OMEGA-3-RASVAHAPOT SKITSOFRENIASSA

Janica Taskinen

Kandidaatin tutkielma

Ravitsemustiede

Lääketieteen laitos

Terveystieteiden tiedekunta

Itä-Suomen yliopisto

Elokuu 2020

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
TASKINEN, JANICA H: Omega-3-rasvahapot skitsofreniassa
Kandidaatin tutkielma, 31 sivua
Ohjaaja(t): Yliopistonlehtori, dosentti, FT Ruusunen Anu
Elokuu 2020

Avainsanat: Skitsofrenia, omega-3-rasvahapot

OMEGA-3-RASVAHAPOT SKITSOFRENIASSA

Skitsofrenia on psykiatrinen sairaus, joka tyypillisesti heikentää merkittävästi elämänlaatua. Skitsofreniaa sairastaa Suomessa noin 1 % väestöstä ja se on yleisin psykooseja aiheuttava mielenterveyden häiriö, joka on pitkäkestoinen ja usein krooninen sairaus. Sairaus koostuu negatiivisista, positiivisista ja hajanaisista oireista, jotka vaihtelevat eri potilailla ja taudin eri vaiheissa. Skitsofreniaan johtavaa patologiaa ei vielä täysin tunneta, mutta taudin oletetaan syntyvän niin sanotun stressialttiusmallin takia geneettisten tekijöiden sekä ympäristötekijöiden aiheuttaman stressin yhteisvaikutuksesta. Potilailla on myös havaittu olevan eri aivoalueiden muutoksia sekä välittäjäaineiden häiriintynyttä toimintaa. Tunnetuin skitsofrenian taustalla oleva hypoteesi liittyy dopamiinin häiriintyneeseen toimintaan, ja nykyisten psykoosilääkkeiden vaikutus perustuu pitkälti dopamiinireseptorien salpaamiseen. Lääkitys ei kuitenkaan poista kaikilta psykoosioireilua.

Omega-3-rasvahapot ovat monityydyttymättömiä, välttämättömiä rasvahappoja, joita ihmiselimistö ei pysty valmistamaan itse. Niillä on elimistössä monia elintärkeitä tehtäviä, joista merkittävimpinä pidetään toimimista välittäjäaineiden, eikos- ja dokosanoidien, lähtöaineina. Niiden kautta omega-3-rasvahapot ottavat osaa esimerkiksi elimistön inflammaatiotasapainoon, aivojen kehitykseen sekä hermosolujen suojaamiseen. Näiden neuroprotektiivisten ja aivojen kehitykseen liittyvien ominaisuuksien takia omega-3-rasvahapot voisivat potentiaalisesti vaikuttaa skitsofrenian oireisiin tai ennaltaehkäistä psykoosin puhkeamista.

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää, miten omega-3-rasvahapot vaikuttavat skitsofreniassa. Skitsofreniapotilailla on raportoitu matala-asteista tulehdusta, oksidatiivista stressiä sekä omega-3-rasvahappojen puutoksia, jotka voivat olla myös yhteydessä skitsofrenian patologiaan. Omega-3-rasvahapot voivat vähentää oksidatiivista stressiä ja matala-asteista tulehdusta ja sitä kautta teoriassa vaikuttaa skitsofrenian oireisiin. Tässä katsauksessa käsiteltyjen, ihmisillä tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella omega-3-rasvahapot voivat mahdollisesti ennaltaehkäistä skitsofrenian kehittymistä suuren psykoosiriskin omaavilla. Vaikka kroonisilla skitsofreniapotilailla suoritettujen tutkimuksien tulokset ovat epäjohdonmukaisia, on viitteitä myös siitä, että omega-3-rasvahapot voisivat vähentää oireilua jo sairastuneillakin potilailla. Tutkimuksien rajallisuuden, interventioiden lyhyehkön keston ja pienien otoskokojen takia täysin luotettavia johtopäätöksiä tässä katsauksessa käsiteltyjen tutkimuksien perusteella ei voida vetää, vaan lisää tutkimuksia tarvitaan. Tulevaisuudessa tehtävissä tutkimuksissa tulee ottaa erityisesti huomioon myös ruokavalion tarkastelu, intervention riittävä kesto ja eri omega-3-rasvahappojen vertailu. Omega-3-rasvahappojen turvallisuuden ja siedettävyyden takia niitä kuitenkin voitaisiin käyttää rohkeammin suuren riskin omaavilla henkilöillä psykoosien ehkäisyn tukena sekä kroonisilla skitsofreniapotilailla psykoosilääkityksen lisänä, vaikka varmaa tietoa niiden hyödyistä ei olekaan.

LYHENNELUETTELO

AIMS the Abnormal Involuntary Movement Scale

BRPS the Brief Psychiatric Rating Scale

CAARMS The Comprehensive Assesment of at Risk Mental States

DHA dokosaheksaeenihappo

DPA dokosapentaeenihappo

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

E-EPA etyylieikosapentaeenihappo

EPA eikosapentaeenihappo

GABA Gamma-aminovoihappo

GCI the Clinical Global Impression scale

ICD International Classification of Diseases and Related Health Problems

IL-6 interleukiini 6

MARDS Montgomery-Åsbergin depressioasteikko

MOAS the Modified Overt Aggression Scale

NMDA N-metyyli-D-aspartaatti

PANSS Positive and Negative Syndrome Scale

PLA2 fosfolipaasi A2

SANS the Scale for Assessment of Negative Symptoms

SDA steariinihappo

SOFAS the Social and Occupational Functioning Assesment Scale

TNF-α tuumorinekroositekijä α

YMRS the Young Mania Rating Scale

5-HTR 5-hydroksitryptamiini reseptori

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO 5

2. SKITSOFRENIA 6

2.1 Oireet ja diagnostiikka 6

2.2 Etiologia, patogeneesi ja hoito 8

3. OMEGA-3-RASVAHAPOT 10

3.1 Määritelmä ja lähteet ravinnosta 10

3.3 Tehtävät elimistössä 11

4. OMEGA-3-RASVAHAPOT SKITSOFRENIASSA 13

4.1 Tutkimusnäyttö omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta skitsofrenian eri vaiheisiin 13

4.1.1 Omega-3-rasvahapot skitsofrenian ehkäisyssä 13

4.1.2 Omega-3-rasvahapot skitsofreniapotilaiden hoidossa 16

4.2 Omega-3-rasvahappojen hypoteettiset vaikutusreitit oireisiin 21

5. POHDINTA 24

6. JOHTOPÄÄTÖKSET 27

LÄHTEET 29

1. JOHDANTO

Skitsofrenia, toiselta nimeltään jakomielitauti, on psykiatrinen sairaus, joka puhkeaa tyypillisesti nuoruudessa tai varhaisessa aikuisuudessa (Isohanni ym. 2017). Skitsofreniaa sairastavilla oireprofiili saattaa vaihdella laajalti, joka voi vaikeuttaa diagnoosin tekemistä. Skitsofrenia vaikuttaa yleensä vahingollisesti potilaan tunne-elämään, kongitiivisiin kykyihin ja käyttäytymiseen sekä heikentää merkittävästi elämänlaatua ja toimintakykyä. Vaikka skitsofreniaa on tutkittu suhteellisen paljon ja taudin olemassaolosta on oltu tietoisia jo pitkään, ei taudin patologiaa vieläkään tunneta täydellisesti. Nykyään tiedetään, että skitsofrenian puhkeamiseen liittyy eri aivoalueiden rakenteelliset muutokset sekä eri välittäjäaineiden toiminnan häiriöitä. Tällä hetkellä käytössä olevien lääkkeiden vaikutukset perustuvat pitkälti eri välittäjäaineiden toiminnan normalisointiin. Psykoosilääkkeiden ongelmana kuitenkin on niiden tehottomuus, ja jopa noin 30 % potilaista ei juurikaan hyödy psykoosilääkityksestä tai lääkitys auttaa vain tietynlaisiin oireisiin, muttei kokonaisvaltaisesti koko sairauteen (Davis ym. 2014, Mitra ym. 2017). Lääkkeiden puutteellisuuden takia taudin hoitoon kaivataan uusia, tehokkaampia ratkaisuja. Taudin ennaltaehkäisy on myös tärkeää, koska täydellinen parantuminen skitsofreniasta on epätodennäköistä.

Omega-3-rasvahapot ovat ihmiselle välttämättömiä rasvahappoja, koska niitä ei voida syntetisoida elimistössä (Mutanen ja Voutilainen 2014). Omega-3-rasvahapoilla on tärkeä rooli aivojen kehityksen kannalta ja niillä on myös neuroneita suojaavia ominaisuuksia. Ne ottavat osaa elimistön antioksidanttipuolustukseen ja lisäksi niistä muodostuu elimistössä matala-asteista tulehdusta vähentäviä eli anti-inflammatorisia yhdisteitä. Omega-3-rasvahapoilla voi olla positiivisia vaikutuksia oireisiin, koska skitsofreniassa on havaittu omega-3-rasvahappojen puutoksia sekä oksidatiivista stressiä ja matala-asteista tulehdusta (Mitra ym. 2017, Müller 2018). Omega-3-rasvahapot ovat välttämättömiä ravintoaineita ja ne ovat hyvin siedettyjä myös suhteellisen isoilla annoksilla, joten niiden tutkiminen skitsofrenian ehkäisyssä sekä kroonisten potilaiden oireiden helpottamisessa on varteenotettava tutkimuskohde.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella omega-3-rasvahappojen mahdollisia vaikutuksia skitsofreniaan. Katsauksessa käydään läpi omega-3-rasvahappojen vaikutuksia skitsofrenian oireisiin ihmiskokeilla tehtyjen tulosten perusteella. Lisäksi sivutaan mahdollisia vaikutusreittejä, joilla omega-3-rasvahapot voivat vaikuttaa taudin aiheuttamiin fysiologisiin muutoksiin. Tiedonhakuun omega-3-rasvahappojen vaikutuksista skitsofreniassa käytettiin pääasiassa PubMedin tietokantaa. Haku suoritettiin hakusanojen ”omega-3 fatty acid*”, ”n-3

PUFA*”, ”n3 PUFA*”, ”n3 polyunsaturated fatty acid*”, ”n-3 polyunsaturated fatty acid*”, ”schizophrenia” ja ”psychosis” yhdistelmästä. Saaduista hakutuloksista tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin ihmisillä suoritetut kaksoissokkoutetut, kontrolloidut ja satunnaistetut kliiniset tutkimukset. Kriteereinä olivat myös tutkimusten englannin kielisyys, tutkimusten suorittaminen tällä vuosituhannella ja ravintolisistä ainoastaan omega-3-rasvahappolisää käyttävät tutkimukset.

