

Skisofreenia ja toidutalumatus

Annely Soots, funktsionaalse toitumise terapeut. Ajakirjast Toitumisteraapia nr. 5, 2012. Üle vaadatud 2019.

Skisofreenia puhul on juba ammu räägitud seostest gluteeni- ja kaseiinitalumatusesega. Juba 1960-ndatel pidas uurija F.C. Dohan võimalikuks, et skisofreenia madal esinemissagedus ühe Vaikse Ookeani lõunaosas asuva saare kogukondades on seotud piima ja nisu vähese tarbimisega nende rahvaste seas. Dohan arvas, et skisofreenia põhjuseks võib olla geneetiline defekt, mille tõttu inimesed ei suuda omastada gluteeni ja kaseiini, ning liigne lagundamata peptiidide hulk soolestikus põhjustab või soodustab skisofreenia sümptome.

Biopsiaanalüüsidele toetudes tuvastas Dohan, et skisofreenikute reaktsioon gluteenile ei ole sama, mis tsöliaakiahaigetel (tuntud gluteenitalumatuse vorm). Ta leidis, et teraviljagluteen ja piimatoodetes sisalduv kaseiin võivad avaldada tundlikele indiviididele tugevat psühhoaktiivset mõju. Dohan rakendas gluteeni- ja kaseiinivaba (GVKV) dieeti ka haigla psühhiaatriaosakonnas, kuid kahjuks jäi see alati lühiajaliseks, sest kõik haiged, kes osakonnast lahkusid, lõpetasid dieedi. Kõnekas on aga tõsiasi, et GVKV dieedil olnud patsiendid kirjutati haiglast välja kaks korda kiiremini kui teised (Dohan 1966, 1973, 1980, 1984, 1988).

Ka uurijad Singh ja Kay saavutasid 1976. aastal skisofreenikute seisundi paranemise GVKV dieediga ning näitasid seisundi halvenemist, kui gluteeni uuesti manustama hakati. Kui gluteeni tarbimine taas lõpetati, siis paranemine taastus. Nad järeldasid, et gluteenil on skisofreeniat soodustav toime. Drysdale jt. leidsid 1982. aastal skisofreenikute plasmast peptiidi sisaldava fraktsiooni, mis seob opioidseid retseptoreid ja tekitab rottidel hüperaktiivsust. Leitud peptiididel on opioidne ja dopamiinergiline aktiivsus. Norra professor Karl Reichelt näitas 1990. aastal, et gluteenivaba dieet mõjutab skisofreenikutel peptiidide sekretsiooni uriini kaudu ning haiguse kliinilist pilti.

Reichelt oma meeskonnaga ja teisedki uurijad on leidnud skisofreenikutel veres ja uriinis kaso-, gliadino- ja glutenomorfiine, samuti IgA antikehi gliadiini, beeta-laktoglobuliini ja kaseiini vastu, ning seda ilma tsöliaakia sümptomideta. Põhjuseks on soole limaskestas suurem läbilaskvus peptiididele. Reichelt ja tema kolleegidki arvavad, et skisofreenia puhul on oluline kasutada GVKV dieeti ja seda pikaajaliselt, sest muutused on väga aeglased. Dieet peab tulemuste saamiseks kestma vähemalt pool aastat kuni aasta.

Uuematest leidudest

Skisofreenia põhjused on seniajani lõplikult avastamata, kuid ilmselt hõlmavad need mõlemat, nii geneetilist kui keskkondlikku komponenti. Mitmed uuringud viitavad immuunsuse aktivatsioonile skisofreenia puhul, mis on oluliseks keskkondlikuks teguriks paljudel juhtudel. Üks osa antigeenidest, mis on võimelised pikaajalist immuunvastust esile kutsuma, on toiduantigeenid – eeskätt kaseiin piimatoodetest ja gluteen teraviljast. Tõusnud antikehade hulka kaseiinile jt toiduantigeenidele on leitud skisofreenia puhul korduvalt (Reichelt ja Landmark 1995, Reichelt jt 1996, Severance jt 2010).

Tänapäevased biokeemilised, keemilised, immunoloogilised ja epidemioloogilised uuringud kinnitavad Dohani poolt leitud seoseid gluteeni (selle alamliigi gliadiini) ja skisofreenia vahel. Füsioloogiliste mehhanismidega on võimalik seletada valkudest pärit bioaktiivsete peptiidide rolli teatud skisofreeniavormide avaldumisel. Samuti leiab kinnitust, et esineb üsna tugev geneetiline eelsoodumus (muutused teatavate keha valkude keemias ja funktsioonis). Ning ka

uuemad uuringud viitavad sellele, et dieediga sekkumine on paljudel juhtudel kasulik (Reichelt ja Gardner 2012).

