

MOŽNÝ PŘÍNOS OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELIN U SCHIZOFRENIE

souborný článek

Klára Látalová

Klinika psychiatrie FNOL a LF UP
v Olomouci

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.
Klinika psychiatrie FNOL
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: klara.latalova@fnol.cz

SOUHRN

Látalová K. Možný přínos omega-3 mastných kyselin u schizofrenie

Schizofrenie je závažná dlouhodobá psychotická porucha vyznačující se pozitivními i negativními symptomy, závažnými poruchami chování a deficitem kognitivních funkcí. Příčina této poruchy není zcela jasná, ale předpokládá se, že je multifaktoriální a zahrnuje jak dědičné, tak vnější faktory. Vzhledem k tomu, že lidský mozek reguluje veškeré chování, zaměřily se studie schizofrenie na identifikaci změn v neurobiologii a biochemii mozku. Mozek je orgánem nejvíce bohatým na lipidy (lipidy tvoří přibližně 50% suché hmotnosti mozku). Výsledky četných studií prokázaly významný pokles polynenasycených mastných kyselin (PUFA), zejména kyseliny dokosaheptaenové (DHA) v periferní krvi a také v mozku pacientů se schizofrenií v různých vývojových fázích poruchy. Nedostatek PUFA je spojován s psychotickými symptomy a kognitivními deficity u schizofrenie. Tato zjištění vedla k řadě klinických studií zkoumajících, zda by suplementace PUFA ve stravě mohla zlepšit průběh onemocnění u pacientů se schizofrenií. Výsledky jsou nekonzistentní, což lze přičíst zejména heterogenitě sledovaných pacientů. Zda se však, že pacienti s nízkými hladinami PUFA premorbidní, prodromálně nebo v časných stádiích schizofrenie by mohli mít z léčby PUFA prospěch. Každopádně je potřeba více kontrolovaných klinických studií.

Klíčová slova: kyselina dokosaheptaenová, pozitivní a negativní symptomy, kognitivní funkce, neurotransmise, prodromální fáze, schizofrenie první epizody, chronická schizofrenie.

SUMMARY

Látalová K. Possible benefits of omega-3 fatty acids in schizophrenia

Schizophrenia is a serious long-term psychotic disorder marked by positive and negative symptoms, severe behavioral problems and cognitive function deficits. The cause of this disorder is not completely clear, but is suggested to be multifactorial, involving both inherited and environmental factors. Since human brain regulates all behaviour, studies have focused on identifying changes in neurobiology and biochemistry of brain in schizophrenia. Brain is the most lipid rich organ (approximately 50% of brain dry weight). Results from numerous studies have shown significant decreases of PUFAs, in particular, DHA as well as brain of schizophrenia patients at different developmental phases of the disorder. PUFA deficiency has been associated to psychotic symptoms and cognitive deficits in schizophrenia. These findings have led to a number of clinical trials examining whether dietary PUFA supplementation could improve the course of illness in patients with schizophrenia. Results are inconsistent. Some report beneficial whereas others show not effective. The discrepancy can be attributed to the heterogeneity of patient population. In this review, results from recent experimental and clinical studies, which focus on illustrating the role of PUFAs in the development of schizophrenia were examined. It suggests that patients with low PUFA levels before onset of disease, prodromally, or in the early stages of schizophrenia might benefit from lipid treatments, but more controlled clinical trials are warranted.

Key words: docosahexaenoic acid, positive and negative symptoms, cognitive functions, neurotransmission, prodromal phase, first-episode schizophrenia, chronic schizophrenia.

