

Zaburzenia lipidów błon komórkowych w etiopatogenezie schizofrenii i chorób afektywnych

Lipid disturbances of cell membranes in the etiopathogenesis of schizophrenia and affective illnesses

Piotr Lewandowski, Janusz Rybakowski

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Rybakowski

W pracy przedstawiono znaczenie zaburzeń lipidów błon komórek nerwowych w etiopatogenezie schizofrenii i chorób afektywnych, ze szczególnym uwzględnieniem roli fosfolipaz.

In the paper, an importance of lipid disturbances of neural membranes in the etiopathogenesis of schizophrenia and affective illnesses, with special emphasis of the role of phospholipases is presented.

schizofrenia
choroby afektywne
fosfolipazy

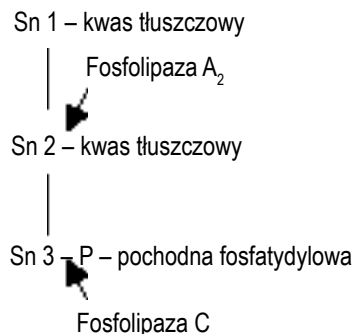
schizophrenia
affective illnesses
phospholipases

Wstęp

Koncepcja schizofrenii i chorób afektywnych jako chorób „endogennych” zakłada istotny udział czynników biologicznych w ich etiopatogenezie. Składa się na nie zarówno predyspozycja genetyczna, jak i inne procesy o charakterze biologicznym, działające w okresie płodowym i okołoporodowym oraz w trakcie życia, pozostające w ciągłej interakcji z rozwojem psychofizycznym i wydarzeniami stresowymi.

Dotychczasowe teorie biologiczne schizofrenii i chorób afektywnych skupiały się na znaczeniu zaburzeń neuroprzekaźników mózgowych, głównie takich, jak dopamina, noradrenalina czy serotonina. Pozwalało to na w miarę spójną interpretację wielu stwierdzanych nieprawidłowości biochemicznych, a przede wszystkim mechanizmu działania leków psychotropowych, takich jak leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne. W niniejszym artykule chcielibyśmy przedstawić dane wskazujące, że istotną rolę etiopatogenetyczną w schizofrenii i chorobach afektywnych mogą odgrywać również zaburzenia metabolizmu lipidów (głównie fosfolipidów) błon komórkowych.

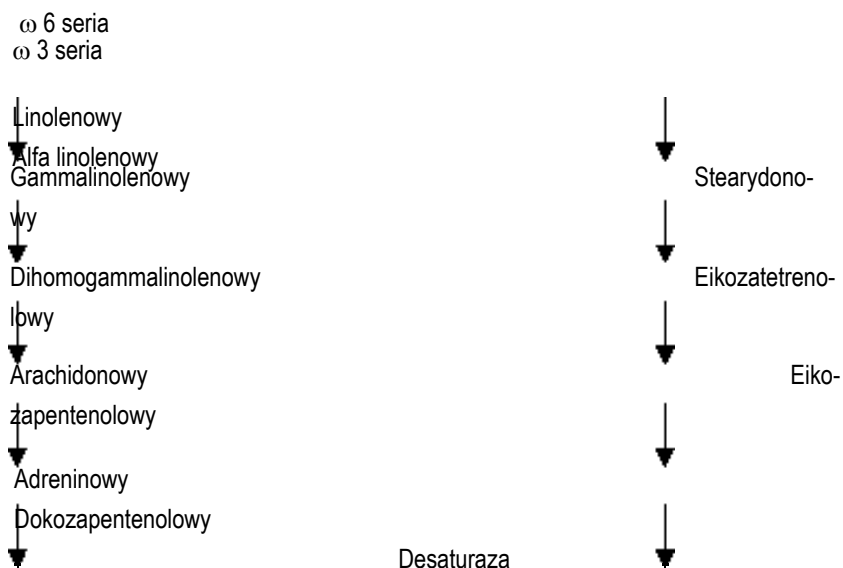
Błony komórkowe neuronów są w znacznym stopniu zbudowane z fosfolipidów. Z syntezą i rozpadem fosfolipidów błonowych związane jest też tworzenie się nowych połączeń synaptycznych komórek nerwowych, a w konsekwencji cytoarchitektonika mózgu. Rdzeniem struktury fosfolipidów jest glicerol, do którego dwóch atomów węgla przyłączone są kwasy tłuszczowe, a do trzeciego fosfatydylowe pochodne choline, etanolaminy, inozytolu lub seryny. Przedstawiono to na rys. 1.