2. SKITSOFRENIA

2.1 Oireet ja diagnostiikka

Skitsofrenian oireet eroavat paljon eri sairastuneilla ja jopa samalla henkilöllä taudin eri vaiheissa (Isohanni ym. 2017). Skitsofreniassa tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi ajatusten, tunne-elämän, havaintokyvyn ja käyttäytymisen häiriöt. Lisäksi kognitiiviset toiminnot saattavat olla heikentyneet. Skitsofrenian oireet jaotellaan tavallisesti positiivisiin, negatiivisiin ja hajanaisiin. Positiiviset oireet häiritsevät sairastuneen psyykkisiä toimintoja, ja niihin lukeutuvat erilaiset aistiharhat eli hallusinaatiot sekä harhaluulot. Skitsofreniassa tavallisimmin esiintyviä aistiharhoja ovat kuuloharhat. Tyypillisiä kuuloharhoja ovat esimerkiksi henkilön käyttäytymistä kommentoivat tai keskenään keskustelevat äänet. Kuuloharhojen luonne on usein arvosteleva ja syyttelevä ja sairastunut kokee ne useasti vaarallisina tai hyökkäävinä. Muita aistiharhoja, joita taudin kuvaan lukeutuu, ovat näkö-, tunto- ja makuharhat. Viimeksi mainitut hallusinaatiot ovat kuitenkin harvinaisempia ja voivat johtua jostain muusta elimellisestä vauriosta.

Positiivisiin oireisiin kuuluvat myös harhaluulot, jotka tarkoittavat sairastuneen virheellisiä uskomuksia (Isohanni ym. 2017). Harhaluuloja voidaan eritellä suhteuttamisharhoihin, kontrolloimisharhoihin, paranoidisiin harhoihin tai ajatuksiin liittyviin harhoihin. Suhteuttamisharhoja kokeva henkilö tyypillisesti kuvittelee ympäristön tapahtumien johtuvan tai koskettava henkilökohtaisesti häntä itseään. Kontrolloimisharhainen potilas voi esimerkiksi kokea jonkin ulkopuolisen voiman kontrolloivan käyttäytymistään tai ajatuksiaan. Paranoidisia harhoja kokeva henkilö tuntee yleensä itsensä vainotuksi. Ajatuksiin liittyvät harhat voivat liittyä kokemukseen muiden pystyvän lukemaan sairastuneen ajatuksia, ajatuksien anastamisesta tai niiden häviämisestä, ajatuksien pakkosyöttöön tai ajatuksien levittämisestä muille.

Negatiiviset oireet heikentävät sairastuneen normaaleja psyykkisiä toimintoja tai voivat aiheuttaa niiden puuttumisen kokonaan, mikä voi ilmetä tunteiden ilmaisun heikentymisenä, tahdottomuutena, puheen köyhtymisenä ja anhedoniana eli kyvyttömyytenä kokea nautintoa (Isohanni ym. 2017). Emotionaaliset vaikeudet näkyvät taudissa usein omien tunteiden ilmaisemisen hankaluutena tai jopa emotionaalisena tyhjyytenä eli kokemuksena tunteettomuudesta. Puheen köyhtyminen ilmenee usein lyhyinä, yhden sanan vastauksina tai puheen informatiivisen sisällön köyhtymisellä.

Hajanaisia oireita ovat epäsopiva tunneilmaisu ja hajanainen puhe ja käytös (Isohanni ym. 2017). Sairastuneen puhe on tyypillisesti epäloogista ja yksityiskohtiin takertuvaista. Ajatteluun ja puheeseen liittyvä hajanaisuus voi pahimmillaan vaikuttaa niin voimakkaasti henkilöön, että puhetta saattaa olla vaikea tai jopa mahdotonta ymmärtää. Ajatteluun liittyvä sekavuus johtuu usein assosiaatioiden löyhentymisestä. Myös erilaisia katatonisia oireita esiintyy usein skitsofreniassa. Katatoniset oireet ovat psykomotorisia, ja niihin liittyy usein häiriöitä potilaan toiminnanohjauksessa (Korkeila 2016). Oireet voivat ilmetä esimerkiksi jäykkyytenä, outona ilmeilynä tai asentojen muuttamisena, autismina ja negativismina, paikalleen jähmettymisenä eli stuporina sekä puheen ja käyttäytymisen matkimisena (Isohanni ym. 2017).

Skitsofreniaan kuuluvat toistuvat psykoosijaksot, jolloin positiiviset oireet ilmenevät vahvoina (Isohanni ym. 2017). Näitä jaksoja kutsutaan taudin aktiivivaiheiksi. Psykoosijaksojen lisäksi tautiin kuuluu ennakko- ja jälkivaiheita, jotka ilmentävät yleensä negatiivista oireilua, vaikka myös positiivista oireilua voi olla havaittavissa. Aktiivivaiheet puhkeavat usein stressaavien elämänvaiheiden seurauksena. Joillakin sairastuneilla yleensä vain psykoosissa ilmentyvät oireet saattavat esiintyä jatkuvasti.

Skitsofrenian diagnosointi on Suomessa varovaista eikä vääriä diagnooseja juurikaan ole (Isohanni ym. 2017). Suomessa skitsofrenian diagnosointiin käytetään International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) -tautiluokitusta, josta tällä hetkellä käytetään uusinta, kymmenettä versiota (Terveyden ja hyvinvoinninlaitos, 2011). ICD-10 mukaan skitsofreniapotilaan ajattelu ja käytös on vääristynyttä tai tunne-elämä ja sen ilmaisu on häiriintynyt tai heikentynyt. Amerikkalaista Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) -tautiluokitusta ei Suomessa juurikaan käytetä diagnosoinnissa, mutta tutkimuksissa sen käyttöä harjoitetaan yhä (Isohanni ym. 2017). DSM IV eroaa ICD-10:stä joidenkin skitsofrenian kriteerien myötä. ICD-10 mukaan potilaalla havaittaessa kuukauden ajan kestäviä kuulo- tai ajatteluharhoja tai harhaluuloja, jotka liittyvät kontrollointiin,

passiivisuuteen tai vaikuttamiseen, voidaan jo yhdenkin näistä oireista esiintyessä tehdä diagnoosi. Toisaalta, jos henkilöllä ilmenee kahta oiretta hajanaisesta puheesta tai käyttäytymisestä, kuukauden ajan jatkuneista aistiharhoista, joihin liittyen esiintyy myös harhaluuloja, katatonisista oireista tai negatiivisista oireista lukuun ottamatta masennusta tai lääkityksen aiheuttamia oireita, voidaan diagnoosi tehdä myös silloin. Diagnoosin tekee aina psykiatriaan erikoistunut lääkäri apunaan moniammatillinen työtiimi ICD-10-tautiluokituksen mukaan (Skitsofrenia, Käypä hoito -suositus, 2020).

2.2 Etiologia, patogeneesi ja hoito

Suomalaisista noin yksi prosentti sairastuu skitsofreniaan (Isohanni ym. 2017). Tauti puhkeaa monen eri tekijän vaikutuksesta, joista vaikuttavimmaksi on arvioitu geeniperimää. Lähisukulaisen sairastuminen nostaakin yksilön riskiä sairastua noin 7 - 9 %:a. Identtisillä kaksosilla toisen sisaruksen sairastuminen suurentaa sairastumisriskiä 46 %:iin. Skitsofrenian syntyä on selitetty niin sanotun stressialttiusmallin kautta (Wahlberg ym. 1997). Niillä, joilla on geneettinen alttius sairastua skitsofreniaan, tauti puhkeaa yleensä ympäristötekijöiden aiheuttaman stressin vaikutuksesta. Tällaisia ympäristötekijöitä ovat esimerkiksi varhaislapsuudessa koettu stressi, äidin raskaudenaikainen masennus tai stressi, synnytyksessä koetut komplikaatiot, nälkiintyminen, lapsuudessa sairastetut keskushermoston infektiotaudit ja keskushermostoon vaikuttavien huumausaineiden käyttö (Skitsofrenia, Käypä hoito -suositus, 2020). Sairastumisriskiä nostaa myös esimerkiksi maahanmuuttajuus ja siihen liittyvä syrjäytyminen sekä lapsuudessa koettu väkivalta, hyväksikäyttö tai muu traumaattinen kokemus.

Skitsofreniapotilailla on havaittavissa aivoalueiden muutoksia, jotka vaihtelevat laajalti eri henkilöillä (Isohanni ym. 2017). Suurella osalla heistä on havaittu aivokammion suurentumista sekä harmaan aineen vähentymistä aivojen kuorikerroksessa ja syvissä rakenteissa, mikä johtunee aivojen synapsiyhteyksien vähenemisestä. Lisäksi aivojen kuorikerroksen poimuttuneisuus on joissakin tapauksissa vähentynyt, mistä voidaan päätellä muutosten tapahtuneen jo aivojen kehitysvaiheessa. Myös valkean aineen rakenteellisia muutoksia esiintyy.

