zahamowanie jego aktywności (Bucher i wsp. 1997).

### ROLA EFA W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM (OUN)

Tłuszczowce stanowią około 50% suchej masy oun (Sastry 1985). WKT pełnią w oun szereg różnych funkcji, które można zaszerzować następująco: (a) są składnikiem budulcowym błon biologicznych, a ich zawartość determinuje strukturę i płynność błon komórkowych, co w konsekwencji wpływa na czynność kanałów jonowych, białek receptorowych i transporterów błonowych; (b) są prekursorem dla eikozanoidów – substancji o krótkim czasie półtrwania i dużej aktywności biologicznej; (c) pełnią rolę tzw. drugich przekaźników biorących udział w przenoszeniu sygnałów z powierzchni do wnętrza komórki (Das 2002).

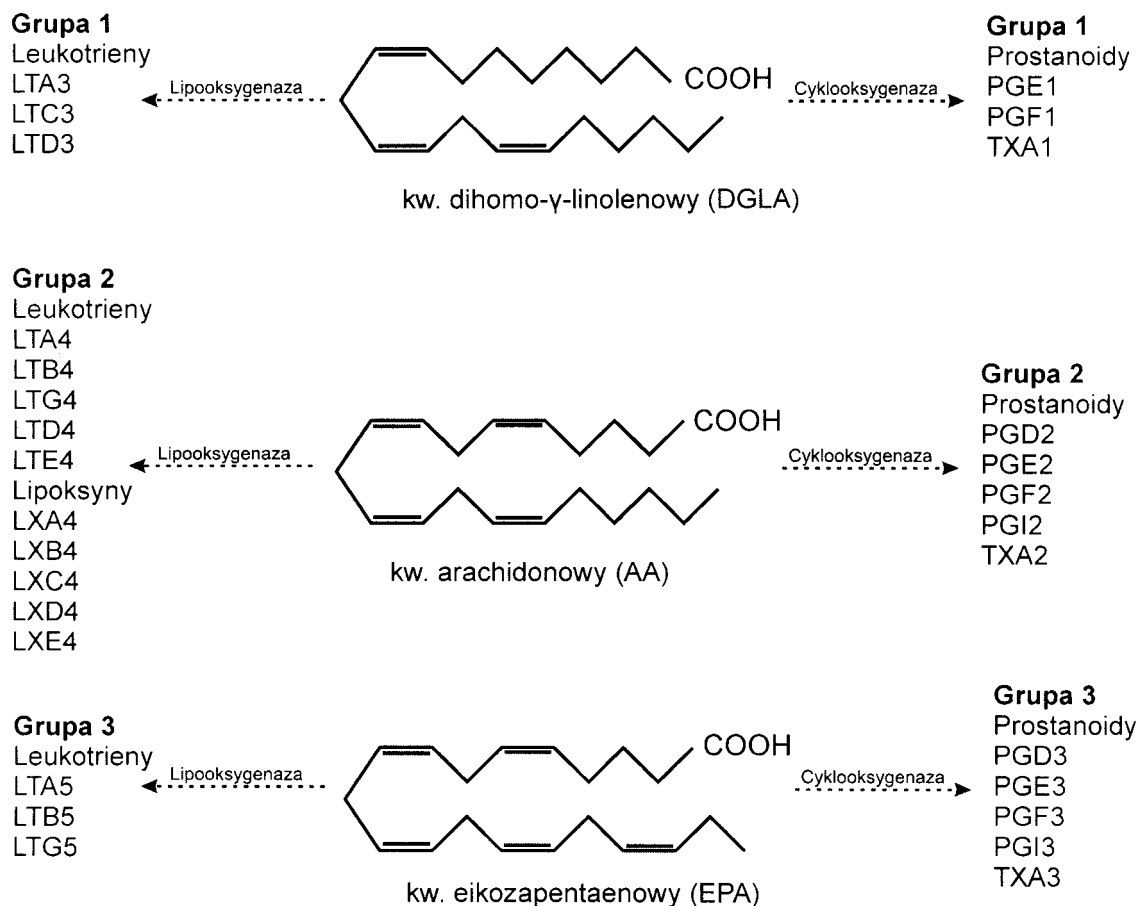
EFA i związki pochodne są włączane do cząsteczek fosfolipidów błonowych głównie w pozycji Sn-2, a przy niedoborze EFA są one podmieniane poprzez bardziej nasycone kwasy tłuszczowe. U człowieka szlaki metaboliczne przemian LA i ALA do AA, DHA i EPA są wolne i podatne na wpływy środowiskowe, jak stres, hiperglikemia, duża zawartość tłuszczów nasyconych w diecie (Das 2002). Niedobór EFA w diecie (kwasu  $\alpha$ -linolenowego i linolowego), lub ogólniej dostępności kwasów tłuszczowych rodziny  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6, doprowadza do spichrzania kwasów z rodziny  $\omega$ -9 – głównie eikozatrienowego ( $\omega$ -9, 20:3,  $\Delta^{5,8,11}$ ) i włączania ich do cząsteczek fosfolipidów błonowych, co skutkuje zmianą właściwości fizykochemicznych tych ostatnich. Stosunek zawartości WKT do kwasów nasyconych w cząsteczce fosfolipidów błonowych determinuje strukturę i płynność błon komórkowych (Farooqui i wsp. 2000) i może wpływać na czynność kanałów jonowych i aktywność enzymów błonowych, łącznie z  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazą, cyklazą adenylanową i guanylową (Bourre i wsp. 1991). Aktywność białek receptorowych i transporterów błonowych jest modulowana