ÚVOD

Schizofrenie je závažná dlouhodobá psychická porucha, která postihuje asi 1 % populace na celém světě. Vyznačuje se pozitivními symptomy (jako jsou halucinace a bludy), negativními symptomy (včetně anhedonie, alogie atd.) a deficitem kognitivních funkcí. Dodnes není příčina schizofrenie zcela objasněna. Heterogenita symptomů naznačuje, že příčina schizofrenie je multifaktoriální a zahrnuje jak faktory genetické, tak faktory prostředí (např. perinatální infekce, mateřská malnutrice atd.).¹ Samotné geny však nemohou způsobit schizofrenii, protože studie u jednovaječných dvojčat ukazují, že genetický faktor představuje pouze 50 % riziko.² Nicméně lidé s genetickou predispozicí mohou být zranitelnější vůči různým rizikovým faktorům vnějšího prostředí a onemocnění se u nich rozvine. Obecně platí, že nástup schizofrenie začíná během pozdní adolescence nebo rané dospělosti, kdy probíhá zrání mozku a myelinizace. Narušení normálního vývoje mozku během perinatálního nebo časného postnatálního období způsobuje poruchu funkce mozku, což naznačuje, že poškozený centrální nervový systém (CNS) může ve vývoji tohoto onemocnění hrát klíčovou roli. Ve skutečnosti mají pacienti se schizofrenií ve srovnání se zdravými kontrolami signifikantní pokles celkového objemu mozku, šedé hmoty, bílé hmoty i neuronální hustoty a naopak, vykazují signifikantní nárůst objemu ventrikulárních komor a třetí komory.^{3,4} Strukturální změny mozku se progresivně rozvíjejí ještě před nástupem onemocnění u jedinců s ultravysokým rizikem vzniku psychózy, během pozdní adolescence nebo rané dospělosti a pokračují po celou dobu života pacientů.⁵ Jedinci s ultravysokým rizikem (ultra high risk – UHR) pro psychózu jsou ty osoby, které splňují soubor standardizovaných kritérií včetně předpokládané genetické zranitelnosti nebo nedávné anamnézy oslabených psychotických symptomů nebo krátkých intermitentních psychotických symptomů.⁵ Studie post mortem také ukázaly abnormality mozku, které se vyskytují ve specifických oblastech, jako je amygdala, bazální ganglia, mozeček, corpus callosum, dolní parietální lalok, mediální temporální lalok, prefrontální kortikální oblasti, gyrus temporalis superior a thalamus.⁶ Vzhledem k tomu, že tyto abnormality nebyly nalezeny u nepostižených sourozenců a zdravých kontrol, budou strukturální abnormality mozku s největší pravděpodobností souviset s onemocněním. Pro lepší pochopení příčiny tohoto onemocnění se četné studie zaměřily na identifikaci změn v neurobiologii a biochemii mozku u schizofrenie. Mozek je orgánem nejvíce bohatým na lipidy (tvoří přibližně 50 % suché hmotnosti mozku). Fosfolipidy tvoří více než 60 % celkových membránových lipidů. Mozkové fosfolipidy obsahují dvě rodiny polynenasycených mastných kyselin (PUFA): omega-3 a omega-6. Hlavní omega-6 mastnou kyselinou je kyselina arachidonová (AA). Nejhojnější omega-3 mastnou kyselinou je kyselina dokosahexaenová (DHA), následovaná kyselinou eikosapentaenovou (EPA) a kyselinou dokosapentaenovou (DPA), DHA tvoří 40 % celkových membránových fosfolipidů mastných kyselin v mozku. DHA je tedy nezbytná pro normální neurologický vývoj a hraje klíčovou roli při udržování biologických procesů včetně vazby na receptory, neurotransmise

a přenosu signálu a kognitivních funkcí, jako je učení a paměť.⁷

Lepší pochopení vztahu mezi specifickými molekulami lipidů a strukturálními a funkčními změnami v mozku by mohlo vést k vypracování strategie, jak zabránit rozvoji a progresi této nemoci. Horrobin et al. navrhli fosfolipidovou hypotézu schizofrenie.⁸ Podle této hypotézy zvýšená aktivita fosfolipázy A2 (PLA2) u pacientů, která uvolňuje PUFA, hlavně DHA a AA, z membránových fosfolipidů, způsobuje nedostatek PUFA a progresivní degradaci mozkových tkání.⁸ Tak dochází k aberantní neurotransmisii, projevující se nežádoucími psychickými symptomy a poškozením kognitivních funkcí.

Významné snížení PUFA, zejména AA a DHA v periferní krvi pacientů se schizofrenií v různých vývojových stádiích (včetně UHR jedinců, neléčených prvních epizod a chronických pacientů) bylo skutečně prokázáno.⁹ Dvě metaanalýzy^{10,11} také potvrdily významné snížení AA a DHA u pacientů se schizofrenií bez medikace i u pacientů léčených antipsychotiky.

Na druhé straně studie provedená Medemou et al.¹² uvádí naopak zvýšení DHA, DPA a AA v erythrocytech u velké kohorty pacientů se schizofrenií i nepostižených sourozenců ve srovnání s kontrolami. Rozpor v nálezech mezi studií Medemy et al.¹² a dvou výše uvedených metaanalýz^{10,11} může být způsoben různými měrnými jednotkami používanými v souvislosti s určováním obsahu mastných kyselin. Medema et al.¹² uvedli obsah mastných kyselin v absolutní koncentraci (pikomoly), zatímco jiné studie zahrnuté v metaanalýzách se vyjadřovaly procentuálně. Další rozdíl by mohl být způsoben heterogenitou populace pacientů. Ve studii Medema et al.¹² bylo 61,9 % pacientů léčeno atypickými antipsychotiky, o nichž je známo, že zvyšují biosyntézu PUFA, a tudíž zvyšují hladiny PUFA.¹³