Tunnetuin skitsofrenian synnyn taustalla olevista mekanismeista lienee dopamiinin häiriintynyt toiminta (Isohanni ym. 2017). Aivoja tutkimalla on voitu havaita tyvitumakkeiden lisääntynyttä herkkyyttä dopamiinin erityksessä ja tehostunutta synteesiä skitsofreniaa sairastavilla

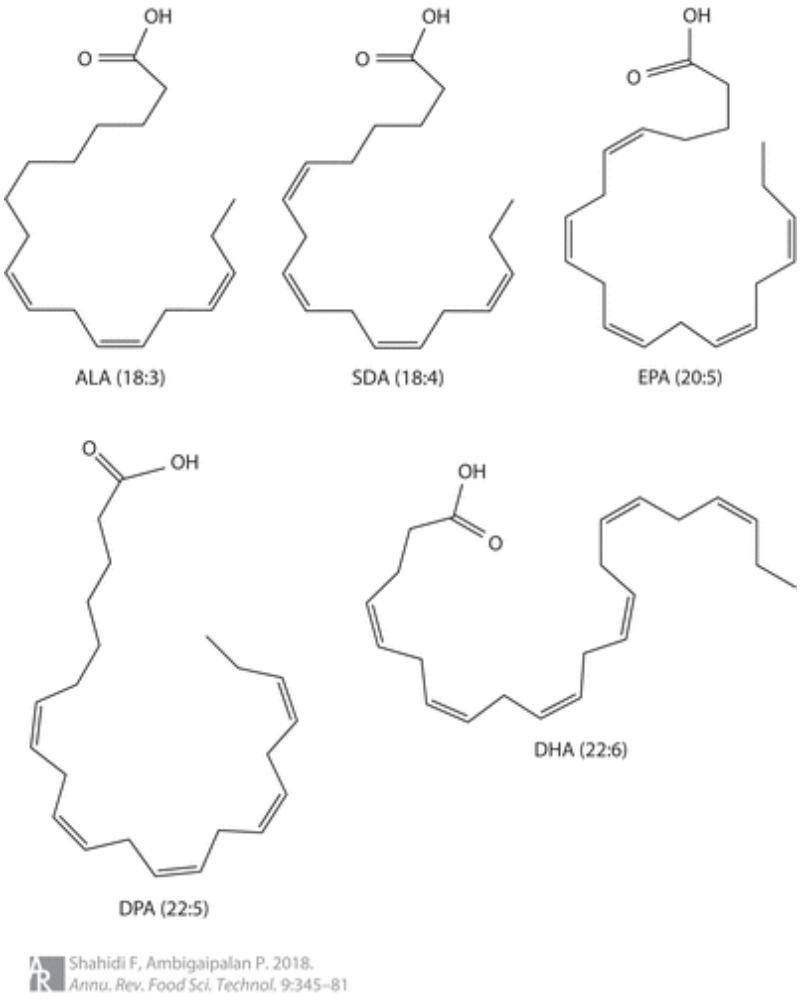
tutkittavilla. Klassisen dopamiinihypoteesin mukaan aivojen dopamiinin synteesi ja eritys on tehostunut, mistä seurauksena ovat taudin positiiviset oireet. Kuitenkin joissain tutkimuksissa on havaittu myös dopamiinin hypoaktiivisuutta etenkin prefrontaalisen aivokuoren dopaminergisissä neuroneissa (Vidal ja Pacheco 2020). Negatiivisten ja positiivisten oireiden synty päätellään erään hypoteesin mukaan johtuvan dopamiinin aktiivisuuden epätasapainosta. Skitsofreniassa on havaittu myös monen muun välittäjäaineen toiminnan häiriintymistä, kuten esimerkiksi serotoniinin ja gamma-aminovoihapon (GABA) häiriintynyttä synteesiä ja eritystä sekä glutamaatti- eli N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorien vähentynyttä toimintaa (Isohanni ym. 2017). Todennäköistä on, että välittäjäaineiden puutteellinen säätely yhdessä hermoverkkojen epätarkoituksenmukaisen toiminnan kanssa johtavat skitsofreniaan eikä niinkään vain yksittäisen välittäjäaineen toiminnan häiriö.

Tällä hetkellä skitsofrenian vallitsevassa hoidossa käytettyjen uudensukupolven psykoosilääkkeiden, kuten ketiapiinin, olantsapiinin, risperidonin ja sertindolinin, toiminta perustuu pitkälti postsynaptisten dopamiinireseptorien (D2-reseptorit) salpaukseen, minkä on potilaiden keskuudessa havaittu vähentävän psykoottisia oireita (Isohanni ym. 2017). Lisäksi ne voivat auttaa myös serotoniinin häiriintyneeseen toimintaan ja salvata serotonerigisiä 5-hydroksitryptamiini reseptoreja (5-HTR), mistä apua on erityisesti väkivaltaisesti käyttäytyville potilaille. Psykoosilääkitys taudin akuuttivaiheessa on aina aiheellinen ja se tulisi aloittaa pikimmiten oireiden alettua toipumisen varmistamiseksi. On tärkeää kartoittaa jokaiselle potilaalle sopiva lääke ja yksilöllinen annos, koska psykoosilääkkeiden toimivuudella on paljon eroja henkilöiden välillä. Lääkityksen ongelmana on useimmiten toimimattomuus negatiivisiin oireisiin, mutta psykoosilääkitys auttaa suurinta osaa potilaista vähentämällä positiivisia oireita (Davis ym. 2014). Tämä johtunee siitä, ettei negatiivisten oireiden syntymekanismeja tunneta yhtä hyvin kuin positiivisten oireiden. Skitsofrenian onnistuneeseen hoitoon kuuluu oleellisena osana myös potilaan asiaankuuluva kuntoutus, joka pyritään muodostamaan potilaan yksilölliset tarpeet huomioiden (Skitsofrenia, Käypä hoito -suositus, 2020). Esimerkiksi kognitiivisella terapialla on havaittu olevan positiivisia, oireita lievittäviä vaikutuksia. Muita varteenotettavia terapiahoitoja ovat ryhmäpsykoterapiat, perheinterventiot ja tukea antava terapia. Potilaan normaalin elämän mahdollistamiseksi tärkeitä hoidon tukimuotoja ovat myös ammatillinen- ja asumiskuntoutus, kognitiivisten toimintojen kuntoutus ja terveyskäyttäytymisen tukeminen.

3. OMEGA-3-RASVAHAPOT

3.1 Määritelmä ja lähteet ravinnosta

Ihmiselimistössä esiintyviä lipidejä ovat fosfolipidit, triglyseridit ja steroidit (Mutanen ja Voutilainen 2014). Ruoan sisältämät lipidit ovat usein triasyyliglyseridjeä eli triglyseridejä. Triglyseridit koostuvat glyserolista, joihin on esteröitynyt kolme rasvahappoa. Fosfolipidit ovat yleensä solukalvojen rakenteessa esiintyviä lipidejä ja steroidit toimivat esimerkiksi solujen välittäjäaineina. Ruoasta saatavat rasvahapot voidaan jakaa kolmeen eri luokkaan: kertatyydyttymättömiin, monityydyttymättömiin sekä tyydyttyneisiin rasvahappoihin niiden sisältämien hiilien välisten kaksoissidosten perusteella. Tyydyttymättömät rasvahapot on todettu terveyttä edistäväksi ja niillä on edullisia vaikutuksia etenkin sydän- ja verisuonitautien kannalta, koska ne lisäävät elimistössä edullisen HDL-kolesterolin määrää ja toisaalta myös vähentävät epäedullisen LDL-kolesterolin määrää.



Kuva 1. Omega-3-rasvahappojen rakenne (Shahidi ja Ambigaipalan 2018). Kuvassa ALA; alfalinoleenihappo, DHA; dokosaheksaeenihappo, DPA; dokosapentaaenihappo, EPA; eikosapentaeenihappo ja SDA; steariinihappo

Ihmiselimistö ei pysty syntetisoimaan kaikkia tarvitsemiaan rasvahappoja itse, koska ihmiseltä puuttuvat entsyymit, jotka pystyvät muodostamaan cis-kaksoissidoksia kolmannen ja neljännen sekä kuudennen ja seitsemännen hiilen välille (Mutanen ja Voutilainen 2014, Shahidi ja Ambigaipalan 2018). Ravinnosta välttämättömästi saatavia rasvahappoja ovat siten omega-6 ja omega-3 -ryhmän tyydyttymättömät rasvahapot (myös merkinnät n-6 ja n-3). Merkintä omega-6 tarkoittaa, että ensimmäinen kaksoissidos esiintyy hiilivetyketjun kuudennen ja seitsemännen hiilen välissä hiilivetyketjun viimeisestä hiilestä luettuna ja vastaavasti omega-3 tarkoittaa, että ensimmäinen kaksoissidos on kolmannen ja neljännen hiilen välissä viimeisestä hiilivetyketjun hiilestä luettuna. Omega-3-rasvahappoja ovat alfalinoleenihappo (ALA; 18:3), steariinihappo (SDA; 18:4), eikosapentaeenihappo (EPA; 20;5) ja dokosaheksaeenihappo (DHA; 22;5) (Shahidi ja Ambigaipalan 2018). Näiden rasvahappojen rakenteet on kuvattu kuvassa 1. Alfalinoleenihappo toimii elimistössä esiasteena pidempiketjuisille omega-3-rasvahapoille, EPA:lle ja DHA:lle (Mutanen ja Voutilainen 2014). Elimistössä alfalinoleenihapon muokkauksesta vastaavat elongaasi- ja desaturaasientsyymit, jotka pidentävät ja desaturoivat rasvahappoketjuja.

Välttämättömiä rasvahappoja saadaan erityisesti kasviöljyjä ja kalaöljyjä sisältävästä ruoasta (Schwab 2020). Erityisen hyviä omega-3-rasvahappojen lähteitä ovat esimerkiksi rypsi-, rapsi-, pellavansiemen-, camelina- ja soijaöljy, rasvainen kala kuten esimerkiksi lohi ja nieriä, pähkinät ja siemenet sekä kasvimargariinit. Omega-3-rasvahappoja saa myös ravintolisänä kapseleina. Kapselien sisältämät omega-3-rasvahapot ovat tällöin joko kalaöljystä peräisin tai synteettisesti valmistettu (Shahidi ja Ambigaipalan 2018). Ruoan sisältämät omega-3-rasvahapot ovat pääosin ALA:a, mutta merenelävissä, erityisesti rasvaisessa kalassa, on myös pieniä pitoisuuksia EPA:a ja DHA:ta. ALA:n pääasiallisina lähteinä ovat kasviöljyt, pähkinät ja siemenet.

3.3 Tehtävät elimistössä

Rasvahapoilla yleisesti on monta elintärkeää tehtävää elimistössä (Mutanen ja Voutilainen 2014). Niillä on rakenteellisia tehtäviä, kuten toimiminen soluja suojaavien kalvojen rakenteissa fosfolipideinä. Lisäksi rasvahapot toimivat elimistön energianlähteenä ja

energiavarastoina triglyserideinä. Rasvahapot ovat myös viestejä välittäviä aineita solujen välillä tai solujen omassa toiminnassa. Ruokavalion rasvahappokoostumuksella on suuri vaikutus myös elimistön rasvahappokoostumukseen. Solujen fosfolipidirakenne ja välittäjäaineiden muodostus riippuu pitkälti siitä, mitä lipidejä ravinnosta on saatavilla. Tämä vaikuttaa solujen toimintaan ja geenien säätelyyn.

