

Zaburzenia metabolizmu lipidów w schizofrenii – aktualny stan wiedzy

Lipid abnormalities in schizophrenia – state of the art

Grzegorz M i c h a l a k

Z Katedry i Kliniki Psychiatrycznej AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Szelenberger

Summary: Preclinical and clinical data suggest that lipid abnormalities are involved in the pathogenesis of schizophrenia. The arguments in favour of this theory come from assessments of reduced tissue levels of essential fatty acids, altered phospholipases A2 enzyme activity and genetic studies on polymorphisms of their genes, increased brain levels of apolipoproteins D and L, increased turnover of brain phospholipids in phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy, evaluation of the niacin flush test as a possible diagnostic marker and promising results of treatment trials using supplementation with eicosapentaenoic acid preparations, although some inconsistencies need further examination.

Słowa kluczowe: schizofrenia, lipidy, test niacynowy
Key words: schizophrenia, lipids, niacin test

Pomimo niewątpliwych postępów w leczeniu schizofrenii za pomocą leków antypsychotycznych, korygujących związane z nią zaburzenia neuroprzebiegu, pozostaje ona jedną z najcięższych chorób psychicznych. Ocenia się, że jedynie 1 z 5 chorych osiąga remisję wystarczającą do podjęcia pełnej aktywności zawodowej, takiej samej jak przed zachorowaniem. W poszukiwaniu nowych metod leczenia sięga się do badań nad patofizjologią schizofrenii także spoza głównego nurtu związanego z układami neuroprzebiegu. Jednym z takich kierunków, który ostatnio zyskuje coraz większe znaczenie, są badania nad zaburzeniami metabolizmu lipidów [1]. Lipidowo-błonowa hipoteza schizofrenii w swojej pierwotnej wersji bierze początek od artykułów Feldberga [2] i Horrobina [3], którzy rozważali ją w kontekście zaburzeń metabolizmu prostaglandyn. Wynikało to z wcześniej zaobserwowanych faktów, takich jak mniejsze nasilenie objawów psychozy podczas gorączki, ujemna korelacja między zachorowalnością na schizofrenię a reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zwiększona odporność na ból i zapalenia u pacjentów ze schizofrenią. Wraz z roz-

wojem tego kierunku badań zwrócono uwagę na prekursory syntezy prostaglandyn, czyli niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT). W obecnej formie koncepcji lipidowej sugeruje się następujące zaburzenia:

- zwiększoną utratę NNKT z błon komórkowych, związaną z nasiloną aktywnością fosfolipazową bądź utlenianiem wynikającym z zaburzonych przemian wolnych rodników,
- upośledzone wbudowywanie NNKT do fosfolipidów błon komórkowych,
- upośledzoną konwersję NNKT do ich długołańcuchowych analogów.

Badania stężeń tkankowych NNKT w schizofrenii

Stężenia NNKT mierzono w błonach komórkowych erytrocytów, płytek krwi, fibroblastów w hodowlach komórkowych, w osoczu oraz w pośmiertnie pobranej tkance mózgowej. Stwierdzono różnice między osobami z objawami schizofrenii a osobami zdrowymi. Najczęściej potwierdzana była obniżona zawartość kwasu arachidonowego (AA), kwasu linolowego (LA) i kwasu dekozaheksaenowego (DHA). W badaniu Glena i wsp. [4] wykazano bimodalny rozkład stężenia NNKT w błonach erytrocytów, z bardziej nasilonymi zmianami u pacjentów ze szczególnie zaznaczonymi objawami negatywnymi. W badaniu Dorisa i wsp. [5] wykazano korelację między stężeniem kwasu dihomogamma-linolenowego (DGLA) w błonach erytrocytów a nasileniem dezorganizacji myślenia i zachowania. Badania nad składem błon komórkowych fibroblastów hodowanych *in vitro* wskazują [6], że powyższe zaburzenia nie wynikają z czynników środowiskowych, są natomiast ściśle związane z cechami uwarunkowanymi endogennie, czego potwierdzeniem są bardziej nasilone zaburzenia u bliźniąt chorujących na schizofrenię [7]. Horrobin i wsp. [8] oraz Yao i wsp. [9] uzyskali w tkankach mózgowych pobranych pośmiertnie od chorych podobne wyniki jak w omówionych powyżej badaniach tkanek obwodowych. Interpretując wiele wcześniejszych badań opartych na obserwacji należy pamiętać o możliwym wpływie zmiennych zakłócających – diety, palenia papierosów, reakcji stresowej organizmu. Badacze starający się je uwzględnić uzyskali zarówno wyniki pozytywne [10], jak i negatywne [11].

