

Asendamatud rasvhapped ja aju

Marianne Haag, MSc, DSc¹

Artikli tõlge: Reelika Mets, märts 2013

Ülesanne: Analüüsida asendamatud rasvhapete rolli aju membraanifunktsioonile ja psüühiliste haiguste tekkes.

Meetod: Medline andmebaasidest otsiti avaldatud artikleid märksõnadega: asendamatud rasvhapped, omega-3 rasvhapped, dokosaheksaenhape, arahhidoonhape, neurotransmissioon, fosfolipaas A₂, depressioon, skisofreenia, vaimsed võimed, tähelepanuhäirega hüperaktiivsus ja Alzheimeri tõbi. Rasvhapete mõju membraanide funktsioonidele, neurotransmissioonile ja eikosanoidide moodustumisele kirjeldati biokeemia õpikute järgi. Kolmemõõtmelised rasvhapete struktuuride kujutised saadi Arizona Ülikooli Biokeemia osakonna kodulehelt (2001).

Tulemused: Rasvhapete koostis närvirakkude membraanide fosfolipiidides sõltub toiduga saadud rasvhapetest. Rasvhapete küllastumatus number määrab nende kolmemõõtmelise struktuuri ja seega ka nende elastsuse ja funktsiooni. Loomade peal läbi viidud uuringud kinnitavad, et küllastamatute rasvhapete omega-3 ja omega-6 (PUFAs) omavaheline suhe mõjutab serotoniini ja katehoolamiinide neurotransmissiooni. Fosfolipaas A₂ (PLA₂) hüdrolüüsib rasvhappeid membraani fosfolipiididest: erinevalt omega-3 rasvhapetest metaboliseeritakse vabanenud omega-6 rasvhapped prostaglandiinideks, mis suurendavad põletikuliste protsesside tekkimist. Seega PLA₂ aktiivsus membraanide rasvhappelises koostises on väga olulise tähtsusega närvisüsteemi düsfunktsioneerimise väljakujunemisel. Inimeste peal läbiviidud uuringud näitavad, et omega-3 rasvhapetel on positiivne mõju erinevate psühhiaatriliste häirete ravis, kuid selleks, et teha lõplikke järeldusi, vajatakse rohkem uuringuid, mis seda kinnitaksid.

Järeldus: Omega-3 ja omega-6 sisaldus membraanides on mõjutatav toidu kaudu. Nende suhe mõjutab neurotransmissiooni ja prostaglandiinide moodustumist, protsesse, mis on olulised aju normaalseks funktsioneerimiseks.

Kliinilised tähendused

- *Omega-3 ja omega-6 rasvhapete suhet tavapärasel dieedil tuleks parandada, et saavutada hea vaimne tervis.*
- *Eikosapentaenhape (EPA) ja dokosaheksaenhape (DPA) omavad potentsiaali psühhiaatriliste haiguste ravis.*
- *Rasvasel kalal või linaseemnetes sisalduvas õlis on samasugused kasulikud omadused nagu puhastatud rasvhapetel, mida nimetati ülevahtpool.*

Piirangud

- *Arikkel annab üldise ülevaate tänapäeva teadmistest rasvhapete mõjust aju funktsioneerimisele. Inimeste peal tehtavate uuringute võimalusi psühhiaatriliste patsientide peal ei ole veel põhjalikult arutatud.*
- *Monoküllastumata rasvhapete positiivset mõju ei ole antud ülevaates käsitletud.*
- *Suured kogused asendamatuid rasvhappeid (PUFAs) muudab membraanid vastuvõtlikumaks oksüdatsiooni protsessidele.*

Võtme sõnad: omega-3 rasvhapped, depressioon, skisofreenia, vaimsed võimed, neurotransmisioon, prostaglandiinid, fosfoliipaas A₂, polüküllastamata rasvhapped.

Tabel 1 Tekstis kasutatavad lühendid

AA	arahhidoonhape
AC	Adenülaadi tsüklaas
ALA	alfa-linoleenhape, omega-3 perekonna lähteaine
Ca	kaltsium
Ca-ATPase	Kaltsiumist sõltuv adenosiintrifosfataas
cAMP	tsükliiline adenosiinmonofosfaat
Ca ²⁺ -CM-PK	Ca ²⁺ -kalmoduliin-sõltuv proteiini kinaas
DGLA	dihomogammalinoleenhape
DHA	Dokosaheksaeenhape (tähtsaim omega-3)
DPA	Dokosapentaeenhape
EPA	Eikosapentaeenhape (tähtsaim omega-3)
IFN	Interferoon
IFN-gamma	Gamma-interferoon
IL	Interleukiin (IL-5, IL-6)
K	Kaalium
LA	Linoohlhape, omega-6 perekonna lähteaine
LC-PUFA	Pikaahelalised polüküllastumata rasvhapped
Na	Naatrium
Na, K-ATPase	Na, K - adenosiintrifosfataas
PK	Proteiinkinaas (PKA, PKC)
PLA ₂	Fosfoliipaas A ₂
PLC	Fosfoliipaas C
PUFA	Polüküllastumata rasvhapped
TNF-alpha	Tuumori nekroosi faktor alfa

Ajus on võrreldes ülejäänud inimkehaga (välja arvatud rasvkoed) kõige suurem lipiidide osakaal. Täiskasvanud inimese aju kogukaalust moodustavad 50-60% lipiidid, millest 35% moodustavad polüküllastumata rasvhapped (PUFAs) (1), kõige suuremas kontsentratsioonis on arahhidoonhapet (AA) ja dokosaheksaeenhapet (DHA), mis sisaldavad vastavalt 20 ja 4 kaksiksidet ning 22 süsinikku ja 6 kaksiksidet (2, 3).

DHA, tähtsaim omega-3 rea rasvhape, on eriliselt oluline loote aju arenguks: see rasvhape integreeritakse närvi kasvukoonustesse sündmuste käigus, mis resulteerivad sünaptoogeneesiga (4, 5). Jones ja tema kaaslased presenteerisid hiljuti seda, et DHA on seotud koliinergilise sünaptilise transmissiooniga (närvimpulsi edastamisega) (6). Raseduse kolmandal trimestril toimuv tohutu kiire aju areng, mis kestab edasi kuni lapse 18. kuuseks saamiseni, korreleerub DHA osakaalu

suurenemisega aju fosfolipiidides (7, 8). Loodus kindlustab kahekordselt selle, et lapse aju saaks kätte vajalikud pikaahelalised polüküllastumata rasvhapped: nii platsenta (9) kui rinnapiima kaudu (10, 11), mis varustavad kasvavat last põhiliselt DHA ja AA-ga. DHA defitsiit võib kaasa tuua tõsiseid tagajärgi, sealhulgas nägemisteravuse alaarengut (11), kognitiivseid häireid (12), väikeaju düsfunktsiooni (13) ja mitmeid teisi neuroloogilisi häireid (14).