Ravinnosta eniten saatavan omega-3-rasvahapon eli alfalinoleenihapon välttämätön tehtävä on toimia esiasteena pidempiketjuisille, monityydyttymättömille rasvahapoille, EPA:lle ja DHA:lle (Mutanen ja Voutilainen 2014).
EPA toimii elimistössä eikosanoidien esiasteena ja DHA vastaavasti dokosanoidien esiasteena. Eikosanoidit ja dokosanoidit ovat elimistön viestiaineita, jotka vaikuttavat joko parakriinisesti ympäröiviin soluihin tai solun omaan toimintaan. Eikos- ja dokosanoidit ovat luonteeltaan anti-inflammatorisia eli tulehdusta estäviä tai proinflammatorisia eli tulehdusta lisääviä yhdisteitä ja ottavat siten osaa elimistön matala-asteiseen tulehdukseen. Karkeasti voidaan luokitella, että omega-6-sarjan rasvahaposta, arakidonihaposta, syntyneet eikosanoidit ovat suurimmaksi osaksi proinflammatorisia ja EPA:sta muodostuneet eikosanoidit anti-inflammatorisia. Ravinnon lipidikoostumuksen monipuolisuus onkin tärkeää inflammaatiotasapainon ylläpitämiseksi. Dokosanoidit ovat lähteestä huolimatta useimmiten anti-inflammatorisia yhdisteitä ja lisäksi niillä on kyky suojata hermosoluja. Eikosanoideja ovat esimerkiksi prostaglandiinit, leukotrieenit, tromboksaanit, prostasykliinit, ja lipoksiinit (Shahidi ja Ambigaipalan 2018). Nämä yhdisteet ottavat osaa moneen eri toimintoon elimistössä, kuten anti- ja proinflammaatioon, immuuniresponssiin, solujen kasvuun ja erilaistumiseen, verisuonten laajenemiseen, verihiutaleiden aggregaatioon ja verisuonten supistumiseen.

Sikiön kehityksen aikana omega-3-rasvahappojen saanti on ilmeisesti erityisen tärkeää (Mutanen ja Voutilainen 2014). Aivojen kehityksen kannalta sikiö tarvitsee riittävästi DHA:ta ja arakidonihappoa, joiden pitoisuudet aivoissa ovat suhteellisen korkeat verrattuna muihin kudoksiin. Istukassa on osoitettu lipoproteiinilipaasi-entsyymin toiminnan aktiivisuutta, joka vapauttaa rasvahappoja triglyseridivarastoista sikiön elimistön käyttöön. Aivoissa sikiöllä toimii myös elongaasi- ja desaturaasientsyymejä, jotka muodostavat esimerkiksi ALA:sta arakinodihappoa ja DHA:ta. DHA:ta aivot tarvitsevat hermosolujen, verkkokalvon ja synapsien rakenteeksi sekä viestienvälitykseen.

4. OMEGA-3-RASVAHAPOT SKITSOFRENIASSA

4.1 Tutkimusnäyttö omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta skitsofrenian eri vaiheisiin

Skitsofrenian oireet poikkeavat yleensä suuresti taudin eri vaiheissa (Isohanni ym. 2017), joten on mahdollista, että samasta hoidosta saadaan erilaiset vasteet taudin eri vaiheissa olevilla henkilöillä. Jotta omega-3-rasvahapoilla tehtyjen tutkimusten vertailu olisi mahdollista, keskitytään tässä tutkielmassa omega-3-rasvahapoilla tehtyihin tutkimuksiin skitsofrenian ehkäisyyn niillä, jotka ovat erityisen suuressa riskissä sairastua tautiin sekä erikseen tutkimuksiin, jotka on tehty kroonista skitsofreniaa sairastavilla.

4.1.1 Omega-3-rasvahapot skitsofrenian ehkäisyssä

Omega-3-rasvahappojen vaikutus skitsofrenian ehkäisyssä on suhteellisen tuore tutkimuskohde, josta tutkimusnäyttöä on vielä rajallisesti saatavilla. Psykoosilääkkeiden vaikutuksia skitsofrenian ehkäisyssä on myös tutkittu, mutta niillä ei ole havaittu vaikutuksia psykoosin puhkeamiseen ja sivuvaikutusten takia niitä ei suositella käytettäväksi (Stafford ym. 2013). Koska omega-3-rasvahapot ovat melko hyvin siedettyjä isommillakin annoksilla, olisivat ne ideaalisia yhdisteitä psykoosien ehkäisyyn psykoosilääkityksen sijasta. Taulukkoon 1 on kerätty satunnaistettuja, kontrolloituja ja kaksoissokkoutettuja kliinisiä tutkimuksia skitsofrenian ehkäisystä omega-3-rasvahapoilla. Tulosten vertailu on haastavaa, koska otoskoko tutkimuksissa vaihtelee ja oireisiin liittyvät päätemuuttujat on mitattu eri oiremittareilla. Toisaalta molemmissa tutkimuksissa yhtenä päätemuuttujana käytettiin myös psykoosiin sairastumista, jolloin tutkimuksia voidaan tämän muuttujan suhteen vertailla paremmin toisiinsa.

Amminger ym. (2010) tutkivat EPA:n ja DHA:n vaikutusta verrattuna lumevalmisteeseen 81:llä kohonneen skitsofreniariskin täyttävällä 13-25 vuotiaalla tutkittavalla. Intervention kesto oli 12 viikkoa, jota seurasi 12 kuukauden seurantajakso niille, jotka suorittivat intervention ilman psykoosin kehittymistä. Psykoosin kehittyminen oli huomattavasti yleisempää verrokkiryhmällä kuin interventioryhmällä 12 kuukauden kohdalla. Interventioryhmästä 4,9 % sairastui psykoosiin, kun taas verrokkiryhmästä 27,5 % sairastui psykoosiin. Ryhmien välinen ero oli 22,6 %. Lisäksi yleisestikin skitsofreniassa käytetyn Positive and Negative syndrome scale (PANSS) -oiremittarilla mitatut positiiviset, negatiiviset ja kokonaisoireet olivat

merkittävästi alemmat intervention ja seurantajakson lopussa interventioryhmällä verrattuna verrokkiryhmään.

Amminger ym. (2015) suorittivat viimeksi mainitun tutkimuksen tutkittavilla vielä keskiarvolta 6,7 vuoden seurannan. 71 tutkittavaa onnistuttiin seuraamaan seurantajakson loppuun asti. Seurantajakson loputtua 9,8 % omega-3-rasvahapporyhmästä oli sairastunut psykoosiin, kun taas verrokkiryhmästä 40 % oli sairastunut psykoosiin. Ryhmien välinen ero (30,2 %) oli tilastollisesti merkitsevä. Myös PANSS:lla mitatut negatiiviset, positiiviset ja kokonaisoireet olivat tilastollisesti merkitsevästi matalammat interventioryhmässä verrattuna verrokkiryhmään, joista negatiiviset oireet näyttivät laskeneen eniten. Lisäksi toimintakyky säilyi interventioryhmällä parempana kuin verrokkiryhmällä.

Nelson ym. (2018) suorittivat 304 tutkimushenkilölle kansainvälisen, satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja lumekontrolloidun kliinisen tutkimuksen, johon otettiin osallistujia Australiasta, Aasiasta ja Euroopasta. Tutkittavat satunnaistettiin joko interventioryhmään, joka sai 1,4 g/päivä omega-3-rasvahappoja tai verrokkiryhmään, jolle annettiin lumevalmistetta. Lisäksi tutkittaville tarjottiin noin 20 käyntiä kognitiivis-behavioraalisessa kuntoutusohjauksessa (congitive-behavioural case management). Intervention kesto oli 6 kuukautta, jota seurasi keskimäärin 3,4 vuoden seurantajakso. Seurantajakson loputtua ryhmien välillä ei havaittu eroja psykoosin kehittymisessä. Psykoosin oli sairastunut 12 % interventioryhmästä ja 14 % verrokkiryhmästä. Lisäksi oiremittareilla mitatut oireet olivat parantuneet molemmissa ryhmissä alkutilanteesta seurantajakson loppuun, mutta ryhmien välillä ei havaittu eroja.

Taulukko 1. Tutkimuksia skitsofrenian ehkäisystä omega-3-rasvahapoilla

Viite	Tutkimus	n	Annos	Tutkimuksen kesto	Menetelmät	Tärkeimmät tulokset
Amminger ym. 2010	Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders	81	700 mg EPA + 480 mg DHA + muut omega-3-rasvahapot tai lumevalmiste	12 viikon interventio, 12 kuukauden seuranta	PANSS, MADRS, GAF	Interventioryhmässä PANSS:n negatiiviset ja positiiviset oireet sekä toimintakyky paranivat verrokkiryhmään verrattuna. Psykoosiin sairastuminen oli verrokkiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi yleisempää kuin interventioryhmässä (p=0,007).
Amminger ym. 2015	Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study	71	700 mg EPA, 480 mg DHA tai lumevalmiste	Keskiarvolta 6,7 vuoden seuranta intervention jälkeen	PANSS, MARDS, GAF	PANSS:n negatiiviset, positiiviset ja kokonaisoireet sekä toimintakyky paremmat interventioryhmällä kuin verrokkiryhmällä (p<0,05). Sairastumisen riski ja psykoosilääkityksen aloittaminen myös vähäisempää interventioryhmässä (p=0,002).
Nelson ym. 2018	A multicentre randomized controlled trial of omega-3 fatty acids and cognitive-behavioural case management for patients at ultrahigh risk of schizophrenia and other psychotic disorders	304	840 mg EPA, 560 mg DHA tai lumevalmiste	6 kuukauden interventio, keskiarvolta 3,4 vuoden seuranta	the CAARMS, BPRS, SANS, the MARDS, YMRS, SOFAS, global functioning: social and role scales, the premorbid adjustment scale	Ryhmien välillä ei eroa psykoosin kehittymisessä (p=0,77). Verrokkiryhmässä intervention jälkeen kuuden kuukauden kohdalla lähes tilastollisesti merkittävä parannus kaikissa käytetyissä mittareissa. Seurannan jälkeen ryhmien välillä ei havaittu eroja.