Udział fosfolipaz A2 i apolipoprotein D i L w schizofrenii

Kolejnym obszarem badań są pomiary aktywności fosfolipaz A2 (PLA2) mogących odpowiadać za zwiększony katabolizm NNKT. Do chwili obecnej poznano co najmniej 19 enzymów o aktywności PLA2 sklasyfikowanych w 12 rodzinach [12], co powoduje zamieszanie w nazewnictwie oraz w interpretacji wyników badań, szczególnie z wcześniejszych lat. W kilku badaniach wykazano podwyższoną aktywność fosfolipazy A2 w osoczu, surowicy oraz płytkach krwi, a także jej zmniejszenie po kuracji neuroleptykami. Jako pierwsi, podwyższoną aktywność PLA2, badaną metodą fluorometryczną w osoczu u pacjentów chorych na schizofrenię, wykryli Gattaz i wsp. [13]. Aktywność ta zmniejszyła się po leczeniu. Stosując metodę radioenzymatyczną Noponen i wsp. [14] stwierdzili zwiększoną aktywność PLA2 w surowicy zarówno

u chorych na schizofrenię, jak i u innych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, natomiast Albers i wsp. [15] nie wykryli metodą radiometryczną żadnych zmian w aktywności PLA2 u pacjentów ze schizofrenią. Z kolei Ross i wsp. [16] z równoległym użyciem obu metod stwierdzili zwiększoną aktywność PLA2 w surowicy pacjentów ze schizofrenią, badaną metodą fluorometryczną, za pomocą której można oznaczyć aktywność niezależnej od wapnia PLA2, ale nie metodą radiometryczną, która pozwala oznaczyć aktywność zależnej od wapnia PLA2. W badaniu Gattaza i wsp. [17] aktywność płytkowej PLA2 była podwyższona u chorych z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu z pacjentami z innymi zaburzeniami psychicznymi i osobami zdrowymi, co więcej – uległa ona zmniejszeniu po terapii neuroleptykami. Ross i wsp. [18] stwierdzili u osób ze schizofrenią zwiększoną aktywność niezależnej od wapnia PLA2 w korze skroniowej i zmniejszoną aktywność zależnej od wapnia PLA2 w korze skroniowej i przedczołowej oraz skorupie osób ze schizofrenią. Ward i wsp. [19] zauważyli w badaniu za pomocą ELISA podwyższone stężenie cPLA2 (wykazującej znaczną selektywność w uwalnianiu AA z fosfolipidów) w erytrocytach u chorych na schizofrenię.

W badaniach genetycznych zaburzonego metabolizmu fosfolipidów w schizofrenii Hudson i wsp. [20] stwierdzili częstsze występowanie pewnych alleli w okolicy miejsca polimorficznego poli(A) w pobliżu promotora genu cPLA2 (PLA2G4A) na chromosomie 1q25 u 65 chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną, jak również częstsze występowanie jednego z alleli w grupie 44 chorych na schizofrenię w porównaniu z ich rodzicami. Doris i wsp. [21] nie stwierdzili jednak różnic w rozkładzie częstotliwości poszczególnych alleli między chorymi a grupą kontrolną. Negatywne wyniki uzyskali także inni autorzy [22, 23, 24]. Badając rozkład alleli innego, dimorficznego miejsca Ban I w pierwszym intronie genu cPLA2, Lee i wsp. [25] oraz Wei i wsp. [26] stwierdzili ich związek ze schizofrenią w przeciwieństwie do negatywnych wyników Chowdariego i wsp. [24]. Rybakowski i wsp. [27] wykazali ponadto związek między polimorfizmem miejsca Ban I i zaburzeniami ruchów gałek ocznych stanowiących endofenotypowy marker schizofrenii. Dwa badania dotyczące związku innego genu, sPLA2 (PLA2G1B) na chromosomie 12q dały wynik negatywny [23, 28]. Jak dotąd, nie ma badań genu iPLA2 (PLA2G6) na chromosomie 22q13.1 który, jak się wydaje, ma związek ze schizofrenią.

Thomas i wsp. [29] zaobserwowali zwiększone stężenie apolipoproteiny D (apo D), kolejnego białka zaangażowanego w metabolizm lipidów (wiążącego AA), w mózgach osób chorych na schizofrenię i pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, przy jednoczesnym spadku stężenia tego białka w surowicy. Rozkład podwyższonego stężenia apo D w różnych strukturach mózgu różnicował te dwie grupy chorych [30]. Mimmack i wsp. [31] stwierdzili w mózgach osób ze schizofrenią zwiększoną ekspresję niektórych genów rodziny apolipoprotein L (apo L1, L2 i L4) zlokalizowanych na chromosomie 22q12.