zawartością EFA w błonach (Spector i Yorek 1985), co może skutkować zmianami neurotransmisji, co potwierdzono w przypadku AA i jego metabolitów, w zakresie przekaźnictwa dopaminergicznego (wpływ na uwalnianie dopaminy i aktywność receptorów dopaminergicznych), serotonergicznego i glutaminergicznego (Skosnik i Yao 2003). Płynność błon komórkowych może wpływać na sposób zagnieżdżenia w nich białek receptorowych czyniąc je mniej lub bardziej dostępnymi dla oddziaływań z ligandem lub prowadząc do zmiany gęstości rozmieszczenia receptorów w błonach (Farkas i wsp. 2002). Zaburzenia neurotransmisji w przebiegu schizofrenii były wielokrotnie relacjonowane przez badaczy.

Kwasy tłuszczowe rodziny  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 po uwolnieniu z błon komórkowych za przyczyną fosfolipazy  $A_2$  ( $\text{PLA}_2$ ) są poddawane dalszej obróbce enzymatycznej za pomocą cyklooksygenaz i lipooksygenazy. Produktem działania tych enzymów są silnie aktywne biologicznie substancje – eikozanoidy, znane jako prostaglandyny (PG), tromboksany (TX) – będące produktami działania cyklooksygenazy oraz leukotrieny (LT) i lipoksyny (LX) – produkty działania lipooksygenazy. Następstwem przemian kwasu  $\gamma$ -linolenowego są prostanoidy (PG, TX) serii 1 oraz leukotrieny serii 3. Produktami przemian AA są prostanoidy serii 2 oraz leukotrieny i lipoksyny serii 4, zaś produktami metabolizmu EPA są prostanoidy serii 3 i leukotrieny serii 5 (Mayes 2001). Przegląd eikozanoidów powstających z poszczególnych WKT przedstawia rycina 4.

Obecnie badacze gromadzą coraz więcej danych wskazujących na istotną rolę AA, DHA, EPA oraz ich pochodnych (eikozanoidów) w procesach migracji neuronów, redukcji połączeń i plastyczności synaptycznej (Bazan 2005; Parikh i wsp. 2003; Rapoport i wsp. 2007; Wu i wsp. 2004), które zgodnie z teorią neurorozwojową przebiegają w sposób upośledzony w schizofrenii (Lawrie 2004).

Kwasy tłuszczowe pełnią również rolę tzw. drugich przekaźników. Połączenie ligandu z receptorami metabotropowymi związanymi z białkiem  $G_q$  powoduje aktywację fosfolipazy C (PLC), która hydrolizuje rozpad wbudowanego w błonę komórkową fosfatydylo-4,5-dwufosforanu ( $\text{PIP}_2$ ) do związków pełniących rolę drugiego przekaźnika 1,2-diacyloglicerolu (DAG) i 1,4,5-trifosforanu inozytolu ( $\text{IP}_3$ ), które gromadzą się po wewnętrznej stronie błony. DAG i  $\text{IP}_3$  uruchamiają następnie kaskady przemian wewnątrzkomórkowych prowadząc do aktywacji kinazy białkowej C (PKC) i mobilizacji wapnia wewnątrzkomórkowego, co prowadzi do szeregu dalszych przemian wewnątrzkomórkowych. Do receptorów wykorzystujących DAG i  $\text{IP}_3$  jako drugie przekaźniki należą m.in. recepto-