Taulukossa PANSS; Positive and negative syndrome scale, MADRS; Montgomery-Åsbergin depressioasteikko, GAF; Global Assessment and Functioning -asteikko, the CAARMS; The Comprehensive Assessment of At Risk Mental States, BRPS; the Brief Psychiatric Rating Scale, SANS; the Scale for Assessment of Negative Symptoms, YMRS; the Young Mania Rating Scale, SOFAS; the Social and Occupational Functioning Assesment Scale

4.1.2 Omega-3-rasvahapot skitsofreniapotilaiden hoidossa

Omega-3-rasvahappojen vaikutusta kroonista skitsofreniaa sairastavilla on tutkittu enemmän kuin psykoosien ehkäisyä. Taulukkoon 2 on kerätty satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia omega-3-rasvahappojen vaikutuksista skitsofrenian oireisiin. Jokaisessa tutkimuksessa oli oireiden vertailuun käytetty PANSS-oiremittaria, joten tutkimustulosten vertailukelpoisuus on hyvä. Tutkimusten kesto vaihteli viikoista kuukausiin, mutta lähes kaikkien tutkimusten kesto oli suhteellisen lyhyt. Suurimmassa osassa tutkimuksista omega-3-rasvahappolisää käytettiin yhdessä psykoosilääkityksen kanssa eettisten syiden vuoksi, mutta Peetin ym. (2001) tutkimuksessa omega-3-rasvahappoja testattiin ilman psykoosilääkitystä. Lääkityksen aloittaminen oli kuitenkin sallittua tutkimuksen aikana. Suurimmassa osassa tutkimuksista oli määritelty, mitä omega-3-ravahappoa tutkittaville annettiin, lukuun ottamatta Jamilian ym. (2014) tutkimusta. Muissa tarkastelluissa tutkimuksissa käytettiin joko EPA:a tai DHA:ta.

Fentonin ym. (2001) tehdyssä tutkimuksessa tutkittavat olivat 18-65-vuotiaita, DSM IV oirekriteerit täyttäviä skitsofreniapotilaita. Tutkimuksen kriteerit täyttäneet tutkittavat satunnaistettiin interventioryhmään, jolle annettiin etyylieikosapentaeenihappoa (E-EPA), ja verrokkiryhmään, jolle annettiin lumevalmistetta. Päätemuuttujina tutkimuksessa toimivat muutokset käytetyissä oiremittareissa. Tutkimuksen tuloksista ei havaittu eroja verrokkiryhmän ja E-EPA:a saavan interventioryhmän välillä missään mitattavissa oiremittareissa.

Samana vuonna Peet ym. (2001) suorittivat kaksiosaisen tutkimuksen omega-3-rasvahapoilla kroonisille skitsofreniapotilaille, joiden ikä vaihteli 31 vuodesta 59 vuoteen. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa verrattiin EPA:a, DHA:ta ja lumevalmistetta keskenään. Tutkittavat satunnaistettiin kolmeen eri ryhmään; ensimmäinen ryhmä sai 3 kuukauden ajan 2 g EPA:a, toinen 2 g DHA:ta ja kolmas lumevalmistetta. 45 skitsofreniapotilasta suoritti tutkimuksen loppuun. Tutkimuksen loputtua EPA-ryhmän positiiviset oireet olivat alemmat kuin kahden muun ryhmän, ja EPA- ja DHA-ryhmien välinen ero positiivisissa oireissa oli tilastollisesti

merkitsevä. Negatiivisissa oireissa ei havaittu eroja ryhmien välillä. Tämän perusteella suoritettiin tutkimuksen toinen osa, jossa testattiin vain 2 g EPA-valmisteen vaikutusta verrattuna lumevalmisteeseen. Tässä tutkimuksessa tutkittavat olivat 25-42 vuotiaita, skitsofreniadiagnoosin saaneita henkilöitä, joilla ei tutkimuksen alkaessa ollut käytössä psykoosilääkitystä. Päätemuuttujina tutkimuksessa toimivat psykoosilääkityksen aloittaminen sekä muutokset PANSS:ssa. Kolmen kuukauden jälkeen verrokkiryhmästä kaikki käyttivät psykoosilääkitystä, kun taas EPA-ryhmästä kuusi tutkittavaa pärjäsi ilman lääkitystä. PANSS:lla mitatut positiiviset oireet olivat myös EPA-ryhmällä tilastollisesti merkittävästi alemmat kuin verrokkiryhmällä. Tulee kuitenkin huomata, että myös verrokkiryhmän PANSS:lla mitatut oireet laskivat tutkimuksen aikana.

Vuonna 2002 Peet ym. suorittivat E-EPA annoksia vertailevan tutkimuksen. Tässä tutkimuksessa 20-62 vuotiaat, kroonista skitsofreniaa sairastavat tutkittavat satunnaistettiin neljään eri ryhmään: ensimmäinen ryhmä sai 1 g E-EPA:a, toinen 2 g E-EPA:a, kolmas 4 g E-EPA:a ja neljäs lumevalmistetta. Päätemuuttujana toimi muutokset PANSS:lla mitatuissa oireissa. Lisäksi tutkimuksessa mitattiin tutkittavien punasolujen tärkeiden rasvahappojen (EPA, DHA ja arakidonihappo) pitoisuuksia. Tutkimuksen päätyttyä kaikilla EPA-ryhmillä oli EPA:n pitoisuus punasoluissa noussut. Arakidonihapon ja DHA:n pitoisuus elimistössä nousi 1 g E-EPAA saavalla ryhmällä, 2 g E-EPAA saavalla ryhmällä ja verrokkiryhmällä mutta laski 4 g E-EPAA saavalla ryhmällä. EPA:n tai DHA:n nousseet pitoisuudet eivät olleet yhteydessä PANSS:lla mitattujen oireiden paranemiseen, mutta arakidonihapon nousu ja PANSS:lla mitattujen oireiden parantuminen olivat yhteydessä toisiinsa. PANSS:lla mitatut oireet olivat tutkimuksessa eritelty tutkittavien käyttämien psykoosilääkkeiden mukaan ja kaikkien ryhmien oireet paranivat merkittävästi, mutta ryhmien välillä ei havaittu eroja. Huomattavaa oli myös se, että verrokkiryhmän punasolujen rasvahappopitoisuuksissa havaittiin muutoksia, joka kielii ruokavalion muuttamisesta intervention aikana. Kuitenkin klotsapiinilla lääkittyjen potilaiden verrokkiryhmässä ei havaittu PANSS:n oireiden paranemista tai punasolujen rasvahappopitoisuuksien muutoksia, mutta 2 g/päivä EPA:a saaneilla tutkittavilla PANSS:n kokonaisoireet paranivat tilastollisesti merkittävästi verrattuna klotsapiinia syöneiden verrokkiryhmään.

Eräässä omega-3-rasvahappojen vaikutusta skitsofreniaan selvittävässä tutkimuksessa saatiin tilastollisesti merkitsevä parannus omega-3-rasvahapoilla PANSS:lla mitattuihin oireisiin verrattuna verrokkiryhmään (Emsley ym. 2002). Tutkimuksessa 18-55 vuotiaat, skitsofreniadiagnoosin saaneet tutkittavat satunnaistettiin interventio- ja verrokkiryhmiin.

Interventioryhmä sai E-EPA:a 12 viikon ajan ja vastaavasti verrokkiryhmä lumevalmistetta. Tutkimuksessa ravitsemusterapeutti myös selvitti tutkittavien ruokavaliot tutkimuksen alkaessa sekä läpi intervention, jotta omega-3-rasvahappojen saannissa ruokavaliosta ei olisi eroja ryhmien välillä. Intervention jälkeen E-EPA-ryhmällä PANSS:n kokonaisoireet olivat laskeneet tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin verrokkiryhmällä.

Jamilian ym. (2014) tehdyssä tutkimuksessa skitsofreniadiagnoosin saaneet tutkimukseen osallistuneet satunnaistettiin omega-3-rasvahappo- ja verrokkiryhmään. Tutkittavien ikä oli keskiarvolta 31,5 vuotta. Interventioryhmä sai omega-3-rasvahappoja mutta annettuja rasvahappoja ei ollut eritelty tarkemmin. Lopuksi mitatut PANSS:n positiiviset, negatiiviset ja kokonaisoireet olivat laskeneet molemmissa ryhmissä huomattavasti, mutta ryhmien välillä ei havaittu eroja.

Myöskään Qiao ym. (2018) eivät havainneet omega-3-rasvahapoilla olevan vaikutusta skitsofreniapotilaiden vihamielisyyteen tai yleiseen toimintakykyyn. Tutkimukseen osallistuneet, 23-45 vuotiaat ja ICD-10 kriteerit täyttäneet skitsofreniapotilaat satunnaistettiin EPA:a ja DHA:ta saavaan interventioryhmään tai verrokkiryhmään. Väkivaltaisen käyttäytymisen määrittämiseen käytettiin the Modified Overt Aggression Scale (MOAS) nimistä oiremittaria ja muiden skitsofrenialle tyypillisten oireiden määrittämiseen PANSS:a. Intervention loputtua MOAS:n ja PANSS:n oiremittareilla mitatut oireet olivat laskeneet molemmissa ryhmissä, mutta niiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. Myöskään laskeneen MOAS:n oireiden ja plasman suurentuneen EPA- ja DHA-pitoisuuden välillä ei havaittu yhteyttä.

Taulukko 2. Kroonisten skitsofreniapotilaiden kliiniset tutkimukset omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta skitsofreniaan.

Viite	**Tutkimus**	**n**	**Annos**	**Tutkimuksen kesto**	**Menetelmät**	**Tärkeimmät tulokset**
Fenton ym. 2001	A Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acid (Ethyl Eicospentaenoic Acid) Supplementation for Residual Symptoms and Cognitive Impairment in Schizophrenia	87	E-EPA 3 g tai lumevalmiste	16 viikkoa	PANSS, the Abnormal involuntary Movement scale, the Simpson-Angus rating scale, the MADRS, the Clinical Global Impression scale	Interventioryhmän ja verrokkiryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja minkään käytetyn oiremittarin mukaan (p>0,001).
Peet ym. 2001	Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia (DHA and EPA)	45	EPA 2 g tai DHA 2 g tai lumevalmiste	3 kuukautta	PANSS	E-EPA ryhmässä positiiviset oireet olivat vähentyneet tilastollisesti merkittävästi kahteen muuhun ryhmään verrattuna (p=0,04). Negatiivisissa oireissa ei havaittu muutoksia.
Peet ym. 2001	Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia (EPA)	20	EPA 2 g tai lumevalmiste	3 kuukautta	PANSS	Interventioryhmästä 60 % ei aloittanut psykoosilääkitystä verrattuna verrokkiryhmään, joista kaikki aloittivat lääkityksen. PANSS:n positiiviset oireet olivat tilastollisesti merkittävästi alemmat interventioryhmässä tutkimusten loputtua verrokkiryhmään nähden. (p=0,05).