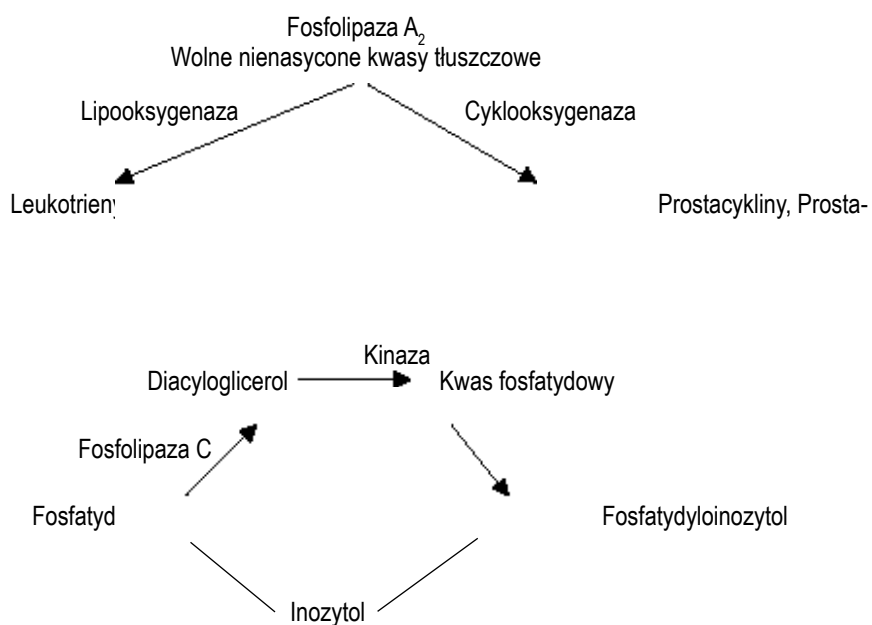
Rys. 1 Struktura chemiczna fosfolipidów i miejsce działania głównych enzymów

W cyklu przemian lipidów początkowy etap tworzą nienasycone kwasy tłuszczowe dostarczane do organizmu wraz z pokarmem. Wśród nich główną rolę odgrywają kwas linolenowy (prekursor kwasów tłuszczowych serii n-6) i alfa linolenowy (prekursor serii n-3). Ulegają one w wątrobie transformacji, w wyniku działania enzymów desaturazy oraz elongazy, w wiele innych kwasów tłuszczowych, z których najważniejszy to kwas arachidonowy (arachidonic acid – AA), z serii n-6, i kwasy eikozapentenolowy (eicosapentaenoic acid – EPA) i dokozaheksenolowy (docosahexaenoic acid – DHA), z serii n-3. Związki te są prekursorami ważnych substancji biologicznych, takich jak prostaglandyny i leukotrieny. W wyniku działania acylotransferazy, wbudowywane są one w skład błon neuronalnych. Szlaki metaboliczne tworzenia kwasów tłuszczowych obu serii przedstawiono na rys. 2.

Grupą enzymów mających szczególne znaczenie, jeśli chodzi o metabolizm fosfolipidów, są fosfolipazy. Fosfolipaza A₂ (PLA₂) działa głównie w miejscu Sn2 odszczepiając wolne kwasy tłuszczowe i zwiększając ich pulę (dotyczy to przede wszystkim takich kwasów, jak AA i DHA). Działanie fosfolipazy A₂ podlega wpływom licznych neuroprzekaźników, m.in. dopaminy (receptor D₂), serotoniny (receptor 5HT₂), kwasu glutaminowego czy acetylocholine [1, 2]. Fosfolipaza C (PLC) działa głównie w miejscu Sn3 i może przez to odgrywać rolę w regulacji stężenia również innych substancji (np. fosfatydyloinozytolu), istotnych dla przekazywania wewnątrzkomórkowego. Istnieje kilka rodzajów fosfolipaz zarówno A₂, jak i C w organizmie człowieka, a ich aktywność kodowana jest przez zespół genów, których lokalizacja została już dość szczegółowo określona. Aktywność fosfolipaz A₂ warunkują geny znajdujące się na chromosomach 1p, 8q i 12q, natomiast geny dla fosfolipaz C występują na chromosomach 2q, 11q, 16q, 20q i 20p [3]. Fosfolipazy są najważniejszym ogniwem łączącym metabolizm fosfolipidów z innymi cyklami metabolicznymi o istotnym znaczeniu dla organizmu. Przedstawiono to na rys. 3.



Rys.2 Przekształcenia nienasyconych kwasów tłuszczowych



Rys. 3 Fospolipazy w cyklach metabolicznych fosfolipidów

Chociaż zgodnie z kraepelinowską dychotomią zaburzeń psychicznych schizofrenia i choroby afektywne mają stanowić dwie odrębne grupy chorób, to jednak wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazuje na powiązania genetyczne i biochemiczne między nimi. Jednym z takich ogniw mogą być również zaburzenia metabolizmu lipidów. Aktualne teorie dotyczące znaczenia fosfolipidów błonowych w etiopatogenezie schizofrenii i chorób afektywnych postulują, że pierwotne zaburzenie metaboliczne w obu tych chorobach dotyczy zmienionej aktywności fosfolipazy A₂ i mogą mu towarzyszyć nieprawidłowości w zakresie również innych elementów gospodarki lipidowej.