Et pakkuda sellele teemale veenvat ajaloolist tausta, peab märkima, et juba Chamberlain (15), Broadhurst ja teised (16) rõhutasid LC-PUFA tähtsust inimese intellektuaalsele arengule. Nende uuringutest selgub, et hominiidi ajukoore märkimisväärne suurenemine viimase 2 miljoni aasta jooksul (kui *Australopithecuse* perekond suri välja ja *Homo* liigid hakkasid tekkima) oli seotud suurenenud kala tarbimisega. Mitmed mageveejärved Ida-Aafrika Rift Valley piirkonnas olidki need, kus hominiidide areng aset leidis LC-PUFA- rikka toidu tõttu.

Antud uuringu esimeseks eesmärgiks oli lühidalt selgitada seda, miks küllastumata rasvhapete struktuur võimaldab neil mängida olulist rolli ajurakkude membraanides. Kogutud loomkatsete tulemuste kirjeldustest selgub, et kõige tõenäolisemalt mõjutavad PUFAd neurotransmissiooni ehk närvirakkude poolt info edastamist. Viimasel ajal on vaadeldud ka PUFAd manustamise mõju lisanditena mitmete psühhiaatriliste seisundite korral.

Meetodid

Antud uuringut esitleti 2001. aastal Pretoria Ülikoolis psühhiaatria osakonna lõpetanud üliõpilastele loengu vormis.

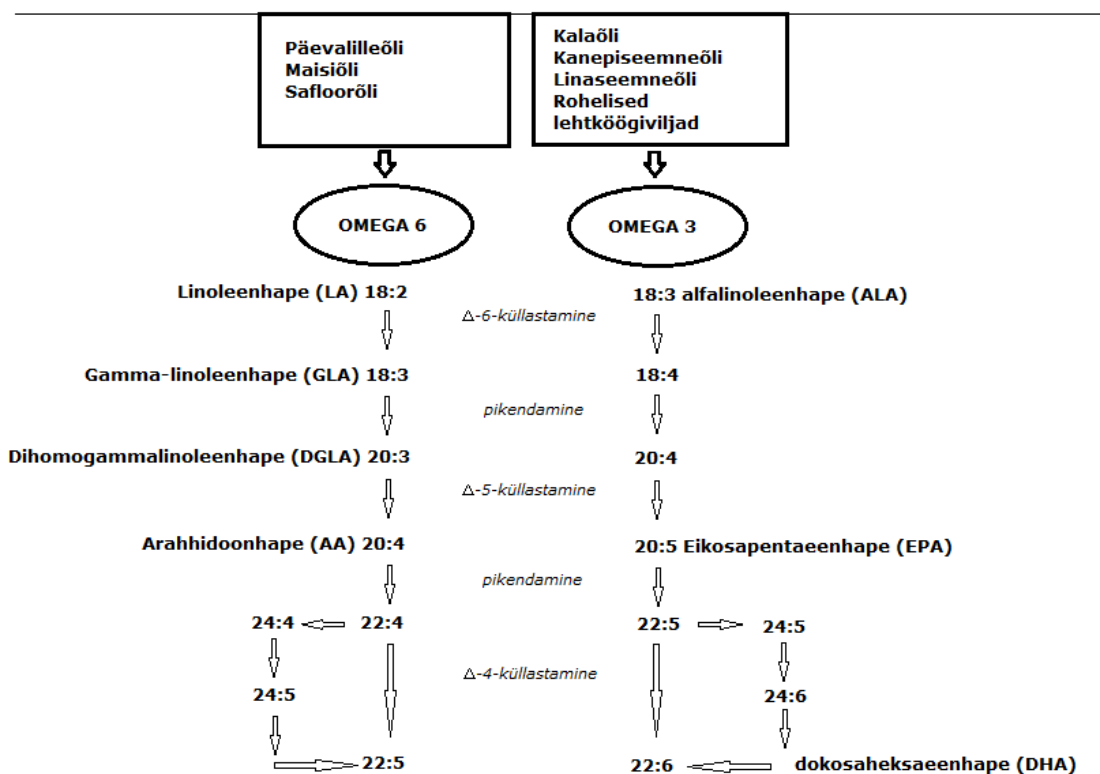
PUFA süntees ja struktuur

LC-PUFAsid ei saa organism algselt moodustada, need tuleb sünteesida asendamatutest rasvhapetest LA ja ALA, mida on kujutatud joonisel 1. LA on peremeesühend nn omega-6 rasvhapete perekonnale ja ALA omega-3 perekonnale. Need peremees-rasvhapped desatureeritakse ja pikendatakse mikrosomaalsete ensüümsüsteemide poolt (17), et moodustada olulised, küllastamata pikema ahelaga AA ja DHA. Nende kahe perekonna rasvhapped ei ole omavahel vahetatavad ja nad võitlevad ühete ja samade ensüümsüsteemide pärast.

Rasvhapped võivad olla keerds

Küllastatud rasvhapped on sirge süsiniku ahelaga. Rasvhappe Cis-desaturatsioon (küllastamatus) mõjutab tähelepanuväärselt rasvhapete ahela kolmemõõtmelist struktuuri: järkjärguline cis-kaksiksidemete lisamine süsinikuahelasse muudab selle kaarjaks (joonis 2). Keerds ahelate hüdrofoobsed otsad on raku membraanis tõenäoliselt üksteise ümber keerds. Mida rohkem on rasvhape keerds, seda rohkem ruumi ta võtab enda alla rakumembraani fosfolipiidis, mis tagab rakumembraani suurema elastsuse ja tõenäoliselt ka parema funktsioneerimise (18). Tööstuslik kuumutamine ja mitmekordne pressimine aga toimib vastupidiselt, tekitades rasvhapetes muutusi, mille tulemusel tekivad transrasvhapped (19), mis on sirged ja jäigad sarnaselt küllastatud rasvhapetele.

Joonis 1 PUFA süntees peremees-rasvhapetest



LA: linoolhape; GLA: gamma-linoleenhape; DGLA: dihomogammalinoleenhape; AA: arahhidoonhape; ALA: alfa-linoleenhape; EPA: eikosapentaenhape. Esimene number rasvhappe järel tähistab süsiniku aatomite arvu rasvhappe molekulis ja teine number märgib kaksiksidemete arvu süsinikahelas.

Membraani fosfolipiidide ringlus/Turnover

Rakumembraan on püsivas muutumises: rasvhapped vabastatakse membraani fosfoliipaaside poolt (joonis 3). PLA2 vabastab AA, DGLA, ja EPA fosfolipiidi sn-2 positsioonist, kuid tohutult erinevate tagajärgedega: DGLA ja AA (mõlemad omega-6), samuti EPA (omega-3) võidakse muuta 1-, 2- või 3-klassi prostaglandiinideks ja tromboksaanideks. 2-klassi omad on kõrgelt propöletikulised, 1-klassi omad vahepealsete omadustega ja 3-klassi omad on põletikuvastased.