Abnormality hladin PUFA jsou regionálně specifické.^{14,15} Některé nálezy ukazují významné poruchy fosfolipidů a snížení DHA v mozkové orbitofrontální kůře (Brodmannova oblast) u pacientů se schizofrenií¹⁴ a existují zprávy, které neukazují žádný rozdíl v hladinách DHA v jiných oblastech mozku (amygdala, prefrontální kůra) u pacientů a kontrol.¹⁵ Tento přehled nastiňuje příčiny deficitu PUFA v mozku u pacientů trpících schizofrenií a vysvětluje úlohu PUFA při rozvoji této poruchy. Dále se tento přehled zabývá možnými příznivými účinky suplementace omega-3 mastných kyselin u schizofrenie a vysvětluje, jakými mechanismy by k tomuto příznivému působení mohlo docházet.

SNÍŽENÁ SYNTÉZA A PROCES ZISKÁVÁNÍ PUFA S DLOUHÝM ŘETĚZCEM

Pro svůj vývoj mozek potřebuje vlastní enzymy, aby mohl syntetizovat z kyseliny alfa linolenové (ALA) přes EPA a kyseliny linolové (LA) DHA a AA. Během vývoje mozku koncentrace DHA a AA prudce rostou. Nedostatečná akumulace mozku DHA během tohoto období může vést k nedostatku omega-3 PUFA, který narušuje kortikální

strukturu a funkční zrání, a tím zvyšuje riziko pro vznik schizofrenie.¹⁶ V dospělém mozku se rychlost syntézy významně snižuje. Genetické variace u schizofrenie spojené s desaturázou mastných kyselin snižují schopnost syntetizovat PUFA s dlouhým řetězcem.¹⁷ Normální potřeba AA a DHA pro mozek dospělého člověka se odhaduje na 17,8 a 4,6 mg/den.¹⁸ Pro udržení normální struktury a funkce mozku je nutný spolehlivý a konstantní přísun AA a DHA z potravy. Pacienti se schizofrenií bohužel často konzumují nevyváženou stravu (s vysokým poměrem omega-6 a omega-3). Pawełczyk et al.¹⁹ uvedli, že UHR jedinci pro schizofrenii konzumovali výrazně vyšší podíl omega-6 mastných kyselin (LA a AA), zatímco méně omega-3 mastných kyselin (ALA, EPA a DHA) ve srovnání s jedinci, u kterých se nevyvinula psychóza. Podobně pacienti s chronickou schizofrenií mají také špatnou stravu (vysoký příjem nasycených tuků a nízký obsah polynenasycených tuků).²⁰

ABNORMÁLNÍ PROTEIN VÁZAJÍCÍ MASTNÉ KYSELINY U SCHIZOFRENIE

Pacienti se schizofrenií mohou mít depleci PUFA, která je způsobena abnormálními proteiny, které vážou mastné kyseliny (fatty acid binding proteins – FABP). FABP jsou intracelulární lipidové transportní proteiny, které hrají zásadní roli při transportu mastných kyselin do cytoplazmy a příslušných intracelulárních kompartmentů. U člověka existují 3 členové rodiny FABP (FABP3, FABP5 a FABP7), které se nacházejí ve zralých neuronech a nervových kmenových/progenitorových buňkách v mozku. Každý z nich vykazuje jinou preferenci mastných kyselin. Výhradně u schizofrenie existuje, že dvě genetické variace FABP7 mění preferenci z DHA na LA.²¹ Tato abnormalita má pravděpodobně za následek nevyváženou mobilizaci a využití DHA a větší snížení DHA ve srovnání s omega-6 PUFA v membráně mozkových buněk.²²

ZVÝŠENÁ AKTIVITA FOSFOLIPÁZY A2 U SCHIZOFRENIE

Zvýšená aktivita PLA2 byla navržena v hypotéze lipidové membrány jako příčiny deplece PUFA u schizofrenie. PLA2 je enzym, který hydrolyzuje mastnou kyselinu z membránových fosfolipidů za vzniku volné mastné kyseliny a 2-lysofosfolipidů.²³ V mozku jsou tři hlavní enzymy PLA2: na vápníku závislá AA-specifická cytosolická PLA2 (cPLA2); kalcium dependentní AA-specifická sekreční PLA2 (sPLA2); a na vápníku nezávislá DHA-specifická PLA2 (iPLA2).²³ Smesny et al. prokázali zvýšenou aktivitu PLA2 u jedinců s UHR a pacientů s první epizodou.²⁴ Post mortem studie u pacientů se schizofrenií ukázaly, že zvýšená aktivita iPLA2 je spojena se strukturální degradací mozku u pacientů s první epizodou schizofrenie.^{25,26} Podstatné je, že zvýšená aktivita iPLA2 specifická pro DHA v mozku pacientů zvyšuje uvolňování DHA

z fosfolipidů obsahujících DHA, mění fyzikálně-chemické vlastnosti (např. tekutost, propustnost) synaptických membrán a vede k abnormální neurotransmisii v mozku schizofrenních pacientů.