Zaburzenia lipidów błon komórkowych

Zaburzenia kwasów tłuszczowych i prostaglandyn

Pierwszą koncepcją nawiązującą do możliwości zaburzeń gospodarki lipidowej w schizofrenii była teoria deficytu prostaglandyn w tej chorobie, sformułowana w końcu lat 70. przez Horrobina [4]. Autor ten postulował, że w schizofrenii występuje „nie-wydolność” odczynu zapalnego, za co miałyby być odpowiedzialna niedostateczna produkcja z kwasów tłuszczowych niektórych mediatorów zapalenia, takich jak prostaglandyny. W celu weryfikacji tej hipotezy zaproponował on tzw. test niacynowy (niacin flushing test), który polega na podaniu doustnym 200 mg kwasu nikotynowego (niacyny). U osób zdrowych w ciągu godziny od podania niacyny, w wyniku syntezy prostaglandyn, dochodzi do powstania rumieniowej reakcji skórnej spowodowanej rozszerzeniem naczyń krwionośnych [5].

Po zastosowaniu testu niacynowego, Rybakowski i Weterle [6] wykazali brak reakcji rumieniowej u 8 z 33 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (24%), podczas gdy reakcja taka występowała u wszystkich pacjentów z chorobą afektywną w okresie depresji. W dużej grupie chorych na schizofrenię (126 osób), u większości których przeważały objawy deficytowe (negatywne), Glen i wsp. [7] stwierdzili brak reakcji rumienia u 60% badanych. W badaniu Hudsona i wsp. [8] rumień po podaniu niacyny pojawił się u wszystkich osób kontrolnych, u 94% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i tylko u 57% chorych na schizofrenię. W ostatnim badaniu, wykonanym z zastosowaniem testu skórniego z niacyną, mierzącego rozszerzenie naczyń skórnych, Ward i wsp. [9] stwierdzili brak lub minimalną reakcję u 83% chorych na schizofrenię, w porównaniu z 23% osób zdrowych.

Prekursorem w procesie syntezy prostaglandyny PGD₂, odgrywającej istotną rolę w mechanizmie testu niacynowego, jest kwas arachidonowy. W badaniu Glena i wsp. [7] brak reakcji rumienia wykazywał korelację z niskim stężeniem kwasu arachidonowego w błonie komórkowej erytrocytów. Można to interpretować jako wynik podwyższonej aktywności fosfolipazy A₂. W ostatnim doniesieniu Hudsona i wsp. [10] chorzy na schizofrenię nie wykazujący reakcji rumienia wykazywali wyższą aktywność PLA₂ w porównaniu z chorymi na schizofrenię i osobami zdrowymi.

W ostatnich latach zgromadzono dane wskazujące również, że w schizofrenii może mieć miejsce czynnościowy niedobór niektórych niezbędnych kwasów tłuszczowych, i że może się on wiązać z występowaniem niektórych objawów psychopatologicznych,

a próby uzupełnienia niedoboru tych kwasów mogą mieć działanie terapeutyczne. Bogatym źródłem wolnych nienasyconych kwasów tłuszczowych są jajka, ryby i mięso. Christensen i Christensen [11], analizując wyniki epidemiologicznych badań przeprowadzonych pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia nad występowaniem i przebiegiem schizofrenii, wykazali, że na obszarach, gdzie dieta jest bogata w wyżej wymienione produkty, stwierdza się istotnie lżejszy przebieg schizofrenii.

Dwa badania nad stężeniem kwasów tłuszczowych w erytrocytach chorych na schizofrenię wskazują na obniżenie stężenia kwasu arachidonowego (AA), związku z serii kwasów tłuszczowych n-6 [7, 12]. Natomiast badania nad znaczeniem suplementacji kwasów tłuszczowych u chorych na schizofrenię wskazują na korzystne działanie kwasu eikozapentenołowego (EPA), kwasu z serii n-3, który to związek w badaniach eksperymentalnych wykazywał własności hamowania aktywności fosfolipazy A_2 [13]. Peet i Mellor [14] w badaniu kontrolowanym wykazali, że dodanie EPA do kuracji neuroleptycznej powoduje istotnie większą poprawę stanu psychicznego chorych na schizofrenię niż dodanie placebo lub dodanie kwasu dihomogammalinolenowego, stanowiącego prekursor AA, związku z serii n-6. Korzystne działanie EPA u chorych na schizofrenię zostało wykazane w dwóch innych badaniach – w jednym jako uzupełnienie kuracji neuroleptycznej [15], w drugim jako monoterapia u chorego na schizofrenię dotychczas nie lezonego [16].

Zaburzenia aktywności fosfolipazy A_2

W ostatnich latach u chorych na schizofrenię w kilku badaniach stwierdzono zmiany w aktywności fosfolipazy A_2 oraz nieprawidłowości w zakresie genetyki molekularnej tego enzymu. Wyniki tych badań są jednak niejednoznaczne. W kilku pracach zanotowano zwiększenie aktywności fosfolipazy A_2 w surowicy u chorych na schizofrenię [17, 18, 19], czego nie potwierdzono w innych [20, 21]. Gattaz i wsp. [22] stwierdzili zwiększenie aktywności fosfolipazy A_2 w płytkach krwi, natomiast w pilotowych badaniach własnych wykonanych w małej grupie chorych na schizofrenię nie otrzymujących leków neuroleptycznych stwierdziliśmy, że aktywność fosfolipazy A_2 w płytkach krwi była istotnie niższa niż w grupie osób zdrowych [23].

