

Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni

Notat

Hurtigoversikt

September 2010

 kunnskapsenteret

Bakgrunn: Schizofreni er en alvorlig mental lidelse. Forløpet for schizofreni kan være kronisk, men delvis eller fullstendig bedring er også mulig. Den vanligste behandlingsmetoden er antipsykotiske medikamenter. Vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd er noen ganger brukt som tilleggsbehandling, men effekten av slik behandling er usikker. Denne hurtigoversikten ble bestilt av Helsedirektoratet i juni 2010, som en delbestilling av en større bestilling fra 2009. Kunnskapsenteret ble bedt om å framskaffe et kunnskapsgrunnlag som kunne hjelpe til å belyse effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykisk helse hos personer med schizofreni. **Metode:** Vi inkluderte syv systematiske oversikter av høy og moderat metodisk kvalitet. Oversiktene omhandlet effekten av ayurveda, flerumettede fettsyrer og kinesiske urtemedisiner som ginkgo. **Resultat:** Resultatene fra disse oversiktene ga grunnlag for fire hovedkonklusjoner: Det er ikke grunnlag til å tro at effekten av ayurveda er bedre enn antipsykotika på mental helse hos personer med schizofreni. På grunn av svakt kunnskapsgrunnlag er det usikkert i hvilken grad kombinasjonsbehandling

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-361-6

September 2010

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) med flerumettede fettsyrer, som omega-3, pluss antipsykotika er bedre enn antipsykotika alene på mental helse hos mennesker med schizofreni. Det er mulig at kombinasjonsbehandling med ginkgo (en type kinesisk urtemedisin) pluss antipsykotika har bedre symptomreducerende effekt enn antipsykotika alene hos mennesker med schizofreni. Vi fant ingen nyere systematiske oversikter om effekten av vitaminer eller mineraler på mental helse hos mennesker med schizofreni. Vi søkte ikke etter primærstudier, og det er mulig at det fins gode primærstudier om effekten av kosttilskudd hos mennesker med schizofreni.

Tittel	Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni
English title:	Effectiveness of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health for people with schizophrenia
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Rigmor C Berg, <i>forsker (prosjektleder)</i> Geir Smedslund, <i>fungerende forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-361-6
Rapport	Notat – 2010
Prosjektnr	541
Rapporttype	Hurtigoversikt
Antall sider	25 (35 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord	Schizofreni, vitaminer, mineraler, flerumettede fettsyrer, ayurveda, kinesisk urtemedisin, ortemolekylær medisin, kosttilskudd
Sitering	Berg RC, Smedslund G. Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni. Rapport fra Kunnskapssenteret, notat - 2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret er takknemlig for fagfelleevaluering av Espen Movik, Astrid Birkenæs og Håvard Bentsen. Kunnskapssenteret vil takke bibliotekar Hege Sletsjøe i Helsedirektoratet for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, september 2010

Hovedfunn

Schizofreni er en alvorlig mental lidelse. Forløpet for schizofreni kan være kronisk, men delvis eller fullstendig bedring er også mulig. Den vanligste behandlingsmetoden er antipsykotiske medikamenter. Vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd er noen ganger brukt som tilleggsbehandling, men effekten av slik behandling er usikker.

Denne hasteoversikten ble bestilt av Helsedirektoratet i juni 2010, som en delbestilling av en større bestilling fra 2009. Kunnskapscenteret ble bedt om å framskaffe et kunnskapsgrunnlag som kunne hjelpe til å belyse effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykisk helse hos personer med schizofreni.

Vi inkluderte syv systematiske oversikter av høy og moderat metodisk kvalitet. Oversiktene omhandlet effekten av ayurveda, flerumettede fettsyrer og kinesiske urtemedisiner som ginkgo. Resultatene fra disse oversiktene ga grunnlag for fire hovedkonklusjoner:

- Det er ikke grunnlag til å tro at effekten av ayurveda er bedre enn antipsykotika på mental helse hos personer med schizofreni.
- På grunn av svakt kunnskapsgrunnlag er det usikkert i hvilken grad kombinasjonsbehandling med flerumettede fettsyrer, som omega-3, pluss antipsykotika er bedre enn antipsykotika alene på mental helse hos mennesker med schizofreni.
- Det er mulig at kombinasjonsbehandling med ginkgo (en type kinesisk urtemedisin) pluss antipsykotika har bedre symptomreduserende effekt enn antipsykotika alene hos mennesker med schizofreni.
- Vi fant ingen nyere systematiske oversikter om effekten av vitaminer eller mineraler på mental helse hos mennesker med schizofreni. Vi søkte ikke etter primærstudier, og det er mulig at det fins gode primærstudier om effekten av kosttilskudd hos mennesker med schizofreni.

Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni

Hva slags rapport er dette?

Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap med kort tidsfrist og med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering

Hva er inkludert?

Systematiske oversikter av moderat eller høy kvalitet, gjort i tidsrommet 2004-2010 på engelsk, tysk eller skandinaviske språk (dansk, norsk, svensk)

Hva er ikke inkludert?

Oversikter av lav kvalitet, primærstudier, oversikter over oversikter og oversikter som ikke bedømte bedring i psykisk helse som utfallsmål

Hvem står bak denne rapporten?

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet juli, 2010.

Key Messages

Schizophrenia is a serious mental illness. Schizophrenia may be chronic, but partial or complete recovery is possible. The mainstay of treatment for schizophrenia is pharmacological. Vitamins, minerals and other dietary supplements are sometimes used as adjunct therapy, but the effect of such treatment is uncertain.

This review was commissioned by the Health Directorate in June 2010 as part of a larger commission from 2009. The Knowledge Centre was asked to complete a review that could help elucidate the effects of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health in people with schizophrenia.

We included seven systematic reviews of high and moderate methodological quality. The reviews covered the effects of ayurvedic medicine, polyunsaturated fatty acids, and Chinese herbal medicines such as ginkgo. The results of these systematic reviews could be summarized in four main findings:

- Results do not suggest ayurvedic medicine is more effective than antipsychotics on mental health in people with schizophrenia.
- Given the limited knowledge base it is unclear to what extent polyunsaturated fatty acids, such as omega-3, as adjunct treatment with antipsychotics are more effective than antipsychotics alone on mental health in people with schizophrenia.
- It is possible that ginkgo (a type of Chinese herbal medicine) as adjunct treatment with antipsychotics is more effective than antipsychotics alone in reducing symptoms in people with schizophrenia.
- We did not identify any systematic reviews about the effectiveness of vitamins and minerals on mental health in people with schizophrenia. Our literature search did not include a search for primary studies, and it is possible that methodologically sound primary studies on this topic exist.

Effectiveness of vitamins, minerals and other supplements on mental health for people with schizophrenia

What kind of report is this?

Rapid review

A rapid review is the result of summarizing the research-based knowledge with a short deadline and with less comprehensive methodology than by a systematic review

This report includes:

Systematic reviews of moderate or high quality, published in the period 2004-2010 in English, German or Scandinavian languages (Danish, Norwegian, Swedish)

Not included:

Reviews of low quality, primary studies, overviews of reviews and reviews that did not include improvement in mental health as outcome measure

Who produced it?

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on behalf of The Norwegian Directorate of Health

When was the literature search done?

Latest search for studies: July, 2010.

Innhold

HOVEDFUNN	2
KEY MESSAGES	3
INNHold	4
FORORD	5
PROBLEMSTILLING	6
INNLEDNING	7
METODE	9
Litteratursøk	9
Inklusjonskriterier	9
Eksklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging	10
Data-analyse	10
Organisering av dokumentet	10
RESULTAT	11
Beskrivelse av inkluderte oversikter	12
Ayurvedisk medisin	13
Flerumettede fettsyresupplement	14
Kinesisk urtemedisin	15
DISKUSJON	18
KONKLUSJON	21
REFERANSER	22
VEDLEGG	26
1. Begrepsforklaringer	26
2. Søkestrategi	27
3. Ekskluderte oversikter	33
4. Vurdering av metodisk kvalitet	34
5. Beskrivelse av inkluderte oversikter	35

Forord

Denne hasteoversikten ble bestilt av Helsedirektoratet i juni 2010 og er hovedsakelig utført i tidsrommet 2.-12. juli 2010. Kunnskapssenteret ble bedt om å framskaffe et kunnskapsgrunnlag som kunne hjelpe til å belyse effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd (kun tillegg til kost, ikke eliminasjon av kostfaktorer) på psykisk helse hos personer med schizofreni.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: Forsker, Rigmor C Berg, Kunnskapssenteret
- Forsker, Geir Smedslund, Kunnskapssenteret

Denne hasteoversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Geir Smedslund
*Fungerende
forskningsleder*

Rigmor C Berg
Prosjektleder

Problemstilling

I denne hasteoversikten stilte vi ett spørsmål