ZVÝŠENÝ OXIDAČNÍ STRES U SCHIZOFRENIE

Deplece PUFA u pacientů se schizofrenií může být způsobena zvýšením oxidačního stresu.²⁷ U dospělého člověka spotřebuje mozek přibližně 20 % celkové tělesné spotřeby kyslíku, i když sám tvoří pouze 2 % tělesné hmotnosti. Udržení normálního oxidačního stresu vyžaduje adekvátní antioxidační kapacitu, která je v mozku ve srovnání s jinými tkáněmi relativně nízká. Proto je mozek zranitelný vůči oxidačnímu stresu. Bylo prokázáno, že u schizofrenie je zvýšení oxidačního stresu spojeno s poklesem antioxidačních obranných enzymů (např. superoxidodismutázy (SOD), katalázy a glutathionperoxidázy).²⁸ Nerovnováha pro- a antioxidačních může zvýšit náchylnost mozkových PUFA k oxidačnímu poškození a následně přispět ke zhoršení struktury mozku a kognitivnímu poškození v průběhu onemocnění.²⁹ Oblast bohatá na DHA, jako je PFC, je nejnáchylnější k poškození oxidací.³⁰

SOUVISLOST MEZI NEDOSTATKEM PUFA A KOGNITIVNÍMI FUNKCEMI U SCHIZOFRENIE

Nízké hladiny PUFA jsou u pacientů se schizofrenií spojeny s negativními a pozitivními symptomy.³¹ Studie také ukazují, že hladiny PUFA v krvi, zejména DHA, negativně korelují se závažností symptomů.³² Kognitivní funkce se týkají mnoha různých mentálních schopností včetně pozornosti, paměti, jazyka, vnímání, řešení problémů, rozhodování atd. Kognitivní deficity, zejména paměťové schopnosti, se nacházejí asi u 75–85 % pacientů se schizofrenií.³³ Negativně ovlivňují psychosociální fungování u schizofrenie. Obecně jsou kognitivní deficity zjištěny časně u UHR jedinců, na počátku onemocnění, také se projevují u pacientů s první epizodou, kteří dosud nebyli léčeni, a dále se snižují s progresí onemocnění. Kognitivní symptomy tedy mohou sloužit jako prognostický marker a prediktor schizofrenie. Několik studií ukázalo, že abnormality v hladinách PUFA (především DHA) u pacientů s UHR a schizofrenních pacientů souvisí s poruchou kognitivních funkcí PUFA, zejména DHA, hrají důležitou roli při udržování funkce mozku a nervového přenosu.^{32,34}

VLIV SUPLEMENTACE OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELIN NA SYMPTOMY A KOGNITIVNÍ FUNKCE U SCHIZOFRENIE

Nálezy významných snížení omega-3 PUFA pozorovaných v erytrocytech a mozcích pacientů se schizofrenií vedly k řadě otevřených pozorování i k randomizovaným klinickým studiím zkoumajícím, zda dietní suplementace omega-3 PUFA může zlepšit průběh tohoto onemocnění. Výsledky však nebyly konzistentní. Několik metaanalýz^{35,36} a nedávný přehled těchto klinických studií³⁷ nečinily věrohodné závěry, pokud jde o terapeutický přínos doplňků omega-3 PUFA u tohoto onemocnění. Zcela nedávný přehled však ukázal příznivé dopady suplementace omega-3 mastných kyselin ve stravě jako terapeutické možnosti u duševních poruch.³⁸ Fenton et al.³⁹ provedli randomizovanou kontrolovanou studii (RCT) zkoumající přídavné účinky EPA (3 g/den) na kognitivní výkon u pacientů se schizofrenií léčených antipsychotiky, v této 16týdenní studii autoři nezjistili žádný rozdíl ve skóre reziduálních symptomů nebo kognitivní výkonnosti mezi účastníky, kteří dostávali EPA, a pacienty randomizovanými na placebo. Na druhé straně studie prokázaly, že suplementace stravy s DHA zlepšuje paměť a kognitivní funkce u zdravých starších subjektů⁴⁰ a u pacientů s mírnou kognitivní poruchou.⁴¹ Jeden možný mechanismus, který je základem zlepšené kognitivní výkonnosti, souvisí se zlepšeným stavem DHA.