Spektroskopowe badania NMR mózgu pacjentów ze schizofrenią wskazują na wysokie poziomy fosfodiesterów, głównie w korze przedczołowej, co można interpretować jako wynik zwiększonego rozpadu fosfolipidów pod wpływem działania fosfolipazy A_2 [24]. Ross i wsp. [25] wykonali badania aktywności dwóch rodzajów fosfolipazy A_2 : zależnej i niezależnej od jonów wapnia, w mózgach zmarłych chorych na schizofrenię. Aktywność pierwszego rodzaju enzymu była istotnie zmniejszona w korze czołowej i skroniowej, w porównaniu z grupą kontrolną, podczas gdy aktywność drugiego była istotnie zwiększona.

Badania wykonywane metodą genetyki molekularnej mają na celu ustalenie, czy polimorfizmy genów kodujących poszczególne fosfolipazy A_2 wykazują odrębności u chorych na schizofrenię. Hudson i wsp. [26] stwierdzili, że polimorfizm genu kodującego aktywność komórkowej fosfolipazy A_2 , znajdującego się na chromosomie 1, jest inny u chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Różnice w za-

kresie innego odcinka tego genu między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi wykazali również Peet i wsp. [27]. Zjawisko to nie zostało jednak potwierdzone przez innych badaczy [28, 29].

Podobnie różnorodne wyniki otrzymano badając wpływ podawania leków neuroleptycznych na aktywność enzymu. Gattaz i wsp. [18, 22] stwierdzili u chorych na schizofrenię spadek aktywności enzymatycznej PLA_2 w surowicy i płytkach krwi po leczeniu neuroleptycznym. W badaniach eksperymentalnych Trzeciak i wsp. [30] wykazali, że niektóre leki neuroleptyczne powodują spadek, podczas gdy inne – wzrost aktywności enzymatycznej PLA_2 w mózgu szczurów. W badaniu własnym stwierdziliśmy, że poprawa stanu psychicznego chorych na schizofrenię po leczeniu neuroleptycznym wiąże się ze wzrostem aktywności PLA_2 do wartości spotykanych u osób zdrowych [23]. W badaniach eksperymentalnych wykazano natomiast, że fosfolipaza A_2 podlega stymulacji ze strony receptorów dopaminergicznych D_2 oraz serotonergicznych $5HT_2$, których blokowanie stanowi jeden z głównych farmakologicznych mechanizmów działania leków neuroleptycznych, zarówno typowych, jak i atypowych [1, 2].

Zaburzenia lipidów błon komórkowych a neurorozwojowa koncepcja schizofrenii

Według obecnych poglądów, schizofrenia jest chorobą, w której dochodzi do zaburzeń rozwoju mózgu. Na istnienie takich zaburzeń wskazują stwierdzane w tej chorobie nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym, takie jak zwiększenie objętości komór mózgowych i zmniejszenie objętości całego mózgu oraz niektórych jego struktur, zwłaszcza układu limbicznego. Zmianom tym nie towarzyszy rozrost tkanki glejowej, co wskazuje na ich rozwojowy, a nie degeneracyjny charakter. Zmiany neurorozwojowe w schizofrenii mogą mieć różne przyczyny. Obok predyspozycji genetycznej wskazuje się na możliwość znaczenia infekcji wirusowej u matek w drugim trymestrze ciąży, komplikacji okołoporodowych doprowadzających do niedotlenienia oraz nieprawidłowych procesów reorganizacji struktur korowych w drugiej dekadzie życia [31].

Koncepcją starającą się wyjaśnić teorię neurorozwojową na poziomie biochemiczno-komórkowym jest „błonowa” teoria schizofrenii [32, 33]. Zakłada ona, że u podłoża patologicznych procesów leżą zaburzenia metabolizmu lipidów błony komórki nerwowej (m.in. nieprawidłowa aktywność fosfolipazy A_2), częściowo uwarunkowane genetycznie. Zmieniona aktywność fosfolipazy A_2 doprowadza do zmian struktury błony komórki nerwowej i do zaburzenia jej czynności. Fosfolipidy stanowią ważny składnik błony komórki nerwowej, a szczególnie połączeń pomiędzy neuronami, oraz zakończeń aksonów i dendrytów. Wśród wolnych kwasów tłuszczowych najważniejsze dla neuronów są AA i DHA, syntetyzowane z kwasów tłuszczowych przyjmowanych z pożywieniem. Są one konieczne do pełnego rozwoju połączeń i dróg nerwowych. Rosnące końcówki neuronów są bogate w fosfolipazy uwalniające kwas arachidonowy i DHA z błony komórkowej, a wzmożona aktywność enzymu zwiększa uwalnianie fosfolipidów z błony komórki nerwowej. Tak zmienione biochemicznie komórki ner-

wowe wytwarzają znacznie mniej połączeń neuronalnych niż komórki prawidłowe. Zwiększa się również eliminacja dendrytów, jaka ma miejsce w dojrzewającym mózgu, zmieniając mikrostrukturę dojrzałego już mózgu.