Badania in vivo zaburzeń lipidowych w schizofrenii

Jedną z metod oceny metabolizmu mózgowego in vivo jest spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS). Spektroskopia rezonansu magnetycznego fosforowa

(³¹P-MRS) znalazła zastosowanie w badaniach zaburzeń metabolizmu fosfolipidów w schizofrenii. Pierwszym doniesieniem była praca Pettegrewa i wsp. [32], w której stwierdzono obniżone stężenie fosfomonoestrów (PME) i podwyższone stężenie fosfodiestrów (PDE) w grzbietowej korze przedczołowej u hospitalizowanych po raz pierwszy, nigdy nie leczonych chorych na schizofrenię. W otrzymanym tą metodą spektrum, na sygnał fosfomonoestrów składają się głównie fosfocholina, fosfoetanolamina i L-fosfoseryna, będące prekursorami fosfolipidów, natomiast na sygnał fosfodiestrów składają się glicerolo-3-fosfoetanolamina, glicerolo-3-fosfocholina, będące produktami rozpadu fosfolipidów, oraz tzw. ruchome fosfolipidy. Williamson i wsp. [33] stwierdzili obniżone stężenia PME i brak różnicy w PDE w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej u leczonych, przewlekle chorych na schizofrenię. Stanley i wsp. [34] otrzymali podobne wyniki, z tym, że, po wyodrębnieniu grupy nowo zdiagnozowanych chorych, stwierdzili podwyższenie PDE w porównaniu z grupą kontrolną. Ci sami autorzy potwierdzili uprzednie wyniki [35], porównując z grupą kontrolną trzy grupy pacjentów ze schizofrenią: nigdy nie leczonych, nowo zdiagnozowanych i leczonych oraz przewlekle chorych. Obniżone stężenia PME stwierdzono w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej wszystkich grup pacjentów, natomiast podwyższone PDE były obecne tylko w pierwszej grupie. Wyniki powyższe zinterpretowano jako wykładnik zmniejszonej syntezy fosfolipidów, zarówno na początku, jak i w fazie przewlekłej choroby, i zwiększonego katabolizmu fosfolipidów na początku choroby, który ulega redukcji w miarę trwania procesu chorobowego lub pod wpływem leczenia, analogicznie do spadku aktywności PLA2. Volz i wsp. [36] wykryli zwiększenie PDE po terapii neuroleptycznej, jednak badanie to przeprowadzono u przewlekle chorych, u których leki antypsychotyczne odstawiono na krótki okres. Są też doniesienia o korelacji między obniżonym stężeniem PME w płatach czołowych a objawami negatywnymi [37] i uzyskiwaniem gorszych wyników w teście sortowania kart Wisconsin [38], a także podwyższonym stężeniem PDE i zwiększonym wskaźnikiem komorowo-mózgowym [39] oraz oceną w niektórych podskalach Krótkiej Psychiatrycznej Skali Oceny (BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale) [40]. Yao i wsp. [41] stwierdzili pozytywną korelację między stężeniem NNKT ogółem i AA w błonach erytrocytów a stężeniem PME w korze przedczołowej u osób chorych na schizofrenię. Ponadto stwierdzono podwyższenie PDE [42, 43] i obniżenie PME [44] w płatach czołowych u młodych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię; inni badacze stwierdzili obniżenie PME. Potwarka i wsp. [45] na podstawie badań z zastosowaniem techniki pozwalającej na identyfikację składników podwyższonej frakcji PDE twierdzą, że głównym składnikiem PDE są ruchome fosfolipidy. Powyższe wyniki, dotyczące kory czołowej osób przewlekle chorych na schizofrenię, uzyskano, podobnie jak w pracy Deickena i wsp. [40], stosując technikę akwizycji danych chemical shift imaging różniącą się od użytej w pierwszych przytoczonych badaniach [32, 33, 34, 35] stosunkiem obszaru istoty szarej do istoty białej uwzględnionej w pomiarze. Volz i wsp. [46, 47] na podstawie badań z zastosowaniem techniki image-selected in vivo spectroscopy donoszą natomiast o spadku stężenia PDE w płatach czołowych osób przewlekle chorych. Potwarka i wsp. [45] interpretują tę rozbieżność jako wynikającą z większego udziału istoty białej w badanym obszarze

oraz ze sposobu obróbki uzyskanego widma, powodującego odfiltrowanie sygnału ruchomych fosfolipidów ze złożonego sygnału PDE.