Viite	Tutkimus	n	Annos	Tutkimuksen kesto	Menetelmät	Tärkeimmät tulokset
Peet ym. 2002	A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizoprenic symptoms	122	E-EPA 1 g tai E-EPA 2 g tai E-EPA 4 g tai lumevalmiste	12 viikkoa	PANSS	Jokaisen ryhmän PANSS:n kokonaisoireet vähenivät, mutta klotsapiinilla lääkityt potilaat hyötyivät eniten 2 gramman E-EPA -annoksesta verrattuna lumevalmisteeseen (p=0,04).
Emsley ym. 2002	Randomized, Placebo-Controlled Study of Ethyl-Eicosapentaenoic Acid as Supplemental Treatment in Schizophrenia	40	3 g EPA tai lumevalmiste	12 viikkoa	PANSS, Dyskenisia Scale	Interventioryhmällä tilastollisesti merkitsevä parannus PANSS:n kokonaisoireissa verrokkiryhmään verrattuna (p=0,04).
Jamilian ym. 2014	Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia	60	1000 mg EPA tai lumevalmiste	8 viikkoa	PANSS	Positiiviset oireet, negatiiviset oireet ja kokonaisoireet vähenivät interventioryhmässä sekä verrokkiryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,231).
Qiao ym. 2018	No impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Symptoms or Hostility Among Patients with Schizophrenia	67	EPA 540 mg + DHA 360 mg tai lumevalmiste	8 viikkoa	PANSS ja MOAS	Molemmissa ryhmissä vihamielisyys laski, mutta EPA:lla ja DHA:lla ei näyttänyt olevan vaikutusta saatuun tulokseen eikä ryhmien välillä havaittu eroja (p=0,524).

Taulukossa PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale, the MADRS; Montgomery-Åsbergin depressioasteikko, MOAS; the Modified Overt Agression Scale

4.2 Omega-3-rasvahappojen hypoteettiset vaikutusreitit oireisiin

Skitsofrenian taustalla olevaa etiologiaa ei vielä täysin ymmärretä (Isohanni ym. 2017). Taudin oletetaan puhkeavan stressialttiusmallin perusteella, jolloin geneettinen riski yhdessä epäsuotuisten ympäristötekijöiden kanssa laukaisevat psykoosin. Elimistön häiriintyneistä biologisista prosesseista parhaiten tunnetaan dopamiinin häiriintynyt toiminta, mutta myös muiden välittäjäaineiden häiriintymistä tavataan taudissa. On kuitenkin vielä epäselvää, mitkä konkreettiset tekijät johtavat näihin häiriöihin. Skitsofreniapotilailla on tavattu oksidatiivista stressiä, matala-asteista tulehdusta ja välttämättömien rasvahappojen puutoksia sekä solumembraanien fosfolipidirakenteen vääristyneitä koostumuksia, joita on tutkittu mahdollisina selittävinä tekijöinä välittäjäaineiden toiminnan häiriintymiselle ja muille skitsofreniassa häiriintyneille toiminnoille (Horrobin 1998, Mitra ym. 2017, Müller 2018). Koska omega-3-rasvahapot ovat välttämättömiä ravintoaineita, sekä niillä on anti-inflammatorisia ja antioksidanttisia ominaisuuksia, voi niillä olla vaikutusta viimeksi mainittuihin reitteihin.

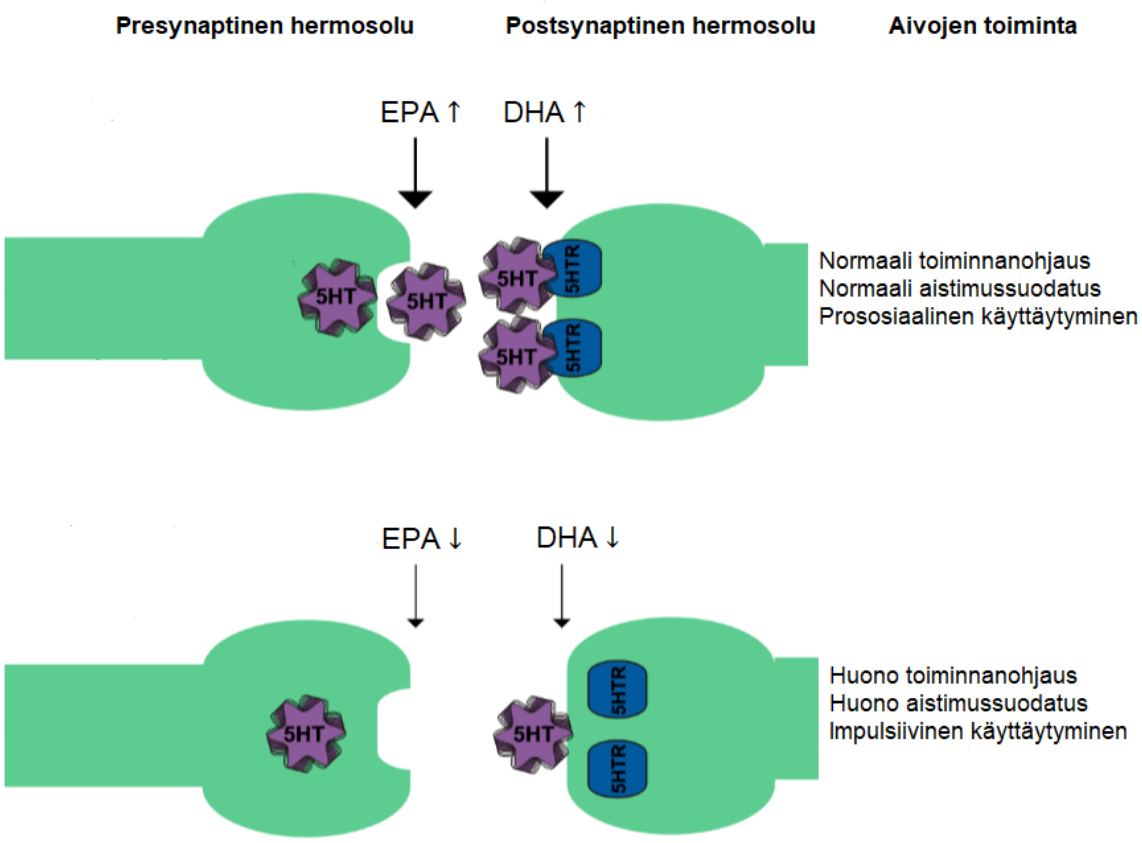
Klassinen solumembraanien fosfolipidihypoteesi skitsofreniassa selittää aivojen normaalin kehityksen tarvitsevan normaalia fosfolipidimetaboliaa (Horrobin 1998). Horrobin ym. (1998) esittävät tarkemmin, että skitsofreniassa arakidonihapon ja DHA:n poistuminen solukalvolta on tehostunut ja niiden muuttuminen solukalvojen fosfolipideiksi on vähentynyt. Tämän oletetaan johtuvan fosfolipaasien, erityisesti fosfolipaasi A2 -entsyymien (phospholipase A2; PLA2), suurentuneesta aktiivisuudesta. Sittemmin on havaittu PLA2-aktiivisuudessa muutoksia skitsofreenikoilla verrattuna terveisiin verrokkeihin, ja lisäksi skitsofreniaan on liitetty PLA2-entsyymeihin vaikuttavien geenien mutaatioita (Law ym. 2006). PLA2-entsyymit toimivat pääasiallisesti solumembraanien rasvahappometabolian säätelijöinä tuottaen samalla metaboliatuotteina reaktiivisia happiradikaaleja. Reaktiivisten happiradikaalien lisääntyessä elimistössä voimakkaasti ja lopulta ylittäessä elimistön antioksidanttipuolustuksen kantokyvyn on seurauksena oksidatiivinen stressi. Oksidatiivisessa stressissä happiradikaalit voivat vaurioittaa solujen kalvorakenteita ja DNA:ta, aiheuttaa mutaatioita ja jopa vaikuttaa geenien säätelyyn (Mitra ym. 2017). Erityisesti aivojen hermosolut ovat herkkiä oksidatiiviselle stressille. Lisäksi PLA2-entsyymit vapauttavat arakinodihappoa solukalvoilta, jolloin niistä muodostuvien proinflammatoristen eikosanoidien syntetisointi lisääntyy (Peet ym. 2002). PLA2-entsyymien suurentuneen aktiivisuuden ongelmat skitsofreniassa liittynevät elimistön oksidatiivisen stressin ja matala-asteisen tulehduksen lisääntymiseen happiradikaalien ja proinflammatoristen eikosanoidien kautta. Omega-3-rasvahappojen on havaittu mahdollisesti

vähentävän PLA2-entsyymien aktiivisuutta ja sitä kautta ne voivat myös vähentää elimistön oksidatiivista stressiä sekä matala-asteista tulehdusta (Smesny ym. 2014). Elimistön antioksidanttipuolustukseen osallistuvat elimistön omat antioksidanttiset yhdisteet sekä ravinnosta saatavat antioksidanttiset ravintoaineet, joita ovat esimerkiksi omega-3-rasvahapot (Mutanen ja Voutilainen 2014). Joissakin tutkimuksissa on todettu myös skitsofreniassa esiintyvän elimistön oman antioksidantin, glutationin, alhaisia pitoisuuksia (Amminger ym. 2010). Erään eläimillä suoritetun tutkimuksen perusteella erityisesti EPA voi pystyä lisäämään glutationin määrää elimistössä ja siten vahvistamaan elimistön omaa antioksidanttipuolustusta (Zugno ym. 2014). Toisaalta tämän tutkimuksen tuloksia ei voida suoraan verrata ihmisiin.