Za pomocą błonowej teorii schizofrenii można próbować wytłumaczyć działanie różnych czynników środowiskowych powodujących zaburzenie rozwoju mózgu. Infekcje wirusowe w drugim trymestrze ciąży matki mogą zmniejszać transformacje wolnych kwasów tłuszczowych, co w połączeniu z czynnikiem genetycznym (zmniejszoną aktywnością fosfolipazy A₂) może doprowadzać do strukturalnych zmian błon neuronalnych w postaci zmniejszonej ilości AA i DHA w ich strukturze. Również przy niskiej masie urodzeniowej dziecka, spowodowanej niedożywieniem matki w czasie ciąży i mniejszą podażą wolnych kwasów tłuszczowych w diecie, może pojawić się, przy współwystępowaniu podatności genetycznej, zmiana struktury błony komórkowej. Niedotlenienie w okresie okołoporodowym powoduje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z błon komórek nerwowych. Czynniki stresowe, poprzez zwiększanie poziomu kortyzolu i katecholamin, zmniejszają powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych niezbędnych dla budowy błon neuronalnych.

Istnieją koncepcje starające się szukać czynników etiopatogenetycznych schizofrenii w procesie ewolucyjnym gatunku ludzkiego, wychodzące z założenia, że schizofrenia stanowi zaburzenie najbardziej specyficzne dla naszego gatunku. Na podstawie badań epidemiologicznych, wskazujących na podobną częstość zachorowania na schizofrenię wśród populacji różnych kontynentów, Crow [34] dochodzi do wniosku, że zasadnicza mutacja (mutacje) w ludzkim genomie związana z predyspozycją do schizofrenii, musiała mieć miejsce przed 100–150 tys. lat, wtedy to bowiem gatunek ludzki, którego cechy genetyczne stwierdzone są u wszystkich osobników żyjących obecnie, rozprzestrzenił się z Afryki na wszystkie kontynenty. Uważa on, że mutacja dotyczyła genu związanego z rozwojem mowy i lateralizacji mózgowej. Wychodząc z podobnych przesłanek Horrobin [35] postuluje, że mutacja mogła dotyczyć genu (genów) związanego z gospodarką lipidową, np. genu kodującego aktywność fosfolipaz. W jej wyniku mogło dojść do istotnych zmian w zakresie gospodarki lipidowej, której największe konsekwencje dotyczyły rozwoju ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia lipidów błon komórkowych w chorobach afektywnych

Zaburzenia kwasów tłuszczowych i prostaglandyn

Badania przeprowadzane od połowy lat 90. dają względnie spójny obraz zaburzeń dotyczących stężeń poszczególnych kwasów tłuszczowych u chorych na depresję. Głównym przejawem tych zaburzeń jest deficyt kwasów tłuszczowych serii n-3. Po raz pierwszy Maes i wsp. [36] stwierdzili zmniejszenie w surowicy chorych na depresję stężenia kwasów tłuszczowych serii n-3 i w konsekwencji wzrost stosunku kwasu arachidonowego, z serii n-3, do eikozapentenolowego (EPA), jednego z najważniejszych kwasów serii n-6. Na możliwość powiązania zaburzeń w zakresie zawartości kwasów tłuszczowych ze stanem klinicznym chorych na depresję wskazuje praca Adamsa i wsp. [37], którzy wykazali, że stosunek stężeń AA/EPA zarówno w surowi-

cy, jak i w erytrocytach wykazuje dodatnią korelację z nasileniem objawów depresji. Również inni autorzy wykazali obniżone stężenie kwasów tłuszczowych serii n-3, a szczególnie DHA, w błonach komórkowych erytrocytów u chorych na depresję [38]. W swej ostatniej pracy Maes i wsp. [39] potwierdzili zjawisko deficytu kwasów serii n-3 u chorych na depresję, wskazując jednocześnie na istotną korelację między obniżeniem się stężenia kwasów tłuszczowych tej serii z nasileniem się reakcji o charakterze zapalnym. Kwasy serii n-3 wywierają działanie hamujące odczyn zapalny (m.in. powodują zmniejszenie produkcji cytokin tzw. „prozapalnych”), na co wskazują ostatnie badania eksperymentalne [40].

Badania dotyczące sekrecji prostaglandyn w chorobach afektywnych również wskazują, że aktywność tego układu jest zmieniona. Podczas gdy badanie z lat 70. wskazywało wzmózoną produkcję prostaglandyny PGE_1 w manii i osłabioną w depresji [41], wyniki uzyskane w latach 80. przez licznych autorów, badających stężenie prostaglandyny PGE_2 w surowicy oraz ślinie chorych na depresję, stwierdzają wzrost stężenia tych substancji [42, 43, 44].

Wyniki badań nad zmianami w zakresie stężeń kwasów tłuszczowych i sekrecji prostaglandyn w depresji wskazują, że stwierdzane nieprawidłowości w tych substancjach mogą sprzyjać występowaniu u chorych na depresję stanu nadmiernej reakcji o charakterze zapalnym. Jak wiadomo, zaburzenia o charakterze nadmiernego odczynu zapalnego zostały uznane w latach 90. jako jedna ze znaczących anomalii układu odpornościowego w depresji [45].