On püstitatud hüpotees, et psüühikahäirete korral on PLA2 kõrgelt reaktiivne (24,25). See koos kõrge omega-6 PUFA kontsentratsiooniga membraanis viib tõsisemale põletikulisele seisundile. Seda saab vähendada piisava omega-3 rea rasvhapete olemasoluga membraanis.

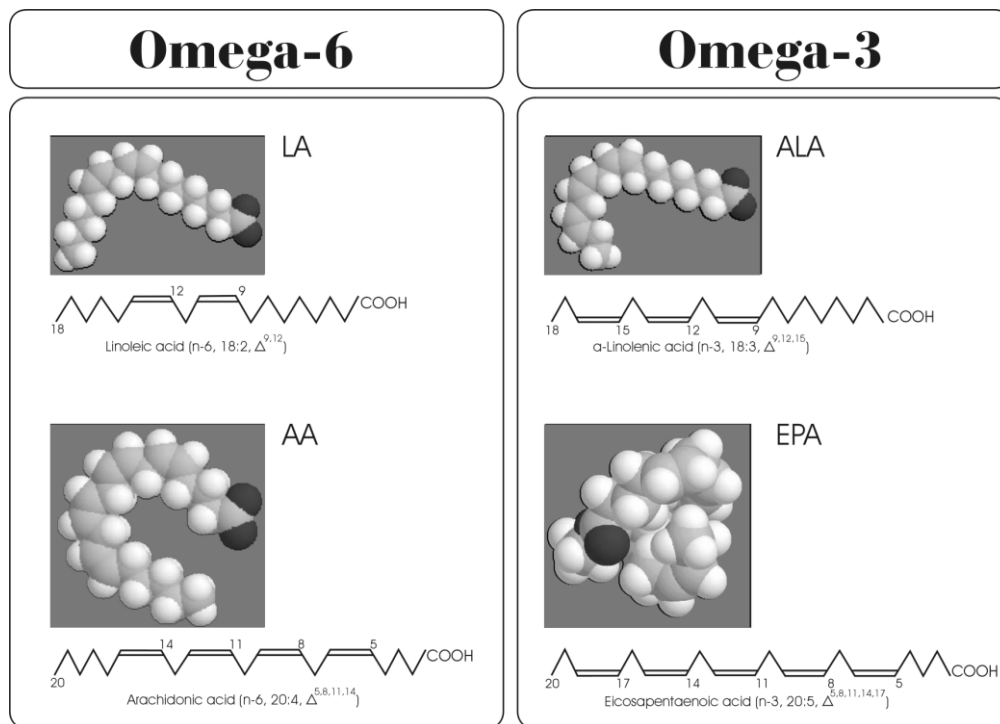
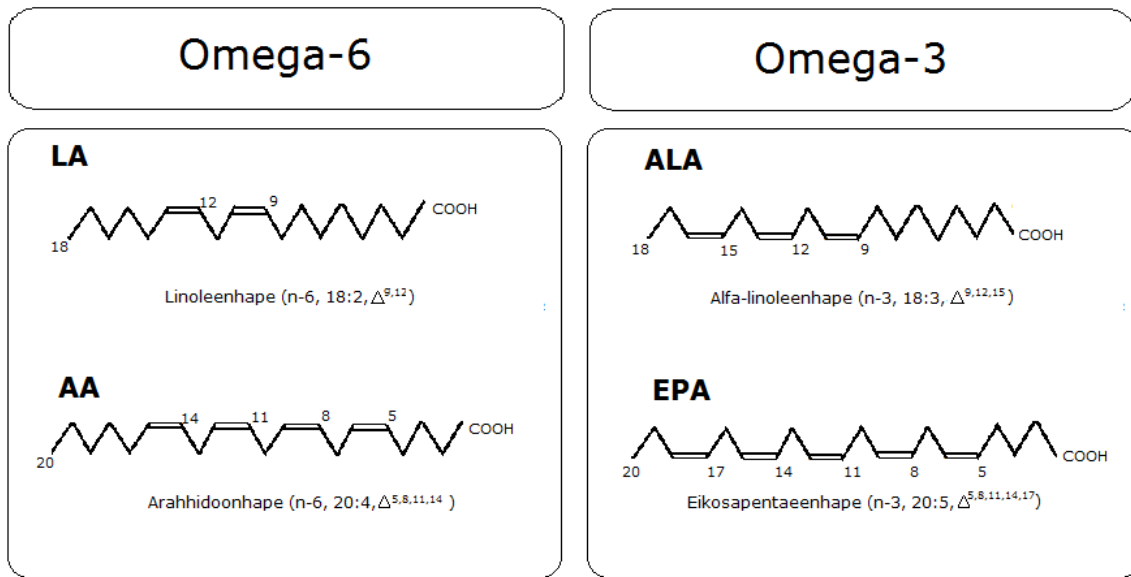
Rasvhapped ja närvisüsteemi signaalrajad

PUFAd võivad moduleerida paljusid signaali ülekande mehhanisme neuronite membraanides, seda ka sünaptilises pilus. Joonisel 4 näitab kõige olulisemaid membraani sekundaarse vaheülekandja võimalusi (second-messenger). (Helehallid punktid tähistavad kohti, kuhu PUFA toimib). Mitmed neurotransmitterid – näiteks serotoniin, katehhoolamiinid ja atsetüülkoliin – on vastastikusel suhtel heptaheeliliste transmembraani retseptorite perekonna liikmetega. Nende retseptoritega seotud G-valgud kannavad üle nende signaale. DHA rolli selles tegevuses on hiljuti arutanud Salem ja teised (29).