Rycina 4. Eikozanoidy – produkty przemian WKT w następstwie działania cyklo- i lipooksygenazy. **PG** – prostaglandyny, **PGI** – prostacyklina, **TX** – tromboksany, **LT** – leukotrieny, **LX** – lipoksyny

ry adrenergiczne ( $\alpha 1A$  i  $\alpha 1B$ ), serotonergiczne (5-HT<sub>1C</sub> i 5-HT<sub>2</sub>), dopaminergiczne (D<sub>1</sub>), glutaminianergiczne (mGlu<sub>1</sub> i mGlu<sub>5</sub>) oraz muskarynowe (M<sub>1</sub> i M<sub>3</sub>), GABA-ergiczne (Fisher i wsp. 1992). W schizofrenii opisywano upośledzenie mechanizmów transdukcji sygnałów związanych z cyklem PIP<sub>2</sub> (Yao i van Kammen 1996). Badania polimorfizmów genetycznych i mutacji w obrębie genu PIP5K2A (kinazy fosfatydyloinozytolu) wskazują na częstsze występowanie nieprawidłowości w obrębie tego genu u pacjentów ze schizofrenią (Jamra i wsp. 2006; Stopkova i wsp. 2005), co może sugerować pewną podatność, mogącą manifestować się klinicznie przy niedoborze WKT. Co więcej, badacze wykazali, że WKT z rodziny  $\omega$ -3 mogą modulować aktywność PLC (McNamara i wsp. 2006).

## WKT I SCHIZOFRENIA – DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Przedstawione dane dotyczące metabolizmu i roli WKT skłoniły badaczy do poszukiwania istnienia ewentualnych związków pomiędzy patogenezą

schizofrenii a metabolizmem WKT. Wykazywano istnienie ochronnego efektu karmienia naturalnego, bogatego w WKT, na rozwój schizofrenii w porównaniu z karmieniem sztucznym (McCreadie 1997), choć nie wszystkie badania potwierdziły tę obserwację. Badania przeprowadzone w populacjach o zwiększonym ryzyku zachorowania (wywiad rodzinny w kierunku schizofrenii, wcześniactwo, komplikacje położnicze, przebycie przez matkę zakażeń wirusowych w okresie ciąży, niedożywienie) wykazały istnienie ochronnego efektu karmienia naturalnego (McCreadie 1997, Peet i wsp. 1999), podczas gdy badania populacyjne nie potwierdziły istnienia tej zależności (Leask i wsp. 2000; Sasaki i wsp. 2000). Powyższa niezgodność może wskazywać, że karmienie naturalne i WKT mogą być czynnikiem ochronnym tylko w populacjach o zwiększonym ryzyku zachorowania na schizofrenię. Retrospektywna analiza danych uzyskanych w ramach międzynarodowego, prowadzonego w 8 krajach, badania IPSS (*International Pilot Study of Schizophrenia*) wykazała występowanie istotnej korelacji pomiędzy spożyciem produktów bogatych w WKT a ciężkością przebiegu schizofrenii: przebieg choroby był lżejszy w krajach, gdzie spożycie

nasyconych (zwierzęcych) tłuszczów było mniejsze, a zawartość w diecie WKT była większa (Christensen i Christensen 1988). Jednak badanie opierało się na analizie danych zawartych w populacyjnych bazach i było obserwacyjnym badaniem korelacyjnym, co zdaniem badaczy mogło skutkować wpływem wielu potencjalnych zmiennych zakłócających i w związku z tym skutkowało zaobserwowaniem korelacji rzekomych. Istnieje też możliwość wyjaśnienia wyników zaobserwowanych w badaniu Christensena i wsp. zjawiskami towarzyszącymi schizofrenii, lecz nie mającymi wpływu na jej przebieg, a będącymi skutkiem choroby, jak np. styl życia chorych charakteryzujący się zwiększonym spożyciem nasyconych tłuszczów zwierzęcych i alkoholu, intensywnym paleniem tytoniu, małą aktywnością ruchową, nadwagą i otyłością. Dlatego nie ma pewności czy zmniejszone spożycie WKT może mieć bezpośredni wpływ na przebieg schizofrenii, czy też odzwierciedla jedynie epifenomen. Konieczne jest zatem przeprowadzenie precyzyjnie zaplanowanych i kontrolowanych badań celem wyjaśnienia związków ryzyka wystąpienia schizofrenii i ciężkości jej przebiegu ze spożyciem WKT.