Mitmed uurimused, mis vaatlevad seoseid skisofreenia ja tsöliaakia vahel, on tuvastanud nende statistiliselt olulise koosinemise (Peleg jt 2004, West 2006, Ludvigsson jt 2007), mõned uuringud aga ei ole seda kinnitanud. Toome näiteks kaks hiljutist uuringut skisofreenia ja tsöliaakia seoste kohta

Dickersoni jt poolt 2010. aastal läbiviidud uuring hõlmas 471 isikut, nendest 129 olid hiljaaegu avastatud psühhoosiga, 191 põdesid multi-episoodset skisofreeniat ja 151 moodustasid kontrollgrupi. Määrati tsöliaakiale iseloomulikke näitajaid (IgG ja IgA antikehad gliadiinile ja kudede transglutaminaasile ning IgG antikehad deamideeritud gliadiinile). Mõlemas psühhiaatrilises grupis saadud antikehade tasemeid võrreldi kontrollgrupiga. Vaadeldi ka seda, kas antikehade tase vastab tsöliaakiastandarditele. Mõlemas psühhiaatrilises grupis leiti kõrgeenenud näitajaid, mis olid iseloomulikud tsöliaakiale, kuid vaid vähem kui 1 protsendil vaadeldutest. Tehti järeldus, et hiljutise algusega psühhoosi ning multi-episoodse skisofreenia korral on indiviide, kes võivad omada tsöliaakiahaigusele sarnaseid immunoloogilisi näitajaid, kuid nende immuunvastus erineb tsöliaakiast. Samasugused tulemused saadi ka 2011.a. Gascella jt poolt teostatud uuringus, mis hõlmas 1401 skisofreeniapatsienti ja 900 kontrollisikut. Skisofreeniapatsientidel olid kõrgemad tsöliaakiahaiguse ja gluteenitundlikkusega seotud antikehade tiitrid kui kontrollgrupil.

Gluteenitundlikkuseks nimetatakse kõrgeenenud immuunvastust gluteenile. Paljudel gluteenitundlikkusega isikutel areneb tsöliaakia, põletikuline enteropaatia, mille vallandab gluteeni sisaldava teravilja tarbimine (nisu, rukis ja oder) geneetiliselt vastuvõtlikel indiviididel. Haigusel on erinevad kliinilised tunnused, sealhulgas toitainete imendumise puudulikkus, ning lai ulatus neuroloogilisi sümptome ja psühhiaatrilisi seisundeid nagu ärevus ja depressioon, tähelepanuhäire ja hüperaktiivsus, söömishäired ja autism. Kõiki neid sümptome on seoses tsöliaakiaga kirjeldatud. Kuna tsöliaakia esineb sageli atüüpiliselt ja varjatult, jäävad paljud juhud diagnoosimata.

Tsöliaakia esineb umbes 0,3 -1 protsendil Euroopa elanikest, madalam on esinemissagedus Aafikas, Aasias ja Lõuna-Ameerikas, USA-s aga umbes 0.75%. Kui skisofreenia esinemissagedus on 0,5 kuni 1%, siis nende kahe haiguse koosinemise võimalus peaks olema üliväike. Hiljutised andmed viitavad skisofreenia ja tsöliaakia üpris sagedale koosinemisele. Kuigi ei teata selle täpset põhjust ja on püstitatud mitmeid erinevaid hüpoteese, tuleb kliinilist informatsiooni gluteenitundlikkuse immunoloogilistest markeritest skisofreeniaravi seisukohast oluliseks pidada, kuna gluteenivaba dieet leevendab haiguse sümptome (De Santis jt 1997).

Lisaks gluteenile on pikaleveninud immuunvastust võimeline genereerima ka lehmapiimast pärit kaseiin. Kaseiinivastaste antikehade kõrgeenenud taset on skisofreenikutel tuvastatud korduvalt. Näiteks uuriti sõjaväelasi, kes olid teenistusest eemaldatud skisofreenia tõttu aastatel 1992 kuni 2005 (seerumit võeti 855 juhul, võrdlusgrupis oli 1165 tervet kontrollisikut). Tõusnud IgG antikehade tase kaseiinile oli seotud 18% kõrgema riskiga skisofreeniale. Fakt, et ainult gluteeni eemaldamine toidust ei anna alati tulemusi, viitab sellele, et ka kaseiin võib skisofreenia sümptomidega seotud olla (Niebuhr jt 2011). Ka Reichelt on oma varasemates uuringutes täheldanud skisofreeniadiagnosiga haigete uriinis kasomorfiinide hulga suurenemist. 2012. a avaldatud uuringus (Tveiten ja Reichelt) leiti hüperpeptiduuriat ja tuvastati opioidsete peptiidide liig (piimast pärit kasomorfiinid 1-3 ja 1-

4) kaheksal ravi mitte saanud skisoafektiivsel patsiendil kaheteistkümnest. Rootsi teadlase L. Lindströmi järgi võivad opioidid seletada selle sündroomi patofüsioloogiat, ta on oma kolleegidega kirjeldanud skisofreenia sümptoome liigsete opioidide teooriast lähtudes, samuti on leitud kasomorfiine sünnitusjärgse psühhoosi ja depressiooni korral (Lindström jt 1986 ja 2007, Lund ja Lundberg 2007).