Zaburzenia aktywności fosfolipaz w chorobach afektywnych

W roku 1989 Hibbeln i wsp. [46] wysunęli hipotezę, w której wskazali, że większość zaburzeń biochemicznych w chorobach afektywnych można wyjaśnić przyjmując, że w chorobach tych mamy do czynienia z nadmierną aktywnością fosfolipazy A_2 . Przedstawili również wiele danych, głównie teoretycznych, tłumaczących skuteczność metod terapeutycznych chorób afektywnych powodujących normalizację aktywności tego enzymu. Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu w dużym stopniu potwierdziły słuszność ich hipotezy.

Wzmózona aktywność fosfolipazy A_2 występuje prawdopodobnie w obu postaciach chorób afektywnych. Jedynym badaniem, w którym bezpośrednio określano aktywność fosfolipazy A_2 w płytkach krwi w kilkunastoosobowej grupie chorych na depresję (zarówno w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, jak i dwubiegunowej), było badanie, które przeprowadzili Rybakowski i wsp. [23] stwierdzając istotne zwiększenie aktywności tego enzymu w ostrej fazie choroby w porównaniu z grupą osób zdrowych. W innych pracach autorzy stawiają taką koncepcję bądź na podstawie wyników badań dotyczących prostaglandyn i kwasów tłuszczowych, bądź na podstawie wyników uzyskanych z badań farmakologicznych, o których będzie mowa w następnym podrozdziale. W jedynym jak dotychczas badaniu przeprowadzonym metodą genetyki molekularnej stwierdzono odmienny rozkład izomorfizmu genu kodującego fosfolipazę A_2 zlokalizowanego na chromosomie 12 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, w porównaniu z osobami zdrowymi [47].

Podwyższona aktywność fosfolipazy A_2 w chorobie afektywnej dwubiegunowej może doprowadzać do zwiększonego uwalniania nienasyconych kwasów tłuszczowych – kwasu archidonowego, DHA, które są prekursorami prostaglandyn. Daje to podwyższony poziom wolnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, które ulegają przemianie w prostaglandyny. Przemiana w prostaglandyny ma miejsce aż do wyczerpania puli wolnych kwasów tłuszczowych. W tym momencie dochodzi do przejściowego niedoboru kwasów tłuszczowych (zmiana fazy chorobowej?) i następuje ponownie odbudowa puli wolnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, co może tłumaczyć cykliczność choroby afektywnej dwubiegunowej. W chorobie afektywnej dwubiegunowej mamy prawdopodobnie do czynienia również z zaburzeniem aktywności fosfolipazy C, co może doprowadzać do zaburzeń w zakresie produkcji myo-inozytolu wymaganego do syntezy fosfatydyloinozytolu, jednego z głównych „wtórnych przekaźników” komórkowych [48].

W przypadku choroby afektywnej jednobiegunowej, podwyższonej aktywności fosfolipazy A_2 , prawdopodobnie towarzyszą inne nieprawidłowości, takie jak podwyższona aktywność transacylazy niezależnej od koenzymu A. Przenosi ona kwas arachidonowy na Sn2 pozycje fosfolipidów, z których przez działanie fosfolipazy A_2 odłączany jest kwas tłuszczowy. Oba te enzymy odgrywają rolę w reakcjach o charakterze odpornościowym i zapalnym. Aktywność ich ulega zwrotnie zahamowaniu poprzez wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych serii n-3. Jak wiadomo, w depresji mamy do czynienia z deficytem w zakresie tych kwasów tłuszczowych.

Zaburzenia lipidów błon komórkowych a psychofarmakoterapia chorób afektywnych

W ostatnich latach zgromadzono również szereg dowodów wskazujących, że środki farmakologiczne stosowane do leczenia choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej mogą działać na system enzymów gospodarki lipidowej.

Dotychczasowe badania, zarówno eksperymentalne, jak i kliniczne, dotyczące wpływu leków przeciwdepresyjnych na aktywność fosfolipazy A_2 , wskazują na spadek aktywności tego enzymu po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Małecki i wsp. [49] wykazali obniżenie się aktywności PLA_2 w mózgu szczurów po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych. W badaniu własnym stwierdziliśmy, że aktywność PLA_2 w płytkach krwi u chorych na depresję, istotnie podwyższona w okresie ostrej fazy chorobowej, wracała do wartości podobnych jak u osób zdrowych po skutecznym leczeniu za pomocą leków przeciwdepresyjnych.

Już ponad 20 lat temu wykazano, że sole litu hamują uwalnianie kwasu arachidonowego (AA) zachodzące w następstwie stymulacji hormonalnej [50], dopiero jednak w ostatnich latach Chang i wsp. [51, 52] stwierdzili, że lit jest silnym inhibitorem PLA_2 , działającej na uwalnianie AA i że hamowanie to zachodzi już w granicach stężeń litu używanych w celach terapeutycznych (0,6 mM). Hamowanie przez sole litu aktywności fosfolipazy A_2 może być związane z mechanizmem profilaktycznego działania (zapobiegania zespołom maniakałnym i depresyjnym) u osób z chorobą

Störungen der Lipide der Zellhaut in Ätiopathogenese der Schizophrenie und affektiven Krankheiten

Zusammenfassung

Die Autoren besprechen die Angaben, die darauf hinweisen, dass die Störungen im Metabolismus der Lipide der Zellhaut eine wichtige ätiopathogenetische Rolle in der Schizophrenie und in den affektiven Krankheiten spielen können. Die jetzigen Theorien zur Bedeutung der Zellhautphospholipide in der Ätiopathogenese der Schizophrenie und in den affektiven Krankheiten sagen, dass die metabolische Urstörung in diesen beiden Krankheiten die veränderte Aktivität der Phospholipase A₂ betrifft. Diese Erscheinung können Unregelmäßigkeiten im Bereich anderer Elemente der Lipidenwirtschaft begleiten. Es wurde die Bedeutung des Mangels an manche notwendigen Fettsäuren bewiesen.