### UPOŚLEDZONA REAKTYWNOŚĆ W TEŚCIE NIACYNOWYM

Obserwacje klinicystów, wskazujące na występowanie u chorych na schizofrenię upośledzenia percepcji bólu i temperatury, rozwoju odczynów zapalnych i gorączkowych oraz zaczerwienienia twarzy po podaniu niacyny (kwas nikotynowy, witamina B<sub>3</sub>) (Horrobin 1977), doprowadziły do sformułowania sugestii, że schizofrenia może być chorobą związaną z niedoborem prostaglandyn, będących następstwem metabolizmu AA, który jest uwalniany z fosfolipidów błonowych poprzez aktywację związanych z białkiem G receptorów (np. D<sub>2</sub>) i uaktywnienie PLA<sub>2</sub>. Doustne przyjęcie kwasu nikotynowego przez zdrowych ochotników prowadzi do zaczerwienienia twarzy i górnej połowy ciała, co wiąże się z rozszerzeniem drobnych naczyń krwionośnych, indukowanym głównie przez prostaglandynę D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) (Morrow i wsp. 1992). PGD<sub>2</sub> rozszerza naczynia krwionośne w mechanizmie zwiększenia produkcji cAMP, co obserwuje się klinicznie jako rumień, a w bardziej zaawansowanych przypadkach obrzęk. Upośledzenie powstawania rumienia w odpowiedzi na aplikację kwasu nikotynowego może być pośrednim dowodem na zmniejszenie dostępności AA i dalej zmieniony skład fosfolipidów błonowych. Wczesne badania wykazywały upośledzenie powstawania rumienia u chorych na schizofrenię

w odpowiedzi na doustne podanie niacyny, zarówno w ocenie wizualnej, jak i przy zastosowaniu bardziej obiektywnych metod pomiarowych – pomiar temperatury skóry policzka (Fiedler i wsp. 1986) i pletyzmograficzna ocena przepływu krwi w płątku ucha (Wilson i Douglass 1986). Rybakowski i Weterle (1991) używali złożonego planu eksperymentalnego i po podaniu doustnym 200 mg niacyny oceniali wystąpienie rumienia policzków w skali wizualnej oraz jego nasilenie za pomocą pomiarów temperatury. Badacze ci stwierdzili brak jakichkolwiek oznak rumienia u 25% pacjentów ze schizofrenią oraz istotne opóźnienie wystąpienia maksymalnej temperatury policzka w tej grupie. Wzrost temperatury był istotnie niższy u chorych, u których nie doszło do zaobserwowania rumienia. Późniejsze badania (Hudson i wsp. 1997), w których oceniano względną temperaturę policzka w stosunku do temperatury otoczenia i temperatury wewnętrznej organizmu, wskazywały, iż tylko 43% pacjentów chorych na schizofrenię reagowało rumieniem na podanie doustne 200 mg niacyny porównaniu z 100% osób z grupy kontrolnej. Ponadto wykazano, że brak rumienia w teście niacynowym u chorych na schizofrenię jest związany z niedoborem AA w błonach komórkowych erytrocytów (Glen i wsp. 1996). Wprowadzenie prostego w zastosowaniu niacynowego testu skórniego (Ward i Glen 2001) spowodowało prawdziwy renesans badań w dziedzinie zaburzeń metabolizmu WKT w schizofrenii. Badacze, stosując ulepszone strategie pomiaru nasilenia rumienia (optyczna spektroskopia refleksyjna, ultrasonografia dopplerowska), wykazali, iż przynajmniej pewna część (40-50%) pacjentów chorych na schizofrenię wykazuje upośledzoną wrażliwość w skórnym teście niacynowym (Messamore i wsp. 2003; Tavares i wsp. 2003). Upośledzenie powstawania rumienia obserwowano również u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, co pozwalało na odróżnienie osób z grupy kontrolnej od pacjentów z czułością 81% i swoistością 81,5% (Berger i wsp. 2002; Smesny i wsp. 2003). Zaobserwowanie zaburzeń metabolizmu fosfolipidów błonowych jeszcze przed rozwojem psychozy (Keshavan i wsp. 1997), jak również obecność obniżonej wrażliwości w teście niacynowym u krewnych osób chorych na schizofrenię (Waldo i Freedman 1999; Keshavan i wsp. 2000), mogą wskazywać na możliwość dziedziczenia upośledzonej wrażliwości na kwas nikotynowy, co jednak nie zostało potwierdzone w ostatnich badaniach (Smesny i wsp. 2007).

Pośrednio na upośledzenie metabolizmu AA w schizofrenii wskazuje też obserwacja, iż wśród pacjentów ze schizofrenią istotnie rzadziej niż w populacji generalnej (1/10) obserwuje się współwystępowanie

nie reumatoidalnego zapalenia stawów, które wiąże się z nadprodukcją AA i eikozanoidów będących jego metabolitami (Oken i Schulzer 1999).