Skitsofreniapotilailla on raportoitu olevan perifeerisessä elimistössä suurentuneet tulehdusmarkkereiden määrät (Goldsmith ym. 2016). Goldsmith ym. (2016) tehdyn meta-analyysin mukaan erityisesti tulehdusmarkkereiden interleukiini 6 (IL-6) ja tuumorinekroositekijä alfan (TNF-α) pitoisuudet ovat akuutisti sairailla skitsofreenikoilla suuremmat kuin verrokeilla. Lisäksi TNF-α suurentuneen pitoisuuden havaittiin olevan yhteydessä skitsofreniassa esiintyviin negatiivisiin oireisiin. IL-6 ja TNF-α synteesi tapahtuu transkriptiotekijän NF-κB -signaalireitin aktivaation seurauksena, joka on tärkein aivoissa toimiva tulehdusta välittävä tekijä. Skitsofreniapotilailla on havaittu transkriptiotekijän NF-κB:n suurentunutta aktivaatiota, joka selittäisi myös suurentuneiden tulehdusmarkkereiden pitoisuutta. Matala-asteisen tulehduksen rooli skitsofrenian patologiassa voi selittyä stressialttiusmallin avulla, sillä stressi saattaa aiheuttaa kroonista tulehdustilaa proinflammatoristen aineiden tehostuneen tuotannon kautta (Müller 2018). Matala-asteisen tulehduksen on esitetty häiritsevän myös dopaminergisiä ja serotonergisiä reittejä, joiden puutteellisen toiminnan on ajateltu olevan skitsofrenian patologiassa keskeisissä rooleissa. Etenkin keskushermoston kehittyessä neuroinflammaatio voi selittää skitsofreniaan johtavaa patologiaa. On kuitenkin epäselvää, johtuuko suurentunut matala-asteinen tulehdus taudista itsestään vai sekoittavista tekijöistä, kuten esimerkiksi psykoosilääkityksestä, iästä tai elintavoista. Lisäksi tulee ottaa huomioon, ettei perifeerisen elimistön tulehdustila välttämättä heijastele keskushermoston tulehdustilaa, sillä veri-aivoeste suojelee aivoja isommilta molekyyleiltä. Toisaalta Müller (2018) on kuitenkin esittänyt, että proinflammatoristen aineiden suurentuneita pitoisuuksia on raportoitu skitsofreniapotilailla myös aivojen alueilla. Omega-3-rasvahapot toimivat elimistössä esiasteina eikos- ja dokosanoideille, joilla on anti-inflammatorisia vaikutuksia (Mitra ym. 2017). Lisäksi EPA:n ja DHA:n nauttiminen vähentää arakidonihaposta muodostuvien proinflammatoristen aineiden muodostusta ja toisaalta lisäävät hermosoluja suojaavien aineiden muodostusta. EPA ja DHA vähentävät myös NF-κB-reitin

aktiivisuutta, jolloin reitin tuottamien proinflammatoristen aineiden pitoisuus elimistössä laskee. Näiden mekanismien kautta omega-3-rasvahapot voivat vähentää elimistön tulehdustilaa ja suojella hermosoluja ja siten myös vaikuttaa hypoteettisesti matala-asteisen tulehduksen kautta syntyviin skitsofrenian oireisiin.

Omega-3-rasvahappojen on esitetty vaikuttavan myös muihin skitsofreniassa mahdollisesti häiriintyneisiin elimistön toimintoihin (Fenton ym. 2000, Patrick ja Ames 2015). Serotonergisen reitin epätarkoituksenmukaisen toiminnan on arveltu olevan yksi välittäjäaineisiin liittyvistä häiriöistä taudissa. Patrickin ja Amesin (2015) mukaan serotoniinin vapautuminen presynaptisesta hermosolusta, että sen sitoutuminen omaan reseptoriinsa postsynaptisen hermosolun solukalvolla saattaa olla häiriintynyt skitsofreniassa. Arakidonihaposta muodostuvat proinflammatoriset prostaglandiinit estävät serotoniinin vapautumista presynaptisesta hermosolusta. EPA:n yksi anti-inflammatorisista ominaisuuksista perustuu näiden prostaglandiinien tuottamisen estämiseen, jolloin serotoniinin vapautuminen voi myös parantua. Lisäksi Patrick ja Ames (2015) esittävät, että serotoniinin sitoutuminen omaan reseptoriinsa postsynaptisella solukalvolla on riippuvainen solukalvon nestemäisyydestä. Nestemäisyyteen vaikuttaa solukalvon rasvahappokoostumus; kolesterolin suuri pitoisuus jäykistää solukalvoa, kun taas omega-3-rasvahapot, erityisesti DHA, parantavat sen nestemäisyyttä. Kuvassa 2 on esitetty yksinkertaistetusti EPA:n ja DHA:n vaikutuksia serotoniinin vapautumiseen solukalvolta ja sitoutumiseen solukalvolle. Solukalvon fosfolipidirakenne vaikuttaa oletettavasti myös muiden välittäjäaineiden kykyyn sitoutua reseptoriinsa, kuten esimerkiksi dopamiinin ja GABA:n sitoutumiseen sekä NMDA-reseptorien siirtymiseen solukalvolle (Fenton ym. 2000). Kun omega-3-rasvahappojen pitoisuus solukalvoilla kasvaa, on myös välittäjäaineiden affiniteetti sitoutua reseptoriinsa parempi.



Kuva 2. EPA:n ja DHA:n vaikutus serotoniinin vapautumiseen presynaptiselta solukalvolta ja kyky sitoutua reseptoriinsa postsynaptisella solukalvolla. 5HT; serotoniini, 5HTR; serotoniinireseptori. Kuva mukaillen Patrick ja Ames (2015).

5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää, miten omega-3-rasvahapot vaikuttavat skitsofrenian ehkäisyssä ja oireiden vähentämisessä. Skitsofrenian hoidon ongelmana on psykoosilääkkeiden tehottomuus sekä niihin liittyvät sivuvaikutukset (Davis ym. 2014). Omega-3-rasvahapot ovat turvallisia ja hyvin siedettyjä ravintoaineita (Fusar-Poli ja Berger 2012), jotka voivat potentiaalisesti olla hyvä lisä skitsofrenian hoidossa. Koska skitsofrenia on heterogeeninen tauti, jonka oireilu vaihtelee riippuen taudin eri vaiheista (Isohanni ym. 2017), oli mielekästä käydä läpi taudin eri vaiheissa tehtyjä tutkimuksia ja vertailla niiden tuloksia keskenään. Kaikki tässä kirjallisuuskatsauksessa läpi käydyt tutkimukset ovat ihmisille suoritettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja ja

satunnaistettuja kliinisiä kokeita, joten niiden vertailtavuus keskenään on hyvä ja tulosten luotettavuutta voidaan pitää myös suhteellisen hyvänä.

Skitsofrenian ehkäisystä omega-3-rasvahapoilla tehtyjä tutkimuksia löytyi vähän verrattuna tutkimuksiin, jotka oli tehty omega-3-rasvahappojen vaikutuksista kroonisiin skitsofreniapotilaisiin. Amminger ym. (2010) totesivat omega-3-rasvahappolisän ehkäisevän psykoosin puhkeamista ja vaikutusten myös säilyvän pitkään intervention perusteella tehdyn pidempiaikaisen seurannan perusteella (Amminger ym. 2015). Kuitenkin Nelson ym. (2018) eivät onnistuneet matkimaan viimeksi mainittujen tutkimusten tuloksia, eikä omega-3-rasvahapoilla havaittu olevan vaikutusta tässä tutkimuksessa psykoosin puhkeamiseen. Tutkimuksen loputtua sekä interventio- että verrokkiryhmässä oli tapahtunut parannusta kaikissa tutkittavissa oiremittareissa. Tutkimuksen tarjoama kongitiivis-behavioraalinen kuntoutusohjaus (congitive-behavioural case management), joka keskittyi erityisesti stressinhallintaan, voinee selittää tutkimuksessa havaittua oireilun parannusta ja maltillista psykoosin puhkeamista. Teoriaa tukee myös se, että Hong Kongissa kuntoutusohjausta tarjottiin vähemmän kuin muissa tutkimukseen osallistuvissa kaupungeissa ja siellä tutkittavien tila oli myös huonompi verrattuna muiden kaupunkien tutkittaviin intervention lopussa. Molemmissa tutkimuksissa oli käytetty omega-3-rasvahapoista sekä EPA:a että DHA:ta lähes samanlaiset annokset. Toisaalta Nelsonin ym. (2018) tutkimuksessa psykoosilääkitystä käytti noin 62 % tutkittavista, kun taas Ammingerin ym. (2010) tutkimuksessa psykoosilääkityksen käyttäminen oli yksi poissulkukriteereistä. Onkin mahdollista, että psykoosilääkitys yhdessä kongitiivis-behavioraalisen kuntoutusohjauksen kanssa synnytti niin sanotun kattovaikutuksen, eikä omega-3-rasvahapoilla siksi havaittu vaikutusta oireisiin Nelsonin ym. (2018) tutkimuksessa. Molempia tutkimuksia tarkastellessa tulee myös ottaa huomioon se, että kaikille psykoosiriskissä oleville ei välttämättä kehity skitsofreniaa ennaltaehkäisevistä toimista riippumatta.

Kroonisilla skitsofreniapotilailla tehtyjen interventioiden tulokset olivat myös epäjohdonmukaisia. Osa tutkimuksista totesi omega-3-rasvahappojen vaikuttavan positiivisesti oireisiin (Peet ym. 2001, Peet ym. 2002, Emsley ym. 2002) mutta osassa ei havaittu eroja lumevalmistetta ja omega-3-rasvahapoilla saaneiden ryhmien välillä (Fenton ym. 2001, Jamilian ym. 2014, Qiao ym. 2020). Peet ym. (2001) havaitsivat kaksiosaisessa tutkimuksessaan, että verrattaessa EPA:n ja DHA:n vaikutuksia PANSS:lla mitattuihin oireisiin, oli EPA:n vaikutus tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumevalmisteeseen tai DHA:n. Lähes kaikissa tutkimuksissa käytettiinkin omega-3-rasvahapoista EPA:a tai E-EPA:a.

Suurimmassa osassa tutkimuksista annokset olivat määrältään 1-3 g (Fenton ym. 2001, Emsley ym. 2002, Jamilian ym. 2014), mutta Qiao ym. (2018) käyttivät muihin tutkimuksiin verrattuna suhteellisen pienen annoksen EPA:a ja lisäksi pienen annoksen myös DHA:ta, eivätkä havainneet rasvahappolisällä vaikutuksia skitsofrenian oireisiin. Yksi selittävä tekijä tulosten puuttumiselle voi olla annoksen pieni koko tai se, että tutkimuksessa annettiin EPA:n lisäksi myös DHA:ta, jonka ei todettu Peetin ym. (2001) tutkimuksessa olevan hyödyllinen. Koska EPA ja DHA kilpailevat kiinnittymisestä solujen fosfolipidikalvoille, on mahdollista, että DHA:n läsnäolo voi siten haitata EPA:lla potentiaalisesti saatavia hyödyllisiä vaikutuksia (Law ym. 2006).