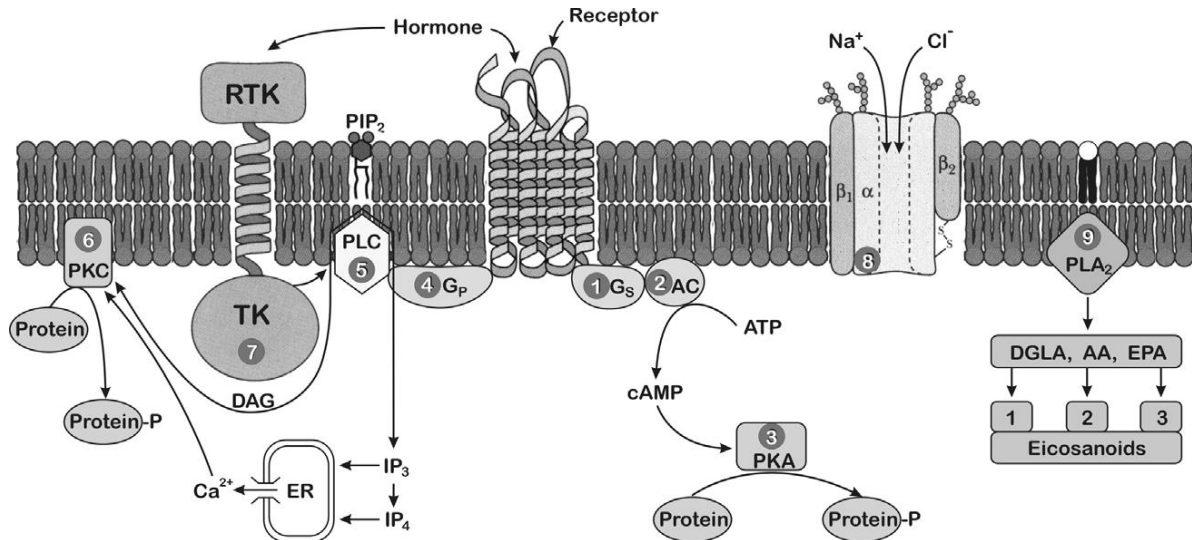
AC juhib cAMP infovahetuse süsteemi. Seda teed kasutavad 5-HT₁ (serotoniin) retseptorid, alfa-2 ja beeta-adrenergilised (noradrenaliin ja adrenaliin) retseptorid ja nii D₁ kui D₂ (dopamiin) retseptorid. PUFAd mõjutavad seda infokanalit kahes punktis: nad võivad tõsta nii AC (30, 31) kui ka PKA (32) aktiivsust. Vastupidiselt, PLC algatab fosfoinositiidide signaaltee, kus PUFAd võivad tugevdada nende toimet PLCle (33) ja PKCle (34) – mõlemad on seotud 5-HT₂ ja alfa-1 adrenergilise ülekandega. Kaks ülejäänud membraani fosfolipaasi D ja A₂, on samuti mõjutatud PUFAdest (35-37) ja mängivad olulist rolli neurotransmissioonis. PLA₂ võivad aktiveerida dopamiin D₂ retseptorid (38), serotoniin 5-HT₂ retseptorid (39), glutamaadi retseptorid (40) ja muskariini atsetüülkoliini retseptorid (41). PLA₂ vabastab rasvhapped fosfolipiidi 2. positsioonist ja neid kasutatakse hiljem prostaglandiinide, tromboksaanide, lipoksiinide ja leukotrieenide lähteainena. Need eikosanoidid ise võivad mõjutada signaalide ülekandmist (42). Prostaglandiinide erinev mõju võib olla põhjustatud sellest, et nad kasutavad erinevaid signaalsüsteeme: 2. perekonna prostaglandiinid kasutavad G_s-valgu signaalteed, tõstes cAMP taset, samal ajal kui 3. perekonna prostaglandiinid kasutavad G_i valku, millel on vastupidine toime. 1. perekonna prostaglandiinid kasutavad aga fosfatidüülinositoolist sõltuvat signaaliülekande rada (43).

PUFAd võivad moduleerida ka ionkanaleid (näiteks kaltsiumi- ja naatriumi ionkanaleid). Edasised sündmused neurotransmissioonis ja lõplikus neurotransmitterite vabanemises sünaptilistest põiekestest on seotud Ca²⁺-CM-PKs aktiveerimisega ning PUFA mõjud on siin samuti tuntud (46). Tuhandekordne kontsentratsiooni gradient eksta- ja intratsellulaarse Ca²⁺ vahel säilitatakse Ca-ATPaasi poolt neuroni membraanides: Kearns ja Haag on hiljuti märkinud, et nii DHA kui EPA pärsivad antud ensüümi (47).

Joonis 2 Valitud asendamatute rasvhapete (atomic/molecular) atomaarsed molekulaarsed mudelid

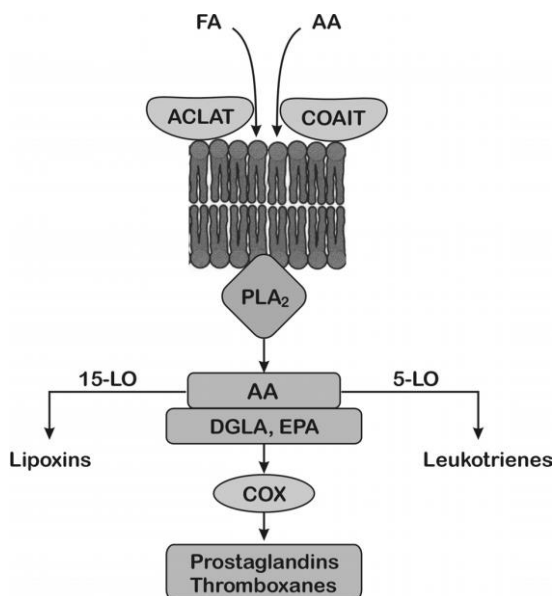


Joonis 3. PUFA-de roll signaali edastamises (rakumembraan).



1: Gs valk; 2: adenülaadi tsüklaas; 3: proteiini kinaas A; 4: Gp valk; 5: fosfolipaas C; 6: proteiini kinaas C; 7: türosiinkinaas; 8: ionikanal 9: fosfolipaas A₂; AA: arahhidoonhape; DGLA dihomogammalinoleenhape; EPA: eikosapentaenhape PL-fosfolipiid; PIP₂: fosfatidüülinositool pürofosfaat; DAG-diatsüülgütserool ER –endoplasmaatiline retiikulum/võrgustik; IP₃ ja IP₄: inositooltris- ja -tetrafosfaadid

Joonis 4. Membraani fosfolipiidide ringlus/turnover.



PLA₂ (fosfolipaas A₂) hüdrolyüsib fosfolipiidid rakumembraanides, moodustades rasvhappeid, mis on eelühenditeks eicosanoididele. CoAIT (koensüüm A –st mittesõltuv transatsülaas) ja ACLAT (Atsüülkoensüüm A: lüsofosfolipiidi atsüültransferaas) täidavad uuesti rasvhapetega membraani fosfolipiidi;. AA: arahhidoonhape; DGLA: dihomogammalinoleenhape; EPA: eikosapentaenhape; COX: tsüklo-oksügenaas; FA: rasvhape; LO: lipooksügenaas

PUFA lisamine menüüsse loomade ja inimeste näitel

Polüküllastamata rasvhapete lisandite kasutamine loomkatsetes

Juba 1989. aastal võrdlesid Bourre ja tema kaastöötajad noori rotte, kellele söödeti päevalilleõli, mis on madal omega-3 rasvhapete poolest, rottidega, kellele söödeti sojaõli või rapsiõli, milles oli küllaltki palju omega-3 rasvhappeid (2). Esimeses katsegrupis olnud rottidel esines rohkem anomaaliaid elektroretinogrammis ja nad olid tõsisemalt häiritud edasi-tagasi liikumise selgeks õppimisel väikeses kastis, võrreldes rottidega teises grupis. Lisaks oli vähese omega-3 sisaldusega õli saanud rottidel Na, K-ATP-aasi aktiivsus aju närvilõpmetes 40% ulatuses pärssitud võrreldes grupiga, kellele anti rohkem omega-3 rasvhappeid. Antud ensüüm on väga oluline närviraku membraanide potentsiaali säilitamisel.