## ZMIANY ZAWARTOŚCI WKT W BŁONACH KOMÓRKOWYCH W SCHIZOFRENII

Zmiany zawartości WKT u pacjentów ze schizofrenią obserwowano przyżyciowo w badaniach elementów morfotycznych krwi, fibroblastów oraz mózgow (post mortem). Zmniejszenie zawartości WKT, a szczególnie AA, obserwowano u pacjentów ze schizofrenią w błonach komórkowych krwinek czerwonych, płytek krwi i fibroblastów (Fenton i wsp. 2000) w porównaniu z osobami zdrowymi. Podobne obserwacje (zmniejszenie zawartości AA i DHA w błonach komórkowych na obwodzie) poczyniono również u dotychczas nieleczonych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (Arvindakshan i wsp. 2003; Khan i wsp. 2002), zaś badania przeprowadzone u naczelnych wykazały, że zawartość AA w elementach morfotycznych krwi odzwierciedla ilość tych związków w błonach komórkowych neuronów (Connor i wsp. 1990).

Wyniki badań wykorzystujących fosforową spektroskopię rezonansu magnetycznego ( $^{31}\text{P}$ -MRS), zapoczątkowane przez Pettegrew i wsp. (1991), mogą wskazywać na upośledzenie procesu wbudowywania DHA i AA w błony neuronalne oraz zwiększoną mobilizację tych związków z neuronów chorych na schizofrenię. Badania za pomocą  $^{31}\text{P}$ -MRS osób przewlekle chorych na schizofrenię oraz nieleczonych pacjentów z pierwszym epizodem choroby ujawniły zmniejszenie zawartości fosfomonoestrów (PME), świadczące o upośledzeniu wbudowywania WKT do błon neuronalnych, oraz wzrost zawartości fosfodiestrów (PDE), wskazujący na wzmożenie uwalniania WKT z fosfolipidów błonowych. Dalsze liczne badania potwierdziły wczesną obserwację o obniżeniu PME i zwiększeniu zawartości PDE w korze przedczołowej i skroniowej u nieleczonych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii (Fukuzako i wsp. 1999; Kato i wsp. 1995; Stanley i wsp. 1995). Wśród osób przewlekle chorych więcej badań potwierdziło zmniejszenie PME (Kato i wsp. 1995; Stanley i wsp. 1995) niż wzrost PDE, gdzie obserwowano sprzeczne wyniki (Fujimoto i wsp. 1992; Volz i wsp. 1998). Te niespójne wyniki dotyczące PDE można wyjaśniać tym, iż u osób z wieloletnim przebiegiem choroby aktywność fosfolipazy A2 (PLA2), a co za tym idzie uwalnianie AA i DHA z błon neuronalnych i powstawanie PDE, może być hamowane przez leki przeciwpsychotyczne (Trzeciak

i wsp. 1995). Zawartość PME ocenianych za pomocą  $^{31}\text{P}$ -MRS koreluje z poziomem AA w błonach komórkowych elementów morfotycznych krwi (Yao i wsp. 2000). W mózgach zmarłych pacjentów ze schizofrenią, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, także obserwowano zmniejszenie zawartości AA (Horrobin i wsp. 2000; Yao i wsp. 2000). Uznano jednak, że z uwagi na wieloczynnikowe uwarunkowanie zawartości WKT w błonach komórkowych (dieta, procesy oksydacyjne, palenie tytoniu i in.) konieczne są dalsze, celowo zaplanowane badania.