Opioidsed peptiidid võivad põhjustada tõusnud dopamiinergilist funktsiooni (Reichelt ja Trygstad 1979), mis võib näidata teatud toiduvalkude seost psühhoosiga. Mis omakorda viitab sellele, et neil juhtudel võib piima- ja gluteenivabast dieedist abi olla.

Kasutatud allikad

Cascella N.G et al (2011), Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population). *Schizophrenia Bulletin* vol. 37 no. 1 pp. 94–100.

De Santis A., Addolorato G., Romito A. et al (1997), Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 242:421–423.

Dickerson F et al (2010), Markers of Gluten Sensitivity and Celiac Disease in Recent-Onset Psychosis and Multi-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 68:100–104.

Dohan F.C. (1966), Cereals and Schizophrenia, data and hypothesis, *Acta Physiologica Scandinavica* 42, 125-132.

Dohan F.C., Grasberger J.C., (1973). Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry* 130 (6), 685–688.

Dohan F.C., (1980). Celiac disease and schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 302 (22), 1262.

Dohan F.C., Harper E.H., Clark M.H., et al. (1984) Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol Psychiatry*. 19: 385-399.

Dohan F. C. (1988), Genetic hypothesis of idiopathic schizophrenia: its exorphin connection, *Schizophrenia Bull* 14:489-494.

Drysdale A., Deacon R., Lewis R. et al (1982), A peptide containing fraction of plasma of schizophrenic patients which binds to opiate receptors and induces hyperactivity in rats, *Neuroscience* 7: 1567-1574.

Lindström L.H., Besev G., Gunne L.M. and Terenius L. (1986) CSF levels of receptor active endorphins in schizophrenic patients: Correlation with symptomatology and monoamine metabolites. *Psychiatry Research*, 19, 93-100.

Lindström L.H. et al (2007), Coeliac disease and risk of schizophrenia and other psychosis: A general population cohort study. *Scand J Gastroenterol* 42:179 –185.

Ludvigsson JF, Osby U, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of schizophrenia and other psychosis: a general population cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:179–185.

Lund E. and Lundberg B. (2007) CSF and Plasma beta-casomorphin like opioid peptides in postpartum psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1050-1066.

Niebuhr D.W. et al (2011), Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personell, *Shizophrenia Research* 128, 51-55.

Peleg R, Ben-Zion ZI, Peleg A, Gheber L, Kotler M, Weizman Z, et al.(2004), „Bread madness” revisited: Screening for specific celiac antibodies among schizophrenia patients. *Eur Psychiatry* 19:311–314.

Reichelt K.L. et al (1990), The effect of a gluten free diet on glycoprotein associated urinary peptide excretion in scizofrenia, *Current Opin Psychiat* 7:39-42.

Reichelt K.L., Sagedal E., Landmark J., Sangvik B.T., Eggen O. and Scott H. (1990). The Effect of a Gluten Free Diet on urinary Peptide Excretion and clinical state in Schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 5, 223- 239.

Reichelt K.L. and Landmark J (1995), Specific IgA antibody increases in scizofrenia. *J Biol Psychiat* 37:410-413.

Reichelt K.L., Seim A.R., Reichelt W.H. (1996), Could schizophrenia be reasonably explained by Dohan's hypothesis on genetic interaction with a dietary peptide overload? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 20 (7), 1083–1114.

Reichelt K.L. and Trygstad O.E. (1979) A peptide containing fraction from schizophrenia which stimulates opiate receptors and inhibits dopamine uptake. *Neuroscience*, 4, 1139-1147.

Reichelt K.L., Gardner M.G. (2012), Genetic and dietary factors related to schizophrenia *Open Journal of Psychiatry*, 2012, 2, 12-20 .

Severance E.G. et al (2010), Subunit and whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res* 118 (1–3), 240–247.

Singh M.M. and Kay S.R. (1976), Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia, *Science*, Vol 191, Issue 4225, 401-402.

Tveiten Dag, Reichelt K.L. Exorphins in urine from schizoaffective psychotics. *Open Journal of Psychiatry* 2012 - 2, 220-227.

West J, Logan RF, Hubbard RB, Card TR (2006), Risk of schizophrenia in people with coeliac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease: A general population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 23:71–74.