Delioni ja tema kolleegide hilisemad uuringud (48, 49) võrdlesid maapähkliõlirikast dieeti, mis oli omega-3 rasvhapete vaene dieediga, milles lisati maapähkliõlile rapsiõli ja saadi adekvaatne omega-3 rasvhapete tase. D2 retseptorite tihedus ja dopamiini tase oli ajukoos madalam omega-3 vaeses grupis, aga serotoniini tase ja 5-HT₂ retseptorite tihedus suurenes madalama omega-3 ja omega-6 rasvhapete suhtega rakumembraanides. Chalon ja tema kolleegid suurendasid omega-3 ja omega-6 suhet veelgi, lisades edaspidi menüüsse üheaegselt kalaõli ja palmiõli (50). Selle tulemusel tõusis nii dopamiini retseptorite kui ka dopamiini enda tase ajukoos. Kontrastina siiski see dieedistrateegia vähendas ambulatoorset aktiivsust ja dopamiini sidumist striatumis (juttukehas). Samas laboris näitasid Zimmer ja teised, et dopamiini kiire langus oli kõrgem omega-3 defitsiidis olevatel rottidel võrreldes rottidega, kes olid kontrollgrupis ja nad pakkusid, et dopamiini tase on mõjutatud omega-3 puudusest (51,52). De la Presa Owens ja Innis (53) avaldasid samuti hiljuti tõendid selle kohta, et polüküllastumata rasvhapete puuduses rottidel oli dopamiini ja serotoniini tase kõrgem ajukoore eesosas võrreldes kontrollrühma rottidega. Kahjuks ei võimalda see uuring eristada omega-3 ja omega-6 toime erinevusi.

Uurides omega-3 rasvhapete puuduse mõju, võrdlesid Okuyama (54) ja tema kolleegid rotte, kellele toideti safloorõli ehk värhovakaõli (mis sisalda omega-3 rasvhappeid) ja rotte, keda toideti perillaõliga (milles on piisavalt omega-3 rasvhappeid). Nad näitasid, et safloorõli söönud rottidel oli kehvem õppimisvõime (terasuse/tarkuse alusel eristamise testi järgi) ja 30% väiksem sünaptiliste põiekeste tihedus hippokampuse CA1 regioonis. Okuyama ja tema kolleegid täheldasid hippokampaalse atsetüülkoliini taseme tõusu ja insuldiohu vähenemist hüpertensiivsetel rottidel, kellele söödeti DHA-d (55).

Polüküllastumata rasvhapete kasutamine inimuuringutes

Imiku vaimne areng. Uuriti LC-PUFA adekvaatse manustamise olulisust imiku vaimsele arengule (mõõdeti vaimse arengu indeks). Suurele hulgale uuringutele (alates 1990. aastast) toetudes Carlson ja tema kolleegid näitasid, et DHA imiku toidus on seotud parema vaimse arengu skooridega/punktidega (56), lühema reageerimiskiirusega uutele stiimulitele (57) ja parema visuaalse aktiivsusega, mille alusel mõõdetakse aju küpsemist (58). Üllatuslikult oli sel seos ka madalama psühhomotoorse arenguga (59). Viimane tulemus ei sobi aga kokku Agostiini ja teiste vastupidiste tulemustega (60). Kahe teise grupi tööd väärivad samuti äramärkimist. Birch kolleegidega (12,61,62) ja Willats kolleegidega (63). Birch jt andsid ajaliste imikutele DHA-d ja AA-d nende esimese 4 kuu

jooksul ja nägid korrelatsiooni DHA tasemetega punavereliblede membraani lipiidides 4-kuu vanustel lastel, aga mitte enam 12-kuuselt. Nad demonstreerisid ka korrelatsiooni vaimsete võimete indeksiga samadel väikelastel 18- kuu vanuselt. Uuesti hindamine 4- aasta vanuselt on praegu menetluses, et määrata, kas erinevused kognitiivses funktsioonis, mis mõõdeti selle uuringu käigus, on püsivad.

Williats ja teised avaldasid katse, kus ajalistele imikutele anti segu LC-PUFA-sid Birchi'i uuringuga samal ajal. Probleemilahendustegevus (mõõdetuna 3-astmelise mänguasja testiga)testiti 10-kuuselt, pikaahelalisi polüküllastamata rasvhappeid saanud grupil olid märkimisväärselt kõrgemad probleemilahendamise skoorid. Kuigi see skoor korreleerub IQ taseme ja sõnavara tulemustega, mõõdetuna 3- aastaselt (64), soovitatakse olla ettevaatlikud PUFA tarbimise ja vaimse arengu seostamisega vanemaealistel lastel. PUFA manustamise doos ja MDI mõõtmise täpne aeg paistab olevat kõige olulisem asi, mida arvestada: Scott ja teised näiteks ei suutnud kinnitada kasulikku efekti madalama doosiga PUFA ja MDI mõõtmistulemuste vahel 12-kuu vanustel imikutel (65).

Tähelepanupuudulikkus ja hüperaktiivsuse häire (ADHD). ADHD on samuti seostatud pika ahelaga polüküllastumata rasvhapete defitsiidiga: madal omega-3 rasvhapete tase omega-6 suhtes koos võimaliku delta-6-desaturaasi defitsiidiga on seotud häirega just poiste hulgas (66). Samas, hiljuti tehtud juhuslikus topeltpimedas platseebo kontrollitud uuringus ei suudetud parandada ADHD sümptomeid, kuigi kõrgem plasma DHA tase saavutati omega-3 lisanditega (67).

Psühholoogiline stress. Otsides võimalikku kaitsvat toimet polüküllastamata rasvhapete poolt psühholoogilise stressi puhul, analüüsisid Maes ja tema kolleegid tudengite gruppi, mõõtes neil põletikueelseid tsütokiine (INF-gamma, TNF-Alpha, IL-5 ja IL-6) nii enne kui pärast rasket suulist eksamit. Need tulemused olid seotud omega-3 ja omega-6 suhtega; õpilastel madalama omega-3 tasemega omega-6 suhtes suurenes tsütokiinide produktsioon tugevamini stressi ajal (68).