## ZABURZENIA AKTYWNOŚCI FOSFOLIPAZY A2 (PLA2) W SCHIZOFRENII

Uwalnianie WKT z pozycji Sn-2 fosfolipidów błonowych odbywa się, jak pisano wcześniej, z udziałem fosfolipazy A2, będącej kluczowym enzymem w procesie powstawania eikozanoidów. Większość badań oceniających aktywność PLA2 zostało wykonanych przed wprowadzeniem obecnie obowiązującej i znacznie bardziej precyzyjnej nomenklatury, opartej na podobieństwie struktury aminokwasowej różnych odmian enzymu. Wcześniej wykonywane testy były mniej dokładne i oceniały różne odmiany PLA2, co znacznie utrudniało proces interpretacji wyników i mogło prowadzić do nieścisłości. Gattaz i wsp. (1996) jako pierwsi opisali wzmożenie aktywności PLA2 w osoczu, surowicy i płytkach krwi osób chorych na schizofrenię. Oceniali oni metodą fluorymetryczną aktywność głównie cytozolowej, niezależnej od wapnia formy PLA2 (iPLA2), w dużej mierze tożsamej z PLA2 grupy 4A (PLA2G4A) według obecnej nomenklatury. Ross i wsp. (1999) wykazali, iż opisywane wcześniej niezgodności z wynikami prac Gattaz'a i wsp. wynikały z przyczyn metodologicznych. Wzmożoną aktywność iPLA2 opisywano również w mózgach osób zmarłych chorujących wcześniej na schizofrenię (Ross i wsp. 1999), co pozostaje w zgodzie z opisywanymi wcześniej doniesieniami o zmniejszeniu zawartości AA i DHA w błonach komórek nerwowych. Smesny i wsp. (2005) wykazali istotne wzmożenie aktywności iPLA2 tylko w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii w porównaniu z grupą osób zdrowych, co może wskazywać (łącznie z doniesieniami na temat wzrostu PDE obserwowanego częściej u chorych na wczesnych etapach choroby), że procesy nadmiernej mobilizacji WKT z fosfolipidów mają najistotniejsze znaczenie na początku choroby, być może na etapach prepsychotycznych i mogą mieć znaczenie przy transformacji do psychozy. Badania asocjacji przebadanych dotychczas różnych alleli ge-



nów kodujących PLA2, wykazują niespójne wyniki, co prawdopodobnie jest związane z niedostępnością zbyt dużej liczby danych w tej dziedzinie.

## **HIPOTEZA BŁONOWA SCHIZOFRENII DAVIDA HORROBINA**

Opisane wyżej zaburzenia metabolizmu WKT obserwowane u chorych na schizofrenię oraz rola, jaką odgrywają te substancje i ich metabolity (eikozanoidy) w procesach rozwojowych, dojrzewaniu i migracji neuronów, przycinaniu zbędnych połączeń synaptycznych oraz czynności białek błonowych, w tym receptorowych i transportowych, doprowadziły Davida Horrobina do sformułowania tzw. hipotezy błonowej schizofrenii (Horrobin 1977; 1998). Zgodnie z tą hipotezą, zmiany składu błon komórkowych prowadzą u osobników podatnych do następstw czynnościowych, wywołując zaburzenia procesu interakcji neurotransmiterów z receptorami. Zdaniem Horrobina (1998), hipoteza błonowa może stanowić podłoże biochemiczne procesów etiopatogenetycznych, prowadzących do rozwoju schizofrenii zgodnie z teorią neurorozwojową tej choroby.

## **INNE MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA USZKODZENIE BŁON KOMÓRKOWYCH**

Obecnie wiele badań, przeprowadzonych wśród dotychczas nieleczonych pacjentów jak i z długoletnim przebiegiem choroby, wskazuje na występowanie w schizofrenii wzmożonej produkcji wolnych rodników, zaburzeń procesów obrony antyoksydacyjnej oraz nasilonych procesów uszkodzenia błon komórkowych poprzez peroksydację lipidów i uszkodzenie łańcucha DNA przez aktywne formy tlenu (ROS), co prowadzi do aktywacji mechanizmów zaprogramowanej śmierci komórek (Yao i wsp. 2001). Nadmiar ROS w stosunku do możliwości obronnych systemu antyoksydacyjnego organizmu jest nazywany stresem oksydacyjnym. Długołańcuchowe WKT są szczególnie wrażliwe na działanie wolnych rodników, z uwagi na posiadanie licznych wiązań podwójnych w cząsteczce, co zdaje się być jedną z przyczyn zaburzeń składu fosfolipidów błonowych w schizofrenii. Stres oksydacyjny zdaje się odgrywać znaczącą rolę szczególnie na wczesnych etapach rozwoju schizofrenii. Wykonano badania wskazujące na skuteczność suplementacji egzogennymi kwasami tłuszczowymi w połączeniu z witaminami antyoksydacyjnymi (Arvindakshan i wsp. 2003; Sivrioglu i wsp. 2007), które zostaną

opisane poniżej. Zagadnienie stresu oksydacyjnego w schizofrenii jest rozległym tematem, przekraczającym ramy niniejszego opracowania, dlatego też autorzy zdecydowali się poświęcić temu zagadnieniu osobną pracę.