DŮVODY INKONZISTENCE NÁLEZŮ

Nesrovnalosti ve zjištěních z různých studií mohou být způsobeny heterogenitou populace pacientů, například různými stadii nemoci. Amminger et al.^{42–44} zjistili, že když byly omega-3 PUFA suplementovány dospívajícím s UHR po dobu 12 týdnů, došlo k významnému snížení míry konverze do první epizody schizofrenie a příznivé účinky přetrvávaly po dlouhou dobu (6,7 roku). Zjistili, že pacienti ve vysokém riziku rozvoje nemoci měli významně nižší hladinu PUFA v erytrocytech ve srovnání s normálními. Ve velké mezinárodní studii však McGorry et al.⁴⁵ neprokázali, že by substituce PUFA účinně bránila vzniku první epizody schizofrenie. Autoři připisovali nedostatečnou účinnost léčby omega-3 tím, že všichni pacienti v léčené i placebové skupině dostávali během studie normální zdravou stravu. Celkově vzato je možné, že účinnost intervence omega-3 byla částečně způsobena přítomností nedostatku omega-3 u mnoha z těchto účastníků před léčbou. Suplementace omega-3 PUFA tedy nemusí být prospěšná pro jedince, kteří již mají vysoké hladiny omega-3 mastných kyselin na začátku.

ÚČINKY SUPLEMENTACE OMEGA-3 MASTNÝCH KYSELIN NA STRUKTURU MOZKU A JEHO FUNKCE

Podávání omega-3 mastných kyselin (hlavně EPA) může inhibovat aktivitu PLA2 a tím snížit degradaci struktury mozku u schizofrenie. Účinky mohou být následující:

1. Doplnění DHA v mozku

Příznivé působení omega-3 PUFA může působit prostřednictvím zlepšení biochemických a fyzikálních vlastností membrány mozkových buněk. DHA je hlavní omega-3 mastná kyselina nacházející se v fosfolipidech membrán nervových buněk v šedé hmotě mozkové kůry. DHA tvoří asi 15% celkových mastných kyselin v prefrontálním kortexu dospělého člověka (PFC). Další omega-PUFA, jako EPA a DPA, tvoří méně než 1% z celkového počtu složení mozkových mastných kyselin. Důkazy poukazují na nižší hladinu DHA v mozku u pacientů se schizofrenií.⁴⁶ Takové regionálně specifické změny v metabolismu fosfolipidů v mozku a složení mastných kyselin mohou ovlivnit fyzikálně-chemické vlastnosti, jako je tekutost a permeabilita membrány neuronových buněk, které zase modulují aktivity enzymů vázaných na membránu a neurotransmisní systém (jako jsou receptory) umístěný na membránách. Suplementace DHA může normalizovat membránový obsah DHA.

2. Snížení oxidačního stresu u schizofrenie

Možným mechanismem, který je základem prospěšného působení omega-3 PUFA, může být posílení antioxidačního intracelulárního obranného systému. Tři intervenční studie uvádějící účinek suplementace omega-3 PUFA na hladiny markerů oxidačního stresu^{47–49} studovaly účinek čtyřměsíční intervence s kombinací omega-3 PUFA a antioxidantů (vitaminy E a C) na celkovou antioxidační kapacitu (TAC) u medikovaných pacientů s chronickou schizofrenií. Zjistily, že léčba významně snížila závažnost pozitivních a negativních symptomů.

Smesny et al.⁴⁹ dospěli k závěru, že suplementace omega-3 PUFA zřejmě podporuje antioxidační kapacitu na úrovni membrány, což vede ke snížení potřeby glutathionu. Autoři navrhli, že zahrnutí antioxidantů (vitamin E a glutathion) může přispět k účinnosti suplementace omega-3 PUFA u jedinců s vysokým klinickým rizikem. Pawelczyk et al.⁴⁷ v šestiměsíční placebem kontrolované randomizované studii se suplementací 2,2 g/den omega-3 PUFA u první epizody schizofrenie dospěli k podobným závěrům. Všechny tyto výsledky ze studií provedených v různých vývojových stadiích (UHR, první epizoda nebo chronická schizofrenie) se zdají být konzistentní v tom, že suplementace omega-3 PUFA může zmírnit oxidační stres.

