

Marta Grancow-Grabka

**Wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych
omega-3 na wybrane funkcje poznawcze u chorych
z pierwszym epizodem schizofrenii**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Tomasz Pawełczyk

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź 2016

STRESZCZENIE

Deficyt w obszarze funkcjonowania poznawczego jest stałym fenomenem opisywanym w populacji osób z rozpoznaniem schizofrenii. Obniżenie sprawności funkcji poznawczych cechuje znaczącą większość osób chorych na schizofrenię i kształtuje się na poziomie od około 1 do 2 odchyłeń standardowych poniżej wyników uzyskiwanych w populacji osób zdrowych. Ostatnie badania potwierdzają, że ten aspekt choroby jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym przebiegu schizofrenii.

Metaanalizy przeprowadzonych badań wskazują, że suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 w chronicznej fazie schizofrenii wydaje się być nieskuteczna w zakresie poprawy stanu psychicznego. Odnotowano natomiast korzystny wpływ takich interwencji na inne aspekty leczenia przy wysokim bezpieczeństwie ich stosowania.

Przeprowadzone dotychczas badania nie wykluczają potencjalnie pozytywnego wpływu stosowania WKT omega-3 we wcześniejszych etapach choroby, przy dłuższym okresie trwania suplementacji oraz w zakresie funkcjonowania poznawczego osób chorujących.

Hipotezy badawcze:

1. Interwencja z wykorzystaniem WKT omega-3 wiąże się z istotną poprawą funkcji poznawczych obserwowaną po 8 i 26 tygodniach w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.
2. Długoterminowa (26 tygodni) interwencja z użyciem WKT omega-3 wiąże się z istotnie większym wzrostem sprawności funkcji poznawczych w porównaniu z interwencją krótkoterminową (8 tygodni).
3. Istnieje istotna korelacja pomiędzy zmianami sprawności funkcji poznawczych a zmianami nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych za pomocą skali zespołów pozytywnego negatywnego (PANSS) i skali Calgary do oceny depresji w schizofrenii (CDSS) po 8 i 26 tygodniach interwencji aktywnej z wykorzystaniem WKT omega-3 w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych za pomocą leków przeciwpsychotycznych.

Główny cel badania

Ocena wpływu suplementacji WKT omega-3 na sprawność wybranych funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

Szczegółowe cele badania

1. Identyfikacja domen funkcjonowania poznawczego ulegających największej zmianie pod wpływem suplementacji WKT omega-3 trwającej 8 i 26 tygodni u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.
2. Porównanie krótkoterminowej suplementacji WKT omega-3 (8 tygodni) z długoterminową (26 tygodni) w zakresie wpływu na funkcje poznawcze u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.
3. Ocena związku między zmianą nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych skalami PANSS i CDSS a zmianą sprawności funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi i preparatem kwasów tłuszczowych omega-3.

Metody

W grupie 71 osób z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo, badanie polegające na ocenie skuteczności suplementacji z użyciem skoncentrowanego oleju rybiego bogatego w WKT omega-3 w porównaniu z placebo w zakresie wpływu na sprawność wybranych funkcji poznawczych. Oceniana interwencja stanowiła uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego. W trakcie badania uczestnicy byli trzykrotnie badani skalami psychometrycznymi (PANSS, CDSS) i neuropsychologicznymi (test fluencji słownej, test powtarzania cyfr wprost i wstecz, test łączenia punktów), tj. przed rozpoczęciem interwencji oraz w 8 i 26 tygodniu jej trwania.

Wyniki

W badaniu zaobserwowano, iż suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 u osób z pierwszym epizodem schizofrenii wiązała się z poprawą wskaźników sprawności wybranych funkcji poznawczych obserwowaną po 8 i 26 tygodniach interwencji.

Po 8 tygodniach suplementacji poprawie uległa fluencja słowna fonologiczna w grupie osób otrzymujących aktywną interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach trwania interwencji fluencja słowna fonologiczna uległa dalszej poprawie, a ponadto istotnej korzystnej zmianie uległy także pozostałe wyniki przeprowadzonych testów neuropsychologicznych - fluencja słowna semantyczna, powtarzanie cyfr wprost i wspak, czas wykonania części A testu łączenia punktów (TMT-A). Ponadto zmniejszeniu uległa liczba błędów w części B testu łączenia punktów (TMT-B). Uzyskane wyniki wskazują, że po 8 tygodniach interwencji WKT omega-3 w ocenianej populacji poprawie uległa płynność myślenia werbalnego oceniana za pomocą fluencji fonologicznej, zaś po 26 tygodniach poprawie podlegała płynność myślenia werbalnego w kategorii semantycznej, szybkość psychomotoryczna, funkcje wykonawcze oraz pamięć operacyjna oraz pojemność pamięci bezpośredniej, a zatem do uzyskania poprawy w tych wymiarach funkcjonowania poznawczego było konieczne stosowanie interwencji aktywnej przez dłuższy czas. Istotność kliniczną obserwowanych zmian można uznać za małą do umiarkowanej (wg klasyfikacji Cohena).

Wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych korelowały z wskaźnikami stanu psychicznego mierzonymi za pomocą skali PANSS. Nasilenie objawów pozytywnych korelowało z ilością błędów persewacyjnych w teście fluencji słownej po 8 tygodniach interwencji, a po 26 tygodniach sprawność wykonania testów fluencji korelowała pozytywnie z nasileniem objawów ogólnych oraz zmianą całkowitego nasilenia objawów chorobowych skali PANSS. Nie zaobserwowano natomiast korelacji między nasileniem objawów negatywnych skali PANSS i depresyjnych mierzonych skalą CDSS a wynikami testów neuropsychologicznych.

Wnioski

Zastosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi prowadzi do poprawy wyników wybranych obszarów funkcjonowania poznawczego. Biorąc pod uwagę znaczenie funkcjonowania poznawczego w schizofrenii dla krótko- i długoterminowego rokowania w tej chorobie, wyniki przedstawionego badania zachęcają do rozważenia suplementacji WKT omega-3 jako zalecanego postępowania w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii.

SUMMARY

Deficiency in the area of cognitive functioning is a phenomenon, which has constantly been observed in the population of schizophrenia patients. Decrease in cognitive abilities is characteristic of a significant majority of schizophrenia patients and is expressed by the level of approximately 1 to 2 Standard Deviations below the results obtained in healthy people. The recent research showed that that aspect of the disease was a strong and independent predictive factor for the clinical course of schizophrenia.

Metaanalyses of the current research studies indicate that supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the chronic phase of schizophrenia does not seem to be effective in terms of improvement in patient's mental condition. However, while retaining low risk of such treatment, a beneficial effect of such intervention on other aspects of the treatment has been noted.

The hitherto conducted studies have not ruled out a possible beneficial effect of a long-term omega-3 PUFA supplementation applied at earlier stages of the disease on cognitive abilities.

Research hypotheses:

1. Intervention with omega-3 PUFA entails significant improvement in cognitive functions observed after 8 and 26 weeks of supplementation in the group of patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.
2. A long-term (26 weeks) intervention with omega-3 PUFA is associated with a significantly higher increase in cognitive functioning compared to a short-term (8 weeks) one.
3. A significant correlation exists between changes in cognitive functions and intensity of psycho-pathological symptoms measured with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) after 8 and 26 weeks of omega-3 PUFA supplementation in the group of patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.

Primary aim of the study

The aim of the study was to assess the influence of omega-3 PUFA supplementation on the performance of selected cognitive functions in patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.

Detailed aims of the study

1. Identification of the domains of cognitive functioning which undergo greatest change under the influence of 8- and 26-week omega-3 PUFA supplementation in patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.
2. Comparison of a short-term omega-3 PUFA supplementation (8 weeks) with a long-term (26 weeks) one in relation to its effect on cognitive functions in patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.
3. Evaluation of relationship between the changes in severity of psycho-pathological symptoms, measured with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), and with the change in cognitive functioning capacity in the group of patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs.

Methods

A randomized, placebo-controlled study was conducted on a group of 71 patients diagnosed with the first episode of schizophrenia to evaluate the effect of supplementation with condensed fish oil rich in omega-3 PUFA, compared to placebo, on the performance of selected cognitive functions. The aforementioned intervention was applied additionally to the antipsychotic treatment. In the course of the study, the participants were examined using psychometric scales (PANSS, CDSS) as well as neuropsychological tests (Verbal Fluency Test, the Digit Span Test, in which digits are repeated in the correct and reverse order, and the Trail Making Test) three times, i.e. before the intervention as well as after week 8 and 26.

Results

Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with the first episode of schizophrenia was found to be associated with the improved indices of efficiency of the selected cognitive functions, which were observed after 8 and 26 weeks of intervention.

After 8 weeks of supplementation, the phonological verbal fluency improved in the group of patients with the active intervention as compared to patients receiving placebo. After 26 weeks of intervention, the phonological verbal fluency was increased; other results of the performed neuropsychological tests, such as the semantic verbal fluency, repetition of numbers forwards and backwards and the time of performing the Trail Making Test Part A also underwent significant beneficial changes. In addition, the number of errors was reduced in the Trail Making Test Part B. The obtained results indicate that fluidity of verbal thinking assessed by phonological fluency improved after 8 weeks of the intervention with omega-3 PUFA, and fluidity of verbal thinking in the semantic category, psychomotor speed, executive functions, working memory, and direct memory capacity were also elevated after 26 weeks. Thus, application of the active intervention for a longer time was necessary to achieve improvement in those dimensions of cognitive functioning. Clinical significance of the observed changes can be considered mild to moderate (according to the Cohen's classification).

The results obtained in neuropsychological tests correlated with the indices of the mental status measured by means of the PANSS. Intensity of positive symptoms correlated with the number of perseverative errors in the Verbal Fluency Test after 8 weeks of the intervention. After 26 weeks, the efficiency of performing fluency tests correlated positively with the intensity of general symptoms and with the change in overall severity of PANSS symptoms. No correlation between the intensity of PANSS negative symptoms or depressive symptoms evaluated by the CDSS and the results of neuropsychological tests was found.

Conclusions

Administration of omega-3 PUFA in patients with the first episode of schizophrenia treated with antipsychotic drugs led to an improvement in the results of the selected areas of cognitive functioning. Taking into consideration the significance of cognitive functioning in schizophrenia for its short- and long-term prognosis, the results of the study may encourage clinicians to consider supplementation with omega-3 PUFA as a recommended therapy in the treatment of the first episode of schizophrenia.