## **WNIOSKI**

1. Egzogenne WKT i ich metabolity biorą udział w licznych procesach związanych z rozwojem, dojrzewaniem i migracją neuronów oraz mogą wpływać, poprzez zmianę struktury i właściwości fizykochemicznych błon neuronalnych, na czynność białek receptorowych i transportowych oraz uczestniczą w transdukcji do wnętrza komórki sygnałów odbieranych przez niektóre receptory metabotropowe działające poprzez układ fosfatydyloinozytolu.
2. U chorych na schizofrenię obserwuje się liczne zaburzenia metabolizmu WKT, które obejmują m.in. niedobór kwasu arachidonowego i dokozaheksaenowego w błonach komórkowych, wzrost aktywności fosfolipazy A2, zaburzenia transdukcji sygnałów poprzez układ fosfatydyloinozytolu, zmiany płynności błon komórkowych, prowadzące do upośledzenia procesów plastyczności neuronalnej i zaburzeń interakcji transmiterów z receptorami oraz dysfunkcji białek transportujących neuroprzekaźniki, które razem mogą być odpowiedzialne za zmiany czynności o charakterystycznej dla schizofrenii.
3. David Horrobin sformułował hipotezę, według której biochemicznym podłożem teorii neurorozwojowej schizofrenii są niedobory pokarmowe WKT oraz zaburzenia metabolizmu tych substancji.

## **PIŚMIENNICTWO**

1. Arvindakshan M, Ghatte M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62 (3): 195-204.
2. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghatte M, Evans D, Horrobin DF, Bennett C, Ranjekar PK, Mahadik SP. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (1): 56-64.
3. Bazan NG. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2005; 32 (1): 89-103.
4. Berger GB, Smesny S, Yuen HP, Riemann S, McGorry PD. The topical niacin flush test in early psychosis. *Schizophrenia Research* 2002; 53: 38.
5. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, Clement M, Chaudiere J, Bonneil M, Nalbone G, Lafont H, Pascal G, Durand G. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 103-17.

6. Bucher H, Rampini S, James RW, Pometta D, Funke H, Wiebusch H, Assmann G. Marked changes of lipid levels during puberty in a patient with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (2): 121-5.
7. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 78 (5): 587-91.
8. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res* 1990; 31 (2): 237-47.
9. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids metabolism, physiology and clinical significance. W: Das UN red. A perinatal strategy for preventing adult disease: The role of long-chain polyunsaturated fatty acids. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers; 2002.
10. Farkas E, de Wilde MC, Kiliaan AJ, Meijer J, Keijser JN, Luiten PG. Dietary long chain PUFAs differentially affect hippocampal muscarinic 1 and serotonergic 1A receptors in experimental cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2002; 954 (1): 32-41.
11. Faroouqi AA, Horrocks LA, Baroque T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids* 2000; 106 (1): 1-29.
12. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (1): 8-21.
13. Fiedler P, Wolkin A, Rotrosen J. Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986; 21 (13): 1347-50.
14. Fisher SK, Heacock AM, Agranoff BW. Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. *J Neurochem* 1992; 58 (1): 18-38.
15. Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. Study of chronic schizophrenics using 31P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86 (6): 455-62.
16. Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (8): 1205-8.
17. Gattaz WF, Brunner J. Phospholipase A2 and the hypofrontality hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55 (1-2): 109-13.
18. 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.
19. Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 1991; 30 (8): 795-805.
20. Horrobin DF. Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet*. 1977; 1 (8018): 936-7.
21. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 30 (3): 193-208.
22. Huang YS, Horrobin DF. Sex differences in n-3 and n-6 fatty acid metabolism in EFA-depleted rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 185 (3): 291-6.
23. 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 (5): 507-13.
24. Jamra RA, Klein K, Vilella AW, Becker T, Schulze TG, Schmael C, Deschner M, Klopp N, Illig T, Propping P, Cichon S, Rietschel M, Nothen MM, Schumacher J. Association study between genetic variants at the PIP5K2A gene locus and schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141 (6): 663-5.
25. Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S. Lateralized abnormality of high-energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 61 (3): 151-60.
26. Keshavan MS, Montrose DM, Pierri JN, Dick EL, Rosenberg D, Talagala L, Sweeney JA. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21 (8): 1285-95.
27. Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (5): 369-80.
28. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. 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): 1-10.
29. Lawrie SM. Premorbid structural abnormalities in schizophrenia. W: Keshavan MS, Kennedy J, Murray R. red. Neurodevelopment and schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
30. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ, Richards M, Jones PB. No association between breast-feeding and adult psychosis in two national birth cohorts. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 218-21.
31. Mayes PA. Metabolizm nienasyconych kwasów tłuszczowych i eikozanoidów. W: Murray RK, Granner, D.K., Mayes, PA., Rodwell, V.W.; red. Biochemia Harpera. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
32. McCreadie RG. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 334-7.
33. McNamara RK, Ostrander M, Abplanalp W, Richtand NM, Benoit SC, Clegg DJ. Modulation of phosphoinositide-protein kinase C signal transduction by omega-3 fatty acids: implications for the pathophysiology and treatment of recurrent neuropsychiatric illness. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75 (4-5): 237-57.
34. Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophr Res* 2003; 62 (3): 251-8.
35. Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJ, 2nd. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J Invest Dermatol* 1992; 98 (5): 812-5.
36. Nunez M, Peinado-Onsurbe J, Vilario S, Llobera M. Lipoprotein lipase activity in developing rat brain areas. *Biol Neonate* 1995; 68 (2): 119-27.
37. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999; 25 (4): 625-38.
38. Parikh V, Evans DR, Khan MM, Mahadik SP. Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome. *Schizophr Res* 2003; 60 (2-3): 117-23.
39. Peet M, Poole J, Laugharne J. Breastfeeding, neurodevelopment, and schizophrenia. W: Horrobin DF red. Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry. Carnforth, UK: Marius Press; 1999, 159-166.
40. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. 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 (6): 563-8.
41. Rapoport SI, Rao JS, Igarashi M. Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both