Test niacynowy u osób ze schizofrenią

Test niacynowy jest kolejną metodą, za pomocą której można wykazać zaburzenia metabolizmu NNKT u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Podanie odpowiednich dawek kwasu nikotynowego (np. > 2,5 mg/kg, doustnie) powoduje, na skutek zwiększonego uwalniania produkowanej z AA prostaglandyny D2 (najprawdopodobniej z makrocząstek skórnych [48], w których stwierdzono obecność receptorów dla kwasu nikotynowego [49]), rozszerzenie naczyń, czego efektem jest zaczerwienienie twarzy i górnych części ciała. Zgodnie z hipotezą deficytu prostaglandyn, Horrobin [50] sugerował, że po podaniu doustnym 250 mg niacyny, u 80% chorych na schizofrenię nie nastąpi taka reakcja w porównaniu z pełną odpowiedzią w zdrowej populacji. Rybakowski i Weterle [51] na podstawie wzrokowej oceny rumienia po doustnym podaniu 200 mg niacyny wyróżnili spośród chorych na schizofrenię grupę pacjentów (25%) bez takiej reakcji, podczas gdy wszyscy badani z depresją endogenną tak reagowali. Analogiczną podgrupę pacjentów ze schizofrenią udało się wyróżnić Hudsonowi i wsp. [52]. W badaniu Glena i wsp. [53] na podstawie oceny wzrokowej rumienia po 200 mg niacyny podanej doustnie stwierdzono brak reakcji u 59% chorych na schizofrenię, którzy ponadto charakteryzowali się niskim stężeniem AA i DHA w błonach erytrocytów. Ward i wsp. [54] zastosowali odmianę miejscowej próby niacynowej, polegającej na przyłożeniu na przedramię pasków w nasyconych wodnych roztworach nikotynianu metylu w różnych stężeniach i ocenie reakcji w postaci zaczerwienienia i obrzęku. Półilościowy test wykazał istotną różnicę między reakcją u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii a grupą kontrolną, przy wszystkich czterech stężeniach. Użyteczność tej miejscowej odmiany testu potwierdzili m.in. Shah i wsp. [55], udowadniając, że leczenie antypsychotyczne nie wpływa na jego wyniki, oraz w kolejnych badaniach Puri i wsp. [56, 57], którzy uprościli ich końcową ocenę. W badaniach z użyciem obiektywnych metod oceny rumienia potwierdzono zmniejszoną reakcję w schizofrenii [58, 59]. Udało się także wstępnie wykazać związek między stopniem reakcji w teście a nasileniem objawów pozytywnych i negatywnych [60] oraz zmniejszoną reakcją i podwyższoną aktywnością PLA2 w surowicy oznaczaną metodą fluorometryczną [61]. Stwierdzono także zmniejszoną odpowiedź u krewnych osób chorych [62, 63].

Badania nad terapeutycznym zastosowaniem NNKT w schizofrenii

Badania dotyczące schizofrenii przeprowadzone przez Światową Organizację Zdrowia z udziałem 8 narodowych ośrodków, zarówno z krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się, wykazały, że częstość występowania tej choroby jest podobna na całym świecie, ale przebieg i rokowanie różniły się między porównywalnymi grupami pacjentów z poszczególnych ośrodków. Christensen O. i Christensen E. [64], korzystając z wyników powyższych badań oraz danych dotyczących poszczególnych diet narodowych, spróbowali wyjaśnić te różnice. Wykazali wysoce istotną korelację

między korzystnym przebiegiem i rokowaniem w schizofrenii a niskim spożyciem tłuszczów ogólnie, złożonych głównie z nasyconych kwasów tłuszczowych; wysokie spożycie tłuszczów pochodzących z roślin, ryb i owoców morza wpływało na lepsze rokowanie i przebieg choroby. Powyższe wyniki, jak i wyniki badań nad zaburzeniami lipidowymi w schizofrenii, skłaniają do podejmowania prób leczenia z użyciem NNKT. Szczególnie obiecujące wyniki uzyskano w toku suplementacji kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3. Mellor i wsp. [65] przeprowadzili badania otwarte z udziałem 20 hospitalizowanych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, dodając do dotychczasowego ustabilizowanego leczenia antypsychotycznego suplementację skoncentrowanym olejem rybim w ilości 10 g dziennie, co odpowiadało 1,71 g kwasu eikozapentaenowego (EPA) i 1,14 g DHA. W trakcie sześciotygodniowej próby klinicznej odnotowano 17% poprawę w zakresie objawów chorobowych mierzoną za pomocą Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale) oraz zmniejszenie objawów późnych dyskinez o 40% (w AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale). We wstępnej ocenie większe spożycie kwasów omega-3 było związane z redukcją objawów, a wzrost stężenia tych kwasów w błonie erytrocytów w trakcie badań korelował z poprawą stanu psychicznego. Puri i Richardson [66] opisali przypadek pacjenta z długotrwałym przebiegiem schizofrenii, który po wystąpieniu poważnych objawów pozapiramidowych po pojedynczej dawce 200 mg sulpirydu odmówił dalszego przyjmowania neuroleptyków. Podjęto leczenie z użyciem EPA w dawce 2 g dziennie i uzyskano w ciągu 6 miesięcy znaczną poprawę stanu psychicznego: spadek punktacji w Skali Oceny Objawów Pozytywnych (SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms) z 46 do 7, w Skali Oceny Objawów Negatywnych (SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms) z 16 do 3. Poprawa stanu psychicznego współistniała z podwyższeniem stężenia EPA i DHA w osoczu i w błonach erytrocytów, co więcej – uzyskano zmniejszenie podwyższonego początkowo wskaźnika komorowo-mózgowego w rezonansie magnetycznym oraz normalizację metabolizmu fosfolipidów mózgowych w MRS [67]. Remisja uzyskana za pomocą monoterapii EPA utrzymywała się w tym przypadku ponad 3 lata. Shah i wsp. [68] w trzymiesięcznej otwartej próbie u 10 pacjentów ze znacznymi objawami rezydualnymi dołączyli EPA (2 g/d) do dotychczasowego leczenia antypsychotycznego. Pod koniec badania odnotowano poprawę ocenianą jako 29% spadku punktacji PANSS, przy czym spadek w skali objawów negatywnych wynosił 49%, a pozytywnych – 30%. Peet i wsp. [69] przedstawili wyniki z podwójnie ślepej próby dołączenia EPA (2 g/d), DHA (2 g/d) lub placebo do dotychczasowego leczenia antypsychotycznego u 55 pacjentów z przewlekłą schizofrenią. U 45 osób, które ukończyły trzymiesięczne badanie, stwierdzono znaczącą poprawę w grupie EPA (spadek punktacji w PANSS o 20,1%) w stosunku do grup z placebo i DHA. Bardzo ciekawe są także wyniki z podwójnie ślepej próby z użyciem EPA jako jedynego środka przedstawione w tym samym artykule [69]. Badanie, trwające 3 miesiące, przeprowadzono z udziałem 30 pacjentów. Przez cały ten okres istniała możliwość dołączenia tradycyjnego leczenia antypsychotycznego. Pod koniec próby w grupie EPA pozostało 14 osób, z czego 8 wymagało terapii neuroleptykami, w grupie placebo z pozostałych 12 wymagały jej wszystkie. Ponadto u pacjentów leczonych EPA uzyskano znacząco większą poprawę