Vaikka kaikkien tutkimusten menetelmät mittaavat luotettavasti tutkittavaa ilmiötä, oli kaikissa tutkimuksissa otoskoko suhteellisen pieni, joten tutkimuksien tuloksiin tulee suhtautua varauksella. Osassa tutkimuksista ei myöskään määritelty tutkittavien muuta ruokavaliota tarkasti, ja esimerkiksi Peetin ym. (2002) tutkimuksessa havaittiin myös verrokkiryhmän punasolujen rasvahappokoostumuksen muuttuneen intervention aikana, jonka perusteella tutkittavat olivat muuttaneet ruokavalioitaan kokeen aikana. Tämä voi selittää molempien ryhmien PANSS:lla mitattujen oireiden parannusta ilman ryhmien välistä eroa. Myös Jamilian ym. (2014) saivat vastaavanlaisia tuloksia, joissa interventioryhmän ja verrokkiryhmän positiiviset, negatiiviset ja kokonaisoireet olivat vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteesta, mutta ryhmien välillä ei ollut eroa. Tutkimuksessa ei mitattu punasolujen omega-3-rasvahappomuutoksia, joten ei voida tietää, onko myös verrokkiryhmässä tehty ruokavaliomuutoksia, jotka selittäisivät havaittua lumevaikutusta.

Osassa tutkimuksissa havaittiin selkeä ero punasolujen membraanien omega-3-rasvahappojen pitoisuuksissa interventioryhmän ja verrokkiryhmän välillä (Fenton ym. 2001, Peet ym. 2001, Peet ym. 2002, Qiao ym. 2020). Emsley ym. (2002) arvioivat omega-3-rasvahappojen pitoisuuksia ruokavaliohaastattelujen avulla, jotka suoritti tehtävään ohjeistettu ravitsemusterapeutti. Peet ym. (2002) totesivat arakidonihapon lisääntymisen solukalvoilla ennustavan myös parannusta oireilussa, kun taas EPA:n ja DHA:n pitoisuuksien lisääntymisellä ei huomattu olevan vaikutusta oireiluun. Muissa tutkimuksissa ei havaittu rasvahappokoostumuksella olevan vaikutusta tutkimuksen tuloksiin.

Kaikkien tutkimusten kesto oli lyhyt verrattuna psykoosiriskissä olevilla tehtyihin tutkimuksiin. Tutkimusten kestot vaihtelivat kuudesta viikosta neljään kuukauteen. Karkeasti vertailtuna pisimpään kestäneiden interventioiden tulokset omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta

PANSS:lla mitattuihin oireisiin olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat kuin verrokkiryhmällä (Peet ym. 2001, Emsley ym. 2002). Toisaalta Fentonin ym. (2001) suorittaman intervention kesto oli neljä kuukautta, mutta omega-3-rasvahapoilla ei havaittu olevan vaikutuksia oireiluun.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Omega-3-rasvahapoilla saattaa olla positiivisia vaikutuksia skitsofrenian oireisiin. Koska etenkin EPA:lla ja DHA:lla on hermosoluja suojaavia vaikutuksia anti-inflammatoristen ja antioksidanttisten ominaisuuksien puolesta (Mutanen ja Voutilainen 2014, Mitra ym. 2017, Müller 2018), voi niiden käyttäminen korkean psykoosiriskin omaavien keskuudessa olla hyödyllistä psykoosin kehittymisen ehkäisemiseksi. Lisäksi DHA on tärkeä rasvahappo aivojen normaalin kehityksen kannalta, joten jo äidin ravitsemus voi olla tärkeässä asemassa psykoosin ennaltaehkäisyssä. Tutkimustietoa aiheesta on kuitenkin vielä liian vähän johdonmukaisten päätelmien tekemiseksi, joten lisää interventioita omega-3-rasvahappojen vaikutuksesta psykoosin ehkäisyssä tarvitaan. Myös vaikutusten pysyvyyden seurantaan tulee kiinnittää huomiota. Koska omega-3-rasvahapot ovat kuitenkin välttämättömiä ravintoaineita, eikä niiden kohtuullisesta käytöstä ole merkittäviä haittavaikutuksia mahdollisia suolisto-oireita lukuun ottamatta, voisi ravintolisää helpommin suositella korkean psykoosiriskin omaaville. Skitsofrenian ennaltaehkäisy on tärkeää, koska psykoosin puhjettua taudin täydellinen parantuminen on epätodennäköistä.

Luultavimmin kroonisille skitsofreniapotilaille omega-3-rasvahappolisästä ei ole yhtä merkittävää hyötyä kuin niille, joille tauti ei ole vielä puhjennut. Osasta tutkimuksista saadut positiiviset tulokset enteilevät kuitenkin sitä, että omega-3-rasvahapoilla voi mahdollisesti olla edullisia vaikutuksia oireiluun, vaikka tauti olisikin jo kroonistunut (Peet ym. 2001, Emsley ym. 2002). Omega-3-rasvahapoilla voi myös olla vaikutusta psykoosilääkityksen aiheuttamiin sivuoireisiin (Fusar-Poli ja Berger 2012). Epäjohdonmukaisten tutkimustulosten takia myös kroonisille skitsofreniapotilaille pidempiaikaiset interventiot omega-3-rasvahapoilla ovat tarpeen. Tulevissa tutkimuksissa tulee myös kiinnittää enemmän huomiota ruokavalio-ohjeistukseen, jotta sekoittavat tekijät saadaan minimoitua. Toisaalta psykoosilääkityksiin liittyvien metabolisten sivuoireiden helpottamiseksi omega-3-rasvahapoista erityisesti EPA:a voitaisiin käyttää lääkityksen lisänä (Fusar-Poli ja Berger 2012).

Koska skitsofrenian patologia on vielä epäselvä, tulee sen selvittämiseen pyrkiviin tutkimuksiin panostaa, jotta toimivia hoitomuotoja voitaisiin kehittää. Tässä kirjallisuuskatsauksessa läpikäydyt hypoteettiset vaikutusreitit liittyivät lähinnä niihin, joihin omega-3-rasvahapoilla saattaa olla vaikutusta. Tautiin liittyy mitä todennäköisemmin paljon muitakin elimistön häiriintyneitä toimintoja, joita ei tässä katsauksessa mainittu. Omega-3-rasvahapot saattavat siis osaltaan helpottaa taudin oireilua vähentämällä oksidatiivista stressiä ja matala-asteista tulehdusta sekä lisäämällä solukalvojen omega-3-rasvahappojen määrää ja sitä kautta tehostaa välittäjäaineiden toimintaa (Patrick ja Ames 2015, Mitra ym. 2017, Müller 2018). Tämä kirjallisuuskatsaus keskittyi ainoastaan omega-3-rasvahapoilla tehtyihin interventioihin, joten voi olla myös mahdollista, että esimerkiksi omega-3-rasvahapot yhdessä muiden antioksidanttisten yhdisteiden, kuten C- tai E-vitamiinin kanssa voisivat parantaa hoidon vaikuttavuutta. Koska EPA:n ja DHA:n vaikutukset elimistössä eroavat toisistaan, voisi näitä rasvahappoja vertailevista tutkimuksista olla myös hyötyä. Kroonisesti sairailla potilailla omega-3-rasvahappolisän käyttöä voidaan korkeintaan suositella hoitoa tukevana lisänä, mutta toimivaa lääkitystä sillä ei tule korvata. Aivojen normaalin kehityksen kannalta omega-3-rasvahapot ovat välttämättömiä, joten niiden saanti nuorella iällä on tärkeää jokaiselle, huolimatta psykoosiriskistä.

LÄHTEET

Amminger GP, Schäfer M,R., Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. Nature communications. 2015;6:7934.

Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2010;67:146-154.

Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. European neuropsychopharmacology. 2014;24:788-799.

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.

Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. Biological psychiatry : 2000;47:8-21.

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.

Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 2012;32:179-185.

Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Molecular psychiatry. 2016;21:1696-1709.

Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. Schizophrenia research. 1998;30:193-208.

Isohanni M, Kieseppä T, Koponen H, Hietala J, Lönnqvist J. Skitsofrenia ja muut psykoosit. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T. Psykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. Global journal of health science 2014;6:103-108.

Korkeila J. Katatonia. 2016. https://www.duodecimlehti.fi/duo13234 (luettu Jun 2, 2020).

Law MH, Cotton RGH, Berger GE. The role of phospholipases A2 in schizophrenia. Molecular psychiatry 2006;11:547-556.

Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017;78:1-11.

Mutanen M, Voutilainen E. Rasvat ja rasvahapot. Kirjassa: Uusitupa M, Mutanen M, Aro A, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014.

Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. Schizophr Bull 2018;44:973-982.

Nelson B, Amminger GP, Yuen HP, Markulev C, Lavoie S, Schäfer MR, Hartmann JA, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger G, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD. NEURAPRO: a multi-centre RCT of omega-3 polyunsaturated fatty acids versus placebo in young people at ultra-high risk of psychotic disorders-medium-term follow-up and clinical course. NPJ Schizophr 2018;4:11-x.

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 J 2015;29:2207-2222.

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.

Peet M, Horrobin DF, E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. J Psychiatr Res 2002;36:7-18.

Qiao Y, Liu CP, Han HQ, Liu FJ, Shao Y, Xie B. No Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Symptoms or Hostility Among Patients With Schizophrenia. Frontiers in psychiatry. 2020;11:312.

Schwab U. Omega-rasvahapot. 2020. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00900 (luettu Jun 7, 2020).

Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annu Rev Food Sci Technol 2018;9:345-381.

Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki; Suomalainen lääkäriseura Duodecim: Päivitetty 2020.

Smesny S, Milleit B, Hipler UC, Milleit C, Schäfer MR, Klier CM, Holub M, Holzer I, Berger GE, Otto M, Nenadic I, Berk M, McGorry PD, Sauer H, Amminger GP. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. Mol Psychiatry 2014;19:317-324.

Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346:f185.

Terveyden ja hyvinvoinninlaitos. Tautiluokitus ICD-10. Suomalainen 3. uudistettu painos Maailman terveysjärjestön (WHO) luokituksesta ICD-10. Mikkeli: 2011.

Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. Front Pharmacol 2020;11:394.

Zugno AI, Chipindo HL, Volpato AM, Budni J, Steckert AV, de Oliveira MB, Heylmann AS, da Rosa Silveira F, Mastella GA, Maravai SG, Wessler PG, Binatti AR, Panizzutti B, Schuck PF, Quevedo J, Gama CS. Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. Neuroscience 2014;259:223-231.