Depressioon. Horrobin ja Manku märkisid juba 20 aastat tagasi võimalikku põhjuslikku rolli prostaglandiini ja nende eelühenditega seoses depressiooni puhul (69). 1995. aastal seostasid Hibbeln ja Salem (70) depressiivsete seisundite kasvu 20ndal sajandil (71) suurenenud omega-6 rasvhapete tarbimisega taimsete õlide näol. 1996 aasta Adamsi uuring toetas antud hüpoteesi (72). Need uurimused näitasid märkimisväärselt seost 20 katsealusel depressiooni tõsiduse (mõõdetud Hamiltoni Depressiooni Skaala järgi) ja omega-6 rasvhapete ja EPA (omega-3) suhte vahel erütrotsüütide fosfolipiidides. Edwards ja tema töökaaslased näitasid sarnases katses märkimisväärselt omega-3 rasvhapete vähesust punaliblede rakumembraanides 10 katsealusel, kellel oli diagnoositud väga tugev depressioon, tuginedes DSM-IV kriteeriumitele (võrreldes kontrollgrupiga) (73). Depressiooni hinnati Beck' Depressiooni testiga ja kontrolliti põhjalikult võimalikke segavaid mõjusid, nagu dieet, suitsetamine ja stress. Maes ja tema kolleegid on samuti avaldanud sarnaste tulemustega uuringuid (74,75). Jätkates võimalusega, et omega-3 rasvhapped võivad vähendada depressiooni esinemise tõenäosust, avaldasid Stoll ja tema töökaaslased uuringu, milles saadi suurte kalaõli doosidega kasulikku efekt patsientide ravis, kel oli maniakaal-depressiivse häire depressiooni faas. (76). Erinevalt eespool mainitud tulemustele demonstreerivad kaks varasemat uuringut (77,78) EPA ja DHA taseme suurenemist erütrotsüütide membraanides patsientidel, kellel oli kas bipolaarne häire või tugev või keskmine depressioon. Nende uuringute erinevus võib olla selles, et katsealuseid ei valitud range diagnoosiga kriteeriumi järgi nagu seda tehti hilisemas uuringus.

Skisofreenia. Mellor ja kolleegid on uurinud fosfolipiidide kõrvalekaldeid skisofreenia all kannatavate patsientide hulgas. 20 kroonilist skisofreeniahaiget (tuginedes DSM-III-R kriteeriumitele), kes tarbisid neuroleptikume, näitasid madalat omega-3 ja omega-6 rasvhapete suhet punavereliblede membraanides. Taoline kõrvalekalle leiti ka nende ajukoos pärast surma. 10g kalaõli lisamine nende päevasesse ratsiooni parandas ellujäänute sümptomeid Positiivsete ja Negatiivsete sündroomide skaala ja Ebanormaalsete Tahtmatute Liigutuste Skaala punktide järgi (79,80). Neid tulemusi kinnitasid ka You ja teised (81,82). Neid tulemusi on keeruline interpreteerida, kuna enamus patsientidest tarbisid ravimeid, mis võisid samuti mõjutada tulemusi. Kõige hilisem uuring, mille viisid läbi Peet ja teised (83) on aga hea näide. Nende uuring näitas, et 2g EPA lisamisega päevaratsiooni samaaegselt klosapiini tarbimisega mõjus positiivselt. Platseebogrupp sai ainult antidepressante. Fenton ja teised uurisid suurt hulka inimesi, kellest 75 oli skisofreenia diagnoosiga ega leidnud efekti 3g etüül-EPA lisamisega päevaratsiooni (84). Nagu viimases Joy ja tema kaaslaste uuringus märgiti (85), vajatakse kiiremas korras rohkem uuringuid enne, kui võib kinnitada, et kalaõli või etüül-EPA aitab kaasa skisofreenia ravile.

Sclerosis Multiplex (MS). Toidurasvu on seostatud Sclerosis Multiplex'iga alates 1950ndatest. Üks varajane Norra uuring näitab, et madal MS esinemissagedus on nendes piirkondades, kus tarbitakse palju kala, võrreldes piirkondadega, kus tarbitakse palju küllastatud rasvhappeid (86). Seega polüküllastumata rasvhapetevaene toit võib olla MS riskifaktoriks. Hilisemad uuringud on leidnud nii omega-3 kui omega-6 rasvhapete vähenemist punavereliblede rakkudes, plasmas ja rasvkoos patsientidel, kellel on diagnoositud MS (87). Kuna MS on seotud aktiveeritud põletikulise vastusega ja omega-3 suurema küllastumusega rasvhapped pärsivad IFN, IL ja TNF produktsiooni MS-ga isikutel, siis tundub omega-3 rasvhapetega ravil olevat tugev teoreetiline alus. Nordvik ja teised avaldasid aastal 2000 uuringu, milles osales 16 MS diagnoosiga patsienti, keda raviti 0,9g EPA ja DHA rasvhapetega (89). Lisaks andsid nad patsientidele toitumissoovitusi. Kahe aasta möödudes vähenes keskmine aastane haiguse ägenemise sagedus ja keskmine puude raskusaste (möödeti spetsiaalsete skaaladega) võrreldes nende seisundiga enne uuringut. Seevastu, uuring 195 uue MS juhtumiga, mille viisid läbi Zhang ja teised, mis avaldati samuti 2000. aastal, ei näidanud mingit mõju ühegi toidurasva tarbimisel MS patsientidele ega ka kontrollgrupile (90).

Alzheimeri tõbi ja Huntingtoni tõbi. Normaalsel vananemisprotsessi iseloomustab delta-6-desaturaasi aktiivsuse vähenemine (91,92), suurenenud põletikulised reaktsioonid (93) ja oksüdatiivsed kahjustused rakumembraanides (94). Lynch ja tema kolleegid avaldasid hiljuti rottide peal tehtud uuringu, mille järgi EPA võib takistada oksüdatiivset stressi, vallandades apoptootilise rakusurma hippokampus (95). Nad näitasid veel, et vanusest sõltuvad langused pikaajalises glutamaadi potentseerimises ja vabanemises võivad taastuda omega-3 lisanditega (96). Yehuda ja tema töökaaslaste poolt (97) läbi viidud uuringu järgi vähenesid olulised Alzheimeri tõve sümptomid nagu lühimälu nõrgenemine, depressiivne seisund ja unehäired (sümptomid, mis on sagedased eakatel) SR-3 raviga (asendamatud rasvhapped, mis sisaldavad omega-3). Järelikult võib PUFAsid kasutada ka kliiniliselt. Väikesele grupile, mis koosnes 8 viimases staadiumis Huntingtoni tõbe põdevast patsiendist, anti iga päev 2g etüül-EPA, ning märgati olulist positiivset mõju orofatsiaalsete (suu ja näo) ebanormaalsete paranemises, mis on iseloomulikud sümptoomid antud seisundile (98).

Järeldused

Rohkearvulised tõendusmaterjalid näitavad, et omega-3 ja omega-6 rasvhapete omavaheline tasakaal ajurakkude membraanides on väga oluline vaimse tervise seisukohalt. Antud artikkel andis ülevaate kliinilistest uuringutest, mis kinnitavad, et kõrgemad doosid omega-3 rasvhappeid (2-4g päevas) võivad parandada teatud psüühiliste seisundite sümptomeid. Kuigi selleks, et saada lõplikke vastuseid, tuleks teha rohkem uuringuid. DHA ja AA omavad kõige olulisemat rolli närvisüsteemi funktsioonides: need on pika ahelaga, küllastamata rasvhapped omega-3 ja omega-6 rasvhapete perekonnast (kõige pikema omega-6 rasvhappe roll [22:5] raku membraanide funktsioonides vajab veel kindlakstegemist.) Tüüpiline lääne dieet ei taga omega-3 ja omega-6 kättesadavust õigetes proportsioonides (1:4). Suurbritannias ja Lääne-Euroopas on nende suhe keskmiselt 1:15 (99). Seega on väga oluline, et üldsus, dietoloogid, arstid ja vastutavad poliitikud oleksid teadlikud ja töötaksid välja toitumisprogrammid, mis soovivad piisavas koguses DHA ja EPA rasvhapete tarbimist kogu rahvastiku hulgas.