- the diet and the liver. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 77 (5-6): 251-61.
42. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. Arch Gen Psychiatry 1997; 54 (5): 487-94.
  43. Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. Brain Res 1999; 821 (2): 407-13.
  44. Rybakowski J, Weterle R. Niacin test in schizophrenia and affective illness. Biol Psychiatry 1991; 29 (8): 834-6.
  45. Sasaki T, Okazaki Y, Akaho R, Masui K, Harada S, Lee I, Takazawa S, Takahashi S, Iida S, Takakuwa M. Type of feeding during infancy and later development of schizophrenia. Schizophr Res 2000; 42 (1): 79-82.
  46. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. Prog Lipid Res 1985; 24 (2): 69-176.
  47. Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, Gursoy B, Sarandol E. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31 (7): 1493-9.
  48. Skosnik PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2003; 69 (6): 367-84.
  49. Smesny S, Berger G, Rosburg T, Riemann S, Riehemann S, McGorry P, Sauer H. 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 (3): 237-47.
  50. Smesny S, Kinder D, Willhardt I, Rosburg T, Lasch J, Berger G, Sauer H. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multiepisodic chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 2005; 57 (4): 399-405.
  51. Smesny S, Klemm S, Stockebrand M, Grunwald S, Gerhard UJ, Rosburg T, Sauer H, Blanz B. Endophenotype properties of niacin sensitivity as marker of impaired prostaglandin signalling in schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 77 (2): 79-85.
  52. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. J Lipid Res 1985; 26 (9): 1015-35.
  53. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Malla A, Thompson RT. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 1995; 52 (5): 399-406.
  54. Stopkova P, Vevera J, Paclt I, Zukov I, Papolos DF, Saito T, Lachman HM. Screening of PIP5K2A promoter region for mutations in bipolar disorder and schizophrenia. Psychiatr Genet. 2005; 15 (3): 223-7.
  55. 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): 1-6.
  56. Trzeciak HI, Kalaciński W, Malecki A, Kokot D. Effect of neuroleptics on phospholipase A2 activity in the brain of rats. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995; 245 (3): 179-82.
  57. Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 31Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics--a study including 50 patients and 36 controls. Biol Psychiatry 1998; 44 (6): 399-404.
  58. Waldo MC, Freedman R. Neurobiological abnormalities in the relatives of schizophrenics. J Psychiatr Res 1999; 33 (6): 491-5.
  59. Ward P, Glen I. Niacin skin response and phospholipids in psychiatry. World Journal of Biological Psychiatry 2001; 2: 396.
  60. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. Lancet 1998; 352 (9129): 688-91.
  61. Wilson DW, Douglass AB. Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. Biol Psychiatry 1986; 21 (10): 974-7.
  62. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma 2004; 21 (10): 1457-67.
  63. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. Schizophr Res 2000; 42 (1): 7-17.
  64. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. CNS Drugs 2001; 15 (4): 287-310.
  65. Yao JK, Stanley JA, Reddy RD, Keshavan MS, Pettegrew JW. Correlation between RBC fatty acids and 31P MRS brain measures in schizophrenia. Society for Biological Psychiatry 2000; 47: 41.
  66. Yao JK, van Kammen DP. Incorporation of 3H-arachidonic acid into platelet phospholipids of patients with schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55 (1-2): 21-6.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Tomasz Pawełczyk*

*Katedra Psychiatrii*

*Uniwersytet Medyczny*

*ul. Czechosłowacka 8/10*

*92-216 Łódź*

---