(spadek punktacji w PANSS o 37% i spadek w skali objawów pozytywnych o 46%) niż w grupie placebo (odpowiednio 28% i 28%). Emsley i wsp. [70] wykazali wyższość EPA (3 g/d) nad placebo w trzymiesięcznym badaniu z udziałem 40 osób chorych na schizofrenię. Peet i Horrobin [71], badając wpływ trzymiesięcznego dołączenia różnych dawek EPA (1, 2, 4 g/d) do różnych leków antypsychotycznych (neuroleptyków typowych, nowych atypowych, klozapiny) u 117 pacjentów ze schizofrenią, stwierdzili istotnie lepszy od placebo skutek EPA w dawce 2 g/d u chorych leczonych klozapiną. Autorzy ci ustalili korelację między poprawą stanu klinicznego w skali PANSS a zwiększeniem stężenia AA w erytrocytach (dawka EPA 4 g/d zmniejszała je, optymalna wynosiła 2 g/d). Wykazano, że sama klozapina zwiększa stężenie AA i DHA w erytrocytach pacjentów ze schizofrenią [72] oraz ekspresję apo D w mózgach myszy [73]. Z kolei Fenton i wsp. [74] w czteromiesięcznym badaniu z udziałem 87 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych i z wyraźnymi objawami rezydualnymi, pomimo wieloletniego leczenia antypsychotycznego, nie stwierdzili różnic między wynikami podawania EPA (3 g/d) a placebo. Negatywne wyniki tego badania mogły być skutkiem dużego efektu placebo [75].

Podsumowując, badania z ostatnich 20 lat potwierdzają udział zaburzeń metabolizmu lipidów w patogenezie schizofrenii, co znacznie rozszerza naszą wciąż niedoskonałą wiedzę na temat tej choroby. Kolejne prace z użyciem metod biologii molekularnej mogą pomóc w dokładniejszej identyfikacji enzymów, tj. poszczególnych form PLA2 odpowiedzialnych za zaburzenia metabolizmu fosfolipidów, a badania genetyczne mogą wskazać na ich udział w etiologii schizofrenii. Badania MRS z zastosowaniem większych natężeń pola magnetycznego powinny pozwolić na pomiary stężeń poszczególnych metabolitów in vivo i wyjaśnienie dotychczasowych rozbieżności. Jeśli potwierdzą się dotychczasowe, raczej zachęcające, wyniki i jeśli określona zostanie optymalna dawka i grupa docelowa pacjentów, suplementacja NNKT w schizofrenii zostanie być może wprowadzona do praktyki klinicznej, rozszerzając aktualne możliwości terapeutyczne, choć obecnie nie stanowi alternatywy wobec standardowego leczenia antypsychotycznego.