Viited

1. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 1999; 56:565–70.
2. Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, and others The effects of dietary-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989; 119:1880–92.
3. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985;24:69–176.
4. Martin RE, Bazan NG. Changing fatty acid content of growth cone lipids prior to synaptogenesis. *J Neurochem* 1992; 59:318–25.
5. Green P, Glozman S, Kamensky B, Yavin E. Developmental changes in rat membrane lipids and fatty acids: the preferential prenatal accumulation of DHA. *J Lipid Res* 1999; 40:960–6.
6. Jones CR, Arai T, Rapoport SI. Evidence for the involvement of docosahexanoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 1997; 22:663–70.
7. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long-chain omega-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lip Res* 2001; 40:1–94.
8. Martinez M. Abnormal profiles of polyunsaturated fatty acids in the brain, liver, kidney and retina of patients with peroxisomal disorders. *Brain Res* 1992; 583:171–82.
9. Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effect of maternal poly-unsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate* 1999; 75:350–9.
10. Birch EE, Hoffmann DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexanoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998; 44:201–9.
11. Neuringer M. Cerebral cortex docosahexanoic acid is lower in formula-fed than in breast-fed infants. *Nutr Rev* 1993; 51:238–41.
12. Birch EE, Garfield S, Hoffmann DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain poly-unsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:174–81.
13. Jamieson EC, Farquarson J, Logan RW, Howatson AG, Patrick WJ, Weaver LT, and others. Infant cerebellar grey and white matter fatty acids in relation to age and diet. *Lipids* 1999; 34:1065–71.
14. Salem N, Ward GR. Are omega-3 fatty acids essential nutrients for animals? *World Rev Nutr Diet* 1993; 72:128–47.
15. Chamberlain JG. Fatty acids in human brain phylogeny. *Perspect Biol Med* 1996; 39:436–45.
16. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Br J Nutr* 1998; 79:3–21.
17. Mayes PA. Metabolism of unsaturated fatty acids and eicosanoids. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's biochemistry*. 24th ed. London: Prentice Hall;1996.p 236–44.

18. Haag M. Poly-unsaturated fatty acids: their cellular role and clinical applications (PartI). *The Medicine Journal (SA)* 2001; 43:13–7.
19. Erasmus U. *Fats that heal, fats that kill*. 3rd ed. Burnaby (BC): Alive Books; 1993.
20. Marteinsdottir I, Horrobin DF, Stenfors C, Theodorsson E, Mathé AA. Changes in dietary fatty acids alter phospholipid fatty acid composition in selected regions of rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22:1007–21.
21. Quoc KP, Pascaud M. Effects of dietary γ -linolenic acid on the tissue phospholipid fatty acid composition and the synthesis of eicosanoids in rats. *Ann Nutr Metab* 1996; 40:99–108.
22. Haag M. Poly-unsaturated fatty acids: their cellular role and clinical applications (PartII). *The Medicine Journal (SA)* 2002; 44:30–4.
23. Simopoulos AP. omega-3 Fatty acids and human health: defining strategies for public policy. *Lipids* 2001; 36 (Suppl): S83–S89.
24. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, aging and osteoporosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:217–34.
25. 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; 60:141–67.
26. Van Rooyen JM, Offermeier J, Stahmer SD. Serotonin receptors. *The Medicine Journal (SA)* 1991; 33:3–19.
27. Garcia-Sanz JA, Vazquez-Prado J, Villalobos-Molina R. Alpha-1-adrenoceptors: subtypes, signaling, and roles in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30:449–58.
28. Popoli M, Brunello N, Perez J, Racagni G. Second messenger-regulated protein kinases in the brain: their functional role and the action of antidepressant drugs. *J Neurochem* 2000; 74:21–33.
29. Salem N Jr, Litman B, Kim H-Y, Gawrisch K. Mechanism of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 9:945–59.
30. Murphy MG. Membrane fatty acids, lipid peroxidation and adenylate cyclase activity in cultured neural cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132:757–63.
31. Nicolas C, Lacasa D, Guidicelli Y, Demarne Y, Agli B, Lecourtier MJ, and others. Dietary (omega-6) poly-unsaturated fatty acids affect β -receptor binding and adenylate cyclase activity in pig adipocyte plasma membranes. *J Nutr* 1991; 121:1179–86.
32. Speizer LA, Watson MJ, Brunton LL. Differential effects of omega-3 fish oils on protein kinase activities in vitro. *Am J Physiol* 1991; 261:E109–E114.
33. Irvine RF, Letcher AJ, Dawson RMC. Fatty acid stimulation of membrane phosphatidylinositol hydrolysis by brain phosphatidylinositol phosphodiesterase. *Biochem J* 1979; 178:497–500.
34. Mc Phail LC, Clayton CC, Snyderman R. A potential second messenger role for unsaturated fatty acids: activation of Ca^{2+} -dependent protein kinase. *Science* 1984; 224:622–5.
35. Lister MD, Deems RA, Watanabe Y, Ulevitch RJ, Dennis EA. Kinetic analysis of the Ca^{2+} -dependent, membrane-bound macrophage phospholipase A_2 and the effects of arachidonic acid. *J Biol Chem* 1988; 263:7506–13.
36. Shukla SD, Halenda SP. Phospholipase D: signal ling and its relationship to phospholipase C. *Life Sci* 1991; 48:851–66.
37. Downes CP, Currie RA. Lipid signalling. *Curr Biol* 1998; 8:R865–R867.
38. Vial D, Piomelli D. Dopamine D_2 receptors potentiate arachidonic acid release via activation of cytosolic, arachidonate-specific phospholipase A_2 . *J Neurochem* 1995; 64:2765–72.
39. Berg KA, Maayani S, Clarke WP. 5-Hydroxytryptamine 2C receptor activation inhibits 5-hydroxytryptamine 1B -like receptor function via arachidonic acid metabolism. *Mol Pharmacol* 1996; 5:1017–23.
40. Tence M, Murphy N, Cordier J, Premont J, Glowinski J. Synergistic effects of acetylcholine and glutamate on the release of arachidonic acid from cultured striatal neurons. *J Neurochem* 1995; 64:1605–13.
41. Jones CR, Arai T, Bell JM, Rapoport SI. Preferential in vivo incorporation of [^3H] arachidonic acid from blood into rat brain synaptosomal fractions before and after cholinergic stimulation. *J Neurochem* 1996; 67:822–9.
42. Piomelli D. Eicosanoids in synaptic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8:65–83.
43. Smith WL. Prostanoid synthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992; 263:F181–F191.
44. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of l-type Ca^{2+} currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4182–7.
45. Wieland SJ, Fletcher JE, Gong QH. Differential modulation of a sodium conductance in skeletal muscle by intracellular and extracellular fatty acids. *Am J Physiol* 1992; 263:C308–C312.
46. Piomelli D, Wang JKT, Sihra TS, Nairn AC, Czernik AJ, Greengard P. Inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II by arachidonic acid and its metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:8550–4.
47. Kearns SD, Haag M. The effect of omega-3 fatty acids on Ca-ATPase in rat cerebral cortex. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67:303–8.