In den letzten Jahren wurden die Beweise darauf gesammelt, dass die pharmakologischen Mittel, die zur Behandlung der affektiven Krankheiten angewandt werden, auf das Enzymsystem der Lipidenwirtschaft einen Einfluss haben können.

Les troubles des lipides des membranes cellulaires dans l'étiopathogénèse de la schizophrénie et des maladies affectives

Résumé

Les auteurs présentent les données indiquant le rôle important des troubles du métabolisme des lipides (phospholipases surtout) des membranes cellulaires dans l'étiopathogénèse de la schizophrénie et des maladies affectives. Les récentes théories concernant le rôle des phospholipases indiquent que le premier trouble métabolique concerne le changement de l'activité de la phospholipase A₂ accompagné d'autres irrégularités du système lipide. On souligne surtout l'importance du déficit fonctionnel de certains lipides et des troubles de la sécrétion des prostaglandines. Au cours de dernières années on note plusieurs témoignages indiquant que les médicaments thérapeutiques dans les maladies affectives puissent influencer sur le système enzymatique des lipides.

Piśmiennictwo

1. Garcia MC, Kim HY. *Mobilization of arachidonate and docosahexaenoate by stimulation of the 5-HT_{2a} receptor in rat C6 glioma cells*. Brain Res. 1997; 768: 43–48.
2. Vial D, Piomelli D. *Dopamine D₂ receptors potentiate arachidonate release via activation of cytosolic, arachidonate-specific phospholipase A₂*. J. Neurochem. 1995; 64: 2765–2772.
3. Horrobin DF, Bennett CN. *New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1999; 60: 141–167.
4. Horrobin DF. *Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease*. Lancet 1977; 1: 936–937.
5. Horrobin DF. *Niacin flushing, prostaglandin E and evening primrose oil: a possible objective test for monitoring therapy in schizophrenia*. Orthomolec. Psychiatry 1980; 9: 33–34.
6. Rybakowski J, Weterle R. *Niacin test in schizophrenia and affective illness*. Biol. Psychiatry 1991; 29: 834–836.
7. Glen AIM, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi KS, Brayshaw N, Horrobin DF. *Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1996; 15: 9–15.
8. Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. *The niacin challenge test: Clinical manife-*

- station of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia?* Biol. Psychiatry 1997; 41: 507–513.
9. Ward P, Sutherland J, Glen E, Glen A. *Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report.* Schizophr. Res. 1998; 29: 269–274.
 10. Hudson C, Gotowiec A, Seeman M, Warsh J, Ross BM. *Clinical subtyping reveals significant differences in calcium-dependent phospholipase A2 activity in schizophrenia.* Biol. Psychiatry 1999; 46: 401–405.
 11. Christensen O, Christensen E. *Fat consumption and schizophrenia.* Acta Psychiatr. Scand. 1988; 78: 587–591.
 12. Peet M, Horrobin DF, Reynolds GP. *Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia?* Arch. Gen. Psychiatry 1994; 51: 665–666.
 13. Finnen MJ, Lovell CR. *Purification and characterisation of phospholipase A2 from human epidermis.* Biochem. Soc. Trans. 1991; 19: 915.
 14. Peet M, Mellor J. *Double-blind placebo-controlled trial on n-3 polyunsaturated fatty acids as an adjunct to neuroleptics.* Schizophr. Res. 1998; 29: 160.
 15. Shah S, Vankar GK, Telang SD, Ramchand CN, Peet M. *Eicosapentanoic acid (EPA) as an adjunct in the treatment of schizophrenia.* Schizophr. Res. 1998; 29: 158.
 16. Puri BK, Richardson AJ. *Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids.* Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 188–189.
 17. Gattaz WF, Kollisch M, Thurn T, Virtanen JA, Kinnunen PKJ. *Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy.* Biol. Psychiatry 1987; 22: 421–426.
 18. Gattaz WF, Hubner CVK, Nevalainen TJ. *Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study.* Biol. Psychiatry 1990; 28: 495–501.
 19. 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: 487–494.
 20. Albers M, Meurer H, Marki F, Klotz J. *Phospholipase A₂ activity in serum of neuroleptic-naive psychiatric inpatients.* Pharmacopsychiatry 1993; 26: 94–98.
 21. Katila H, Appelberg B, Rimon R. *No differences in phospholipase-A2 activity between acute psychiatric patients and controls.* Schizophr. Res. 1997; 26: 103–105.
 22. Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. *Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia.* Schizophr. Res. 1995; 16: 1–6.
 23. Rybakowski JK, Lewandowski P, Krzystanek M, Krzystanek E, Trzeciak HI. *Platelet phospholipase A2 activity in schizophrenic and depressed patients.* Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 9 (suppl. 5): 262.
 24. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. *Alteration in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 563–568.
 25. 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: 407–413.
 26. Hudson CJ, Kennedy JL, Gotowiec A, Lin A, King N, Gojtan K, Macciardi F, Skorecki K, Meltzerl HY, Warsh JJ, Horrobin DF. *Genetic variant near cytosolic phospholipase A2 associated with schizophrenia.* Schizophr. Res. 1996; 21: 111–125.
 27. Peet M, Ramchand CN, Lee J, Telang SD, Vankar GK, Shah S, Wei J. *Association of the Ban I dimorphic site at the human cytosolic phospholipase A2 gene with schizophrenia.* Psychiatr. Genet. 1998; 8: 191–192.