3. Modulační neurozánětu u schizofrenie

Další možný mechanismus, který je základem prospěšného působení omega-3 PUFA, může působit prostřednictvím modulační zánětlivých odpovědí. Ukazuje se, že

chronický neurozánět v mozku je jedním z rizikových faktorů v patofyziologii schizofrenie, neurozánět se vyznačuje aktivací mikrogliálních buněk.⁵⁰ Aktivovaná mikroglie zvyšuje produkci a uvolňování prozánětlivých cytokinů a následně tvorbu prozánětlivých prostaglandinů E2 (PGE2). Bylo prokázáno, že prozánětlivé cytokiny byly zvýšeny jak v séru, tak v cerebrospinalním moku (CSF) u první epizody schizofrenie⁵¹ i u pacientů s chronickou schizofrenií.⁵² Kromě toho jsou DHA a EPA prekurzory pro silné protizánětlivé mediátory, jako jsou resolvin, které mohou aktivně omezovat zánět a podporovat hojení, tudíž prostřednictvím inhibice tvorby zánětlivých eikosanoidů a tvorby protizánětlivých mediátorů vykazují omega-3 mastné kyseliny příznivé účinky na schizofrenii. Tento mechanismus může vysvětlit příznivé účinky suplementace omega-3 mastných kyselin na schizofrenii snížením neuronálního zánětu.

4. Posílení serotoninu

Patrick a Ames⁵³ navrhli mechanismus vysvětlující, jak omega-3 mastné kyseliny zvyšují funkci serotoninu. Navrhli, že EPA v mozku inhibuje tvorbu PGE2, o kterém je známo, že inhibuje uvolňování serotoninu. EPA tedy usnadňuje uvolňování serotoninu z presynaptických neuronů. Na druhou stranu DHA zvyšuje fluiditu buněčné membrány a následně umožňuje vazbu serotoninu na serotoninový receptor v postsynaptickém neuronu.

5. Potlačení glutamátu

Nedostatek glutamatergní neurotransmise je klíčovým mechanismem v patofyziologii schizofrenie. Hypofunkce glutamatergické signalizace je zprostředkována abnormálním receptorem N-methyl-D-aspartátu (NMDAR), který zabraňuje vazbě glutamátu na receptor, což vede ke zvýšení hladin excitotoxického glutamátu. To mohlo přispět k patofyziologii (např. morfologické a strukturální změny mozku), symptomům a kognitivním deficitům u schizofrenie.⁵⁴ Hypofunkce NMDAR by mohla být způsobena zvýšenou produkcí kyseliny kynureové (KYNA), která je antagonistou NMDAR. U schizofrenie byla tvorba serotoninu z tryptofanu významně snížena v důsledku zvýšené konverze tryptofanu na KYNA. Omega-3 mastné kyseliny potlačují tvorbu KYNA.

DŮLEŽITOST NAČASOVÁNÍ LÉČBY

K nástupu plně rozvinutého schizofrenního onemocnění dochází typicky v pozdní adolescenci nebo rané dospělosti, v období zrání mozku, kdy pokračuje myelinizace. Výsledky studií Ammingera et al.^{42–44} ukázaly, že suplementace omega-3 mastných kyselin u dospívajících s UHR nejen snížila míru konverze do psychózy, ale také zlepšila pozitivní

i negativní výsledky. Intervence trvala 12 týdnů a příznivé účinky přetrvávaly po dlouhou dobu (6,7 roku). Tato zjištění naznačují, že intervence s omega-3 mastnými kyselinami v prodromální fázi může snížit aktivitu PLA2 a degradaci mozku²⁶ a zároveň doplnit obsah DHA v mozku.

Studie u pacientů s první epizodou schizofrenie, kterým byly podávány omega-3 mastné kyseliny, také prokázaly zlepšení negativních symptomů a funkcí.^{47,54,55,57} Výsledky naznačují, že suplementace omega-3 může stále vykazovat významné zlepšení v chemii mozku u pacientů s prvními epizodami. U chronických pacientů může léčba omega-3 mastnými kyselinami zlepšit pouze některé symptomy, nikoli však funkce. Metaanalýza Chena et al.⁵⁸ došla k závěru, že suplementace omega-3 je účinnější při snižování závažnosti psychotických příznaků u mladých dospělých nebo adolescentů v prodromální fázi schizofrenie. Suplementace omega-3 mastných kyselin může být účinná dříve, než dojde k nevratným neurobiologickým změnám. Omega-3 PUFA se zdály být účinnější během rané fáze onemocnění (prodromálních stavů a prvních epizod) než u chronických pacientů.