48. Delion S, Chalon S, Héroult J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124:2466–76.
49. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. α -Linolenic acid deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996; 66:1582–91.
50. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, and others. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behaviour in rats. *J Nutr* 1998; 128:2512–9.
51. Zimmer L, Hembert S, Durand G, Breton P, Guilloteau D, Besnard JC, and others. Chronic omega-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 1998; 240:177–81.
52. Zimmer L, Durand G, Guilloteau D, Chalon S. Omega-3 Polyunsaturated fatty acid deficiency and dopamine metabolism in the rat frontal cortex. *Lipids* 1999; 34:S251.
53. Dela Presa Owens S, Innis SM. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and α -linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr* 1999; 129:2088–93.
54. Yoshida S, Yasuda A, Kawazato H, Sakai K, Shimada T, Takeshita M, and others. Synaptic vesicle ultrastructural changes in the rat hippocampus induced by a combination of α -linolenic acid deficiency and a learning task. *J Neurochem* 1997; 68:1261–8.
55. Minami M, Kimura S, Endo T, Hamaue N, Hirafuji M, Togashi H, and others. Dietary docosahexaenoic acid increases cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58:1123–9.
56. Carlson SE. Growth and development of premature infants in relation to w3 and w6 fatty acids status. *World Rev Nutr Diet* 1990; 75:63–9.
57. Carlson SE, Werkman SH. A randomised trial of visual attention of preterm infants fed docosahexanoic acid for 2 months. *Lipids* 1996; 31:85–90.
58. Carlson SE, Tolley E. Effect of long-chain omega-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:687–97.
59. Carlson SE. Lipid requirements of very low birth weight infants for optimal growth and development. In: Dobbing J, editor. *Lipids, learning, and the brain: fats in infant formulas*. Columbus (OH): Ross Laboratories; 1993. p188–207.
60. Agostini C, Trojan S, Bellu R, Riva E, Giovannini M. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 1995; 38:262–6.
61. Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, Uauy R. Fatty acid profile of buccal cheek phospholipids as an index for dietary intake of docosahexanoic acid in preterm infants. *Lipids* 1999; 34:337–42.
62. Birch E, Hoffman D, Uauy R, Birch D, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexanoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998; 44:201–9.
63. Willats P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998; 352:688–91.
64. Slater A. Individual differences in infancy and later IQ. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36:69–112.
65. Scott DT, Janowsky JS, Carroll RE, Taylor JA, Auestad N, Monalto MB. Formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: are there developmental benefits? *Pediatrics* 1998; 102:59. (electronic publication).
66. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long chain polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:327S–330S.
67. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexanoic acid supplementation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139:173–4.
68. Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of pro-inflammatory cytokines to psychological stress. *Biol Psychiatry* 2000; 47:910–20.
69. Horrobin DF, Manku MS. Possible role of prostaglandin E₁ in the affective disorders and metabolism. *BMJ* 1980; 280:1363–6.
70. Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fats and depression: when cholesterol alone doesn't satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1–9.
71. Lavori PW, Warshaw M, Klerman G, Mueller TI, Leon A, Rice J, and others. Secular trends in lifetime onset of MDD stratified by selected sociodemographic risk factors. *J Psychiatr Res* 1993; 27:95–109.
72. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic to eicosapentanoic acid ratio in blood correlates positively with symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31 (Suppl): S157–S161.
73. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48:149–55.
74. Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines and major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43:313–4.
75. 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; 22:85:275–91.

76. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond A, and others. Omega-3 Fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:401–12.
77. Ellis FR, Sanders TAB. Long chain polyunsaturated fatty acids in endogenous depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40:168–9.
78. Fehily AMA, Bowey OAM, Ellis FR, Meade BW, Dickerson JWT. Plasma and erythrocyte membrane long chain polyunsaturated fatty acids in endogenous depression. *NeurochemInt* 1981; 3:37–42.
79. Mellor J, Laugharne J, Peet M. Omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol* 1996; 11:39–46.
80. Peet M, Mellor J. Double blind placebo-controlled trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids as an adjunct to neuroleptics. *Schizophr Res* 1998; 29:160.
81. Yao JK, Van Kammen DP, Gurklis J. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. III. Correlation of fatty acid abnormalities with clinical measures. *Schizophr Res* 1994; 13:227–32.
82. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000; 42:7–17.
83. Peet M, Horrobin DF, E-E Multicentre study group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentanoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002; 36:7–18.
84. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl-eicosapentanoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2071–4.
85. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid (fish or evening primrose oil) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:1–28.
86. Swank RL, Lerstad O, Strom P, Barker J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952; 246:721–8.
87. Holman R, Johnson S, Kokmen E. Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by non-essential fatty acids in plasma lipids in multiplesclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:4720–4.
88. Gallai V, Sarchielli V, Trequattrini A, Franceschini M, Floridi A, Firenzi C, and others. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *J Neuroimmunol* 1995; 56:143–53.
89. Nordvikl, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and omega-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:143–9.
90. Zhang SM, Willett WC, Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1056–106.
91. Horrobin DF. Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. *Med Hypotheses* 1981; 7:1211–20.
92. Maniongui C, Blond JP, Durand G, Poisson JP, Bezard J. Age-related changes in D6 and D5 desaturase activities in rat liver microsomes. *Lipids* 1993; 28:291–7.
93. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of the brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 1995; 21:195–218.
94. Markesby WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:134–47.
95. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Neuroprotective effect of eicosapentanoic acid in hippocampus of rats exposed to gamma-irradiation. *J Biol Chem* 2002; 277:20804–11.
96. McGahon BM, Martin DSD, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience* 1999; 94:305–14.
97. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients' quality of life. *Int J Neurosci* 1996; 87:141–9.
98. Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, Corridan BJ, Richardson AJ, Hajnal JV, and others. MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment. *Neuroreport* 2002; 13:123–6.
99. Sanders TAB. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 176S–178S.

Käsikiri saadeti augustis 2002, korrastati ja võeti vastu septembris 2002.

¹Ühinend professorid, Psühholoogia osakond, Pretoria Ülikool, Pretoria, Lõuna-Aafrika.

Postiaadress: Prof M Haag, Department of Physiology, University of Pretoria, PO Box 2034, Pretoria 0001, South Africa
e-mail: mhaag@medic.up.ac.za