28. 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.
29. Price SA, Fox H, St Clair D, Shaw DJ. *Lack of association between schizophrenia and a polymorphism close to cytosolic phospholipase A2 gene*. Psychiatr. Gen. 1997; 7: 111–114.
30. Trzeciak HI, Kalaciński W, Małecki A, Kokot D. *Effect of neuroleptics on phospholipase A₂ activity in the brain of rats*. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1995; 245: 179–182.
31. Rybakowski J. *Patogeneza schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 1998; 7: 141–151.
32. Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. *The membrane hypothesis of schizophrenia*. Schizophr. Res. 1994; 13: 195–207.
33. Horrobin DF, Glen AIM, Hudson CJ. *Possible relevance of genetic abnormalities and genetic interactions in psychiatric disorders: The relationship between dyslexia and schizophrenia*. Med. Hypoth. 1995; 45: 605–613.
34. Crow TJ. *Constraints on concepts of pathogenesis: language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 1011–1014.
35. Horrobin DF. *Schizophrenia: the illness that made us human*. Med. Hypoth. 1998; 50: 269–288.
36. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. *Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids*. J. Affect. Disord. 1996; 38: 35–46.
37. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. *Arachidonic acid to eicosapentenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression*. Lipids 1996; 31 (supl.): 157–161.
38. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. *Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 315–319.
39. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. *Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients*. Psychiatry Res. 1999; 85: 275–291.
40. Davidson J, Bonner SA, Rotondo D. *Eicosapentaenoic acid attenuates the production of pro-inflammatory cytokines in human blood*. Brit. J. Pharmacol. 1997; 122 (supl. 2), 355.
41. Abdulla YH, Hamadah K. *Effect of ADP on PGE1 formation in blood platelets from patients with depression, mania and schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1975; 127: 591–595.
42. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B. *Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series*. Psychiatry Res. 1986; 17: 41–47.
43. Lieb J, Karmali R, Horrobin DF. *Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression*. Prostaglandins Leukot. Med. 1983; 10: 361–367.
44. Nishino S, Ueno R, Ohishi K, Sakai T, Hayaishi O. *Salivary prostaglandin concentrations: possible state indicators for major depression*. Am. J. Psychiatry 1989; 146: 365–368.
45. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. *Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej*. Psychiatr. Pol. 1996; 30: 771–782.
46. Hibbeln JR, Palmer JW, Davis JM. *Are disturbances in lipid-protein interactions by phospholipase-A2 a predisposing factor in affective illness?* Biol. Psychiatry 1989; 25: 945–961.
47. Jacobsen NJO, Franks EKE, Owen MJ, Craddock NJ. *Mutational analysis of phospholipase A2A: a positional candidate susceptibility gene for bipolar disorder*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 274–279.
48. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghaus B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolsky P, Joober R, Nilsson A, Prochazka H, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzin-

- ger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M. *Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder*. Mol. Psychiatry 1998; 3: 534–538.
49. Małecki A, Kucia K, Krupka-Matuszczyk I, Trzeciak HI. *The effect of antidepressants on phospholipase A₂ activity in the brain of rats*. W: Teelken, Korf, red. *Neurochemistry*. New York: Plenum Press; 1997, s. 1035–1038.
50. Manku MS, Horrobin DF, Karmazyn M, Cunnane SC. *Prolactin and zinc effects on rat vascular reactivity: possible relationship to dihomo-gamma-linolenic acid and to prostaglandin synthesis*. Endocrinol. 1979; 104: 774–779.
51. Chang MCJ, Grange E, Rabin O, Bell J.M, Allen DD, Rapoport SI. *Lithium decreases turnover of arachidonate in several brain phospholipids*. Neurosci. Lett. 1996; 220: 171–174.
52. Chang MC, Jones CR. *Chronic lithium treatment decreases brain phospholipase A₂ activity*. Neurochem. Res. 1998; 23: 887–892.
53. Balsinde J, Dennis EA. *Function and inhibition of intracellular calcium-independent phospholipase A₂*. J. Biol. Chem. 1997; 272: 16069–16072.
54. Faroqui AA, Yank HC, Rosenberger TA, Horrocks LA. *Phospholipase A₂ and its role in brain tissue*. J. Neurochem. 1997; 69: 889–901.

Otrzymano: 27.11.1999

Zrecenzowano: 19.01.2000

Przyjęto do druku: 01.08.2001

Adres: Piotr Lewandowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33