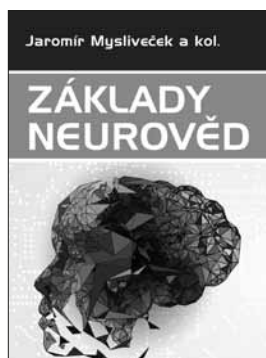
ZÁVĚR

Příčiny schizofrenie jsou multifaktoriální, výskyt schizofrenie představuje kumulativní účinek více faktorů (genetických nebo environmentálních). Abnormální metabolismus PUFA může být jedním z mnoha faktorů, které se podílejí na rozvoji této poruchy. Deficit omega-3 PUFA způsobuje strukturální a funkční abnormality v mozku. Deplece omega-3 PUFA u pacientů se schizofrenií může být způsobena dlouhodobou konzumací nevyvážené stravy s vysokým obsahem omega-6 mastných kyselin v raných stádiích rozvoje nemoci; v průběhu již rozvinuté nemoci abnormálním transportem omega-3 mastných kyselin v neuronech a také zvýšenou oxidací a uvolňováním omega-3 mastných kyselin z membrán neuronů v důsledku zvýšené aktivity PLA2. Deficit PUFA má za následek mnoho nežádoucích účinků pozorovaných u schizofrenie, jako je abnormální struktura mozku, symptomy, aberantní neurotransmise a neurozánět atd. Dysregulace metabolismu PUFA (včetně AA a DHA) v raném stadiu by mohla ovlivnit normální nervový vývoj, zesilovat zánětlivé reakce a vést k aberantní neurotransmisí. Mezi psychotickými symptomy způsobenými deficitem omega-3 mastných kyselin a schizofrenií existuje mnoho podobností. Suplementace omega-3 je účinnější při snižování závažnosti psychotických symptomů u mladých dospělých nebo dospívajících v prodromální fázi schizofrenie s nízkou výchozí hodnotou omega-3. Naznačuje to, že pacienti s předem známými nízkými hladinami specifických lipidů by mohli mít ze suplementace prospěch, ale je zapotřebí více kontrolovaných klinických studií.

LITERATURA

1. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 210–220.
2. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatr* 2003; 60 (12): 1187–1192.
3. Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T et al. Fatty acid composition of the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2017; 39: 51–56.
4. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016; 21 (4): 547–553.
5. de Wit S, Wierenga LM, Oranje B et al. Brain development in adolescents at ultra-high risk for psychosis: Longitudinal changes related to resilience. *NeuroImage Clin* 2016; 12: 542–549.
6. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB et al. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia. *Encephale* 2004; 30: 109–118.
7. Denis I, Potier B, Heberden C et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18 (2): 139–146.
8. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 30: 193–208.
9. Rice SM, Schafer MR, Klier C et al. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid levels in young people at ultra-high risk for psychotic disorder and healthy adolescent controls. *Psychiatry Res* 2015; 228 (1): 174–176.
10. Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR et al. A metaanalysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 141 (2–3): 153–161.
11. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M et al. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013; 207 (1–2): 1–12.
12. Medema S, Mocking RJT, Koeter MWJ et al. Levels of red blood cell fatty acids in patients with psychosis, their unaffected siblings, and healthy controls. *Schizophr Bull* 2016; 42 (2): 358–368.
13. McNamara RK, Jandacek R, Rider T et al. Differential effects of antipsychotic medications on polyunsaturated fatty acid biosynthesis in rats: relationship with liver delta 6-desaturase expression. *Schizophr Res* 2011; 129 (1): 57–65.
14. Hamazaki K, Hamazaki T, Inadera H. Fatty acid composition in the postmortem amygdala of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012; 46 (8): 1024–1028.
15. Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T et al. Fatty acid composition of the postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2015; 227 (2–3): 353–359.
16. Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (9): e1229.
17. Zhang JY, Kothapalli KS, Brenna JT. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19 (2): 103–110.
18. 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): 251–261.
19. Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 34–44.
20. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB et al. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference. *Schizophr Res* 2018; 199: 109–115.
21. Shimamoto C, Ohnishi T, Maekawa M et al. Functional characterization of FBP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Human Molecular Genetics* 2014; 23 (24): 6495–6511.
22. Bentsen H, Solberg DK, Refsum H et al. Bimodal distribution of polyunsaturated fatty acids in schizophrenia suggests two endophenotypes of the disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70 (1): 97–105.
23. Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488 (1–2): 1–19.
24. Smesny S, Kunstmann C, Kunstmann S et al. Phospholipase A(2) activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12 (8): 598–607.
25. Smesny S, Kinder D, Willhardt I et al. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (4): 399–405.
26. Smesny S, Milleit B, Nenadic I et al. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *NeuroImage* 2010; 52 (4): 1314–1327.
27. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74 (6): 400–409.
28. Raffa M, Barhoumi S, Atig F et al. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39 (2): 371–375.
29. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 2000; 12 (10): 3721–3728.
30. Naudí A, Cabré R, Dominguez-Gonzalez M et al. Region-specific vulnerability to lipid peroxidation and evidence of neuronal mechanisms for polyunsaturated fatty acid biosynthesis in the healthy adult human central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 1862; 2017: 485–495.
31. Sumiyoshi T, Matsui M, Itoh H et al. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 157 (1–3): 87–93.
32. Montesinos-Rueda L, Cañete-Crespillo J, Palma-Sevillano C et al. Erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels in a sample of patients with schizophrenia and relation with clinical and progression variables. *Acta Esp Psiquiatr* 2015; 43 (5): 170–176.
33. Berger M, Nelson B, Markulev C et al. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. *Front Psychiatry* 2019; 10: 393.
34. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: Implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1): 36–42.
35. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006: CD001257.
36. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32 (2): 179–185.
37. Politi P, Rocchetti M, Emanuele E et al. Randomized placebo-controlled trials of omega-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric disorders: a review of the current literature. *Curr Drug Discov Technol* 2013; 10 (3): 245–253.
38. Reimers A, Ljung H. The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019; 9: 1–18.
39. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J et al. A placebocontrolled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment

- in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (12): 2071–2074.
40. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cerebral Cortex* 2014; 24 (11): 3059–3068.
 41. Chiu CC, Su KP, Cheng TC et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1538–1544.
 42. Amminger GP, Schaefer MR, Papageorgiou K et al. Omega 3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: a double-blind randomized, placebocontrolled treatment study. *Schizophr Bull* 2007; 33 (Suppl): 418–419.
 43. Amminger GP, Schaefer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (2): 146–154.
 44. Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M et al. Longterm outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Commun* 2015; 6: 7934.
 45. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74 (1): 19–27.
 46. Taha AY, Cheon Y, Ma K et al. Altered fatty acid concentrations in prefrontal cortex of schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2013; 47 (5): 636–643.
 47. Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Trafalska E et al. Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017; 121: 7–13.
 48. Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioğlu D et al. The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: An openlabel pilot study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (7): 1493–1499.
 49. Smesny S, Gussew A, Biesel NJ et al. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated firstepisode schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2015; 168 (1–2): 322–329.
 50. Anderson G, Berk M, Dodd S et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 42: 1–4.
 51. Schwieler L, Larsson MK, Skogh E et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia – significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40 (2): 126–133.
 52. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM et al. R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59 (2): 137–150.
 53. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 Fatty Acids Control Serotonin Synthesis and Action, Part 2: Relevance for ADHD, Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Impulsive Behavior. *FASEB* 2015; 29 (6): 2207–2222.
 54. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P et al. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatric Res* 2013; 47 (2): 197–207.
 55. Berger GE, Proffitt T, McConchie M et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (12): 1867–1875.
 56. Wood SJ, Cocchi L, Proffitt T-M et al. Neuroprotective effects of ethyl-eicosapentaenoic acid in first episode psychosis: a longitudinal T2 relaxometry pilot study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2010; 182: 180–182.
 57. Robinson DG, Gallego JA, John M et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: Results from a 16 week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophr Res* 2019; 204: 295–303.
 58. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stagespecific effects. *Ann Clin Psychiatry* 2015; 27 (4): 289–296.



899 Kč, Triton, 2022.
155 × 230 mm, 440 str., brožovaná

Jaromír Mysliveček a kol.

ZÁKLADY NEUROVĚD

Třetí, aktualizované vydání

Třetí vydání přehledné a srozumitelné monografie je charakteristické logickou stavbou výkladu a hojným užitím názorných příkladů a obrázků, což usnadňuje pochopení problematiky. Schematické členění, zvýrazněný text a rozšířený rejstřík zase ulehčují orientaci a vedou čtenáře nejkratší cestou k hledané informaci. Odpadá tak zdlouhavé listování dalšími publikacemi. To ocení zejména studenti připravující se na zkoušku z fyziologie, anatomie, neurologie či psychiatrie. Nově byla kniha doplněna o barevné ilustrace, což zvyšuje její názornost. Úspěch monografie potvrzuje, že publikování pouze prověřených poznatků je správným způsobem, jak složitou problematiku zřehlednit.

Objednávky: Galén – Kompas, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz, www.e-kompas.cz
Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115