Íróðríe' cédíáíáí íáéíí d'dé rēçíódlíeē. Rēñóřēüíí nínáí'íéí náíáíeē

Níáíáéíéí

Díçóēüñrñú d'dláēēçíç÷líēçó çññēláíáíáíeē, í nřęćí ç ēēçíç÷líēçó óęřçüáířñ íř ó÷řññćí cédíáíáí íáéíí á d'řñáíáííçí rēçíódlíeē. Rđáóēlíñú, d'řáñáíáéçáířúéí ýñó nłíđęć čñóíá ñ çç ççēíđíeē níććlíúú ñęříáúó ēííóíndřóćē ílíáíóáçēúó ílířnúúlíúú cédíáúó ēçñēíñ. Eđíéí náíáí d'dčñóññáóřñ ççēlííe' řęñčáíññē óíñóíēćđ'řçá R, ç áíííñē÷líēçó çññēláíáíáíeē ířá d'řēçēíđóćēçēē čó áííá. Díęřçíí ířēç÷éí d'řáúřlíúú ēííóíndřóćē řēíēćđ'íđđíñłēíá D i L á ēíçáó, óáíēç÷lííáí íáéíí óíñóíēćđ'čáíá ēřçář á óíñóíđíáíē nd'łęñđíñēíđ'čē ēřáííñē÷líēçáí d'łçííříñř. Íóíłęř íćřóćñáíáí nłññř eřę d'řñlíóćřēüííáí áćřáííññē÷líēçáí ēíñář ç íáíúřřúćó nłđřđ'łáñē÷líēçó d'díá n nód'ēíéííñřóćé d'díđřđíñřēç ýçē-íçđ'łíñřlííáíē ēçñēíñú. Ááçáó íđđ'łáíéííúú đřçíáēřñēē çññēláíáíáíeē ñđíáóřñ ářēüíéřćó íđ'úñá.

Störungen im Mechanismus der Lipide in der Schizophrenie – aktueller Stand

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorklinischen und klinischen Untersuchungen zeigen auf die Beteili-

gung der Störungen im Mechanismus der Lipide in der Pathogenese der Schizophrenie. Die Argumente, die diese Theorie unterstützen, wurden aus den Messungen der gesenkten Gewebekonzentrationen der unentbehrlichen ungesättigten Fettsäuren, Aktivitätsveränderungen der Fotalipasen A2 und genetischen Untersuchungen am Genenpolymorphismus, den erhöhten Konzentrationen von Apolipoproteine D und L im Gehirn, dem erhöhten Stoffwechsel der Gehirnphospholipiden in der Phosphorresonanzspektroskopie, der Beurteilung des Niazintests als einer potentiellen diagnostischen Methode entnommen. Es wurden auch gute Ergebnisse der therapeutischen Proben mit der Supplementation mit den Präparaten der Eikosapentaesäuer in Betracht genommen, obwohl manche Abweichungen weiterer Untersuchungen bedürfen.

Les anomalies du métabolisme des lipides dans la schizophrénie – état des recherches

Résumé

Les données pré-cliniques et cliniques suggèrent que les troubles du métabolisme des lipides influent sur la pathogenèse de la schizophrénie. Les arguments qui renforcent cette thèse viennent des recherches concernant: concentration abaissée des acides aliphatiques dans les tissus, changements d'activité des phospholipases A2, études génétiques sur le polymorphisme des gènes, concentration élevée des apolipoprotéines D et L dans le cerveau, métabolisme augmenté des phospholipides dans MRS, évaluation du teste de niacine comme méthode diagnostique potentielle ainsi que résultats très promettant de la thérapie de l'acide eicosapentaenoïque bien que certaines résultats exigent encore d'autres recherches dans l'avenir.

Piśmiennictwo

1. Lewandowski P, Rybakowski J. *Zaburzenia lipidów błon komórkowych w etiopatogenezie schizofrenii i chorób afektywnych*. Psychiatr. Pol. 2001; 35: 1005–1018.
2. Feldberg W. *Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: a physiological hypothesis*. Psychiatr. Med. 1976; 6: 359–369.
3. Horrobin DF. *Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease*. Lancet 1977; 1: 936–937.
4. Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, Ellis K, Skinner FS. *A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases*. Schizophr. Res. 1994; 12: 53–61.
5. Doris AB, Wahle K, MacDonald A, Morris S, Coffey I, Muir W, Blackwood D. *Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia*. Schizophr. Res. 1998; 31: 185–196.
6. Mahadik SP, Mukherjee S, Horrobin DF, Jenkins K, Correnti EE, Scheffer R. *Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: comparison with bipolar patients and normal subjects*. Psychiatry Res. 1996; 63: 133–142.
7. Bates C, Horrobin DF, Eells K. *Fatty acids in plasma phospholipids and cholesterol esters from identical twins concordant and discordant for schizophrenia*. Schizophr. Res. 1991; 6: 1–7.
8. Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Glen AI. *Fatty acid levels in the brain of schizophrenics and normal controls*. Biol. Psychiatry 1991; 30: 795–805.
9. Yao JK, Leonard S, Reddy R. *Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients*. Schizophr. Res. 2000; 42: 7–17.
10. Assies J, Lieverse R, Vrenken P, Wanders RJA, Dingemans PMJA, Linszen D. *Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group*. Biol. Psychiatry 2001; 49: 510–522.
11. 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: 431–441.
12. Kudo I, Murakami M. *Phospholipase A2 enzymes. Prostagland. Lipid Mediat.* 2002; 68–69: 3–58.
 13. Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. *Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy.* *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 421–426.
 14. Noponen M, Sanfilippo M, Samanich K, Ryer H, Ko G, Angrist B, Wolkin A, Duncan E, Rotrosen J. *Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients.* *Biol. Psychiatry* 1993; 34: 641–649.
 15. Albers M, Meurer H, Marki F, Klotz J. *Phospholipase A2 activity in serum of neuroleptic naive psychiatric inpatients.* *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 94–98.
 16. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish S. *Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2.* *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 487–494.
 17. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. *Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 1995; 16: 1–6.
 18. Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh J, Kish SJ. *Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia.* *Brain Res.* 1999; 821: 407–413.
 19. Ward PE, Glen AIM, Macdonald DJ, Boyle RM, Glen ACA, Horrobin DF. *Type IV cPLA2 in red blood cells: a preliminary clinical evaluation of its use as a marker for schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 2000; 41: 259.
 20. Hudson CJ, Kennedy JL, Gotowiec A, Lin A, King N, Gojtan K, Macciardi F, Skorecki K, Meltzer HY, Warsh JJ, Horrobin DF. *Genetic variant near cytosolic phospholipase A2 associated with schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 1996; 21: 111–116.
 21. Doris AB, Wahle K, MacDonald A, Morris S, Coffey I, Muir W, Blackwood D. *Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 1998; 31: 185–196.
 22. Price SA, Fox H, St Clair D, Shaw DJ. *Lack of association between schizophrenia and a polymorphism close to the cytosolic phospholipase A2 gene.* *Psychiatr. Genet.* 1997; 7: 111–114.
 23. Frieboes RM, Moises HW, Gattaz WF, Yang L, Li T, Liu X, Vetter P, Macciardi F, Hwu HG, Henn F. *Lack of association between schizophrenia and the phospholipase-A(2) genes cPLA2 and sPLA2.* *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105: 246–249.
 24. Chowdari KV, Brandstaetter B, Semwal P, Bhatia T, Deshpande S, Reddy R, Wood J, Weinberg CR, Thelma BK, Nimgaonkar VL. *Association studies of cytosolic phospholipase A2 polymorphisms and schizophrenia among two independent family-based samples.* *Psychiatr. Genet.* 2001; 11: 207–212.
 25. Lee KH, Ramchand CN, Wei J, Telang SD, Vankar GK, Shah S, Peet M. *Association of the Ban I dimorphic site at the human cytosolic phospholipase A2 gene with schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 1998; 29: 128.
 26. Wei J, Lee KH, Hemmings GP. *Is the cPLA2 gene associated with schizophrenia?* *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 480–481.
 27. Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Hauser J. *Cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism and eye movement disturbances in schizophrenia.* *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002; 12, suppl. 3: 281.
 28. Strauss J, Zhang XR, Barron Y, Ganguli R, Nimgaonkar VL. *Lack of association between schizophrenia and a pancreatic phospholipase-A2 gene (PLA2G1B) polymorphism.* *Psychiatr.*

- Genet. 1999; 9: 153–155.
29. Thomas EA, Dean B, Pavey G, Sutcliffe JG. *Increased CNS levels of apolipoprotein D in schizophrenic and bipolar subjects: Implications for the pathophysiology of psychiatric disorders.* Proc. Natl. Acad. Sc. 2001; 98: 4066–4071.
 30. Thomas EA, Dean B, Scarr E, Copolov D, Sutcliffe JG. *Differences in neuroanatomical sites of apoD elevation discriminate between schizophrenia and bipolar disorder.* Mol. Psychiatry 2003; 8: 167–175.
 31. Mimmack ML, Ryan M, Baba H, Navarro-Ruiz J, Iritani S, Faull RLM, McKenna PJ, Jones PB, Arai H, Starkey M, Emson PC, Bahn S. *Gene expression analysis in schizophrenia: Reproducible up-regulation of several members of the apolipoprotein L family located in high-susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 22.* Proc. Natl. Acad. Sc. 2002; 99: 4680–4685.
 32. Pettegrew JW, Keshavan M, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. *Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 563–568.
 33. Williamson P, Drost D, Stanley J, Carr T, Morrison S, Merskey H. *Localized phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 578.
 34. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Morrison-Stewart S, Thompson RT. *Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an in vivo 31P-MR spectroscopy study.* Schizophr. Res. 1994; 13: 209–215.
 35. 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: 399–406.
 36. Volz HP, Rossger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wende B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. *Increase of phosphodiesterases during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal 31P-magnetic resonance spectroscopic study.* Biol. Psychiatry 1999; 45: 1221–1225.
 37. Shioiri T, Kato T, Inubushi T, Murashita J, Takahashi S. *Correlations of phosphomonoesters by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobes and negative symptoms in schizophrenia.* Psychiatry Res. 1994; 55: 223–235.
 38. Deicken RF, Merrin EL, Floyd TC, Weiner MW. *Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia.* Schizophr. Res. 1995; 14: 177–181.
 39. Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Fuji K, Murashita J, Inubushi T, Someya T. *Frontal lobe membrane phospholipid metabolism and ventricle to brain ratio in schizophrenia: preliminary 31P-MRS and CT studies.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2000; 250: 169–174.
 40. Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. *31 phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia.* Biol. Psychiatry 1994; 36: 503–510.
 41. Yao JK, Stanley JA, Reddy RD, Keshavan MS, Pettegrew JW. *Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites.* Biol. Psychiatry 2002; 52: 823–830.
 42. Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. *Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 958–960.
 43. Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeleiderer SOR, Schmidt B, Volz HP, Blanz B, Kaiser WA. *31P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia.* Eur. Radiol. 2003; 13: 763–770.
 44. Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. *Prefrontal membrane*

- phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo 31P MRS study.* Mol. Psychiatry 2003; 8: 316–323.
45. Potwarka JJ, Drost DJ, Williamson PC, Carr T, Canaran G, Rylett WJ, Neufeld RW. *A 1H-decoupled 31P chemical shift imaging study of medicated schizophrenic patients and healthy controls.* Biol. Psychiatry 1999; 45: 687–693.
 46. Volz HP, Rzanny R, May S, Hegewald H, Preussler B, Hajek M, Kaiser WA, Sauer H. *31P magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique – preliminary findings.* Biol. Psychiatry 1997; 41: 644–648.
 47. Volz HP, Rzanny R, Rossgger 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: 399–404.
 48. Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJ. *Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans.* J. Invest. Dermatol. 1992; 98: 812–815.
 49. Lorenzen A, Stannek C, Burmeister A, Kalvinsh I, Schwabe U. *G protein-coupled receptor for nicotinic acid in mouse macrophages.* Biochem. Pharmacol. 2002; 64: 645–648.
 50. Horrobin DF. *Schizophrenia: a biochemical disorder?* Biomed. 1980; 32: 54–55.
 51. Rybakowski J, Weterle R. *Niacin test in schizophrenia and affective illness.* Biol. Psychiatry 1991; 29: 834–836.
 52. 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: 507–513.
 53. 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.
 54. Ward PE, Sutherland J, Glen T, Glen A. *Niacin skin test in schizophrenia: a preliminary report.* Schizophr. Res. 1998; 29: 269–274.
 55. Shah SH, Vankar GK, Peet M, Ramchand CN. *Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin.* Schizophr. Res. 2000; 43: 163–164.
 56. 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: 368–370.
 57. 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.
 58. Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. *Diminished skin flush response to niacin in schizophrenia.* Biol. Psychiatry 2001; 49: 54.
 59. 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: 237–247.
 60. Puri BK, Richardson AJ, Easton T. *Association of niacin flush response with schizophrenia symptoms.* Schizophr. Res. 2000; 41: 251.
 61. 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.
 62. Shah SH, Ramchand CN, Peet M. *The niacin skin flush test: first-degree relatives show responses intermediate between patients and controls.* Schizophr. Res. 1999; 36: 314.
 63. Waldo MC. *Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics.* Schizophr. Res. 1999; 40: 49–53.
 64. Christensen O, Christensen E. *Fat consumption and schizophrenia.* Acta Psychiatr. Scand. 1988; 78: 587–591.
 65. Mellor J, Laugharne J, Peet M. *Omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenic patients.*

- Hum. Psychopharmacol. 1996; 11: 39–46.
66. Puri BK, Richardson AJ. *Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 188–189.
 67. Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DF, Easton T, Saeed N, Oatridge A, Hajnal JV, Bydder GM. *Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes*. Int. J. Clin. Pract. 2000; 54: 57–63.
 68. Shah S, Ramchand CN, Peet M. *Eicosapentaenoic acid (EPA) as an adjunct to neuroleptic therapy in the treatment of schizophrenia*. 9th Schizophrenia Winter Workshop, Davos, 7–13 February 1998.
 69. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. *Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2001; 49: 243–251.
 70. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. *Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1596–1598.
 71. Peet M, Horrobin DF. *A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms*. J. Psychiatr. Res. 2002; 36: 7–18.
 72. Horrobin DF, Glen AIM, Cantrill RC. *Clozapine: Elevation of membrane unsaturated lipid levels as a new mechanism of action*. Schizophr. Res. 1997; 24: 214.
 73. Thomas EA, Danielson PE, Nelson PA, Pribyl TM, Hilbush BS, Hasei KW, Sutcliffe JG. *Clozapine increases apolipoprotein D expression in rodent brain: towards a mechanism for neuroleptic pharmacotherapy*. J. Neurochem. 2001; 76: 789–796.
 74. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. *A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 2071–2074.
 75. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Lee BA, Agarwal R, Fenton WS, Yolken RH. *Placebo response in a double-blind therapeutic trial in stabilized outpatients with schizophrenia*. Schizophr. Res 2003; 59: 97–98.

Otrzymano: 27.01.2003

Zrecenzowano: 25.04.2003

Przyjęto do druku: 5.09.2003

Adres: Katedra i Klinika Psychiatryczna AM
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27
grzegorz@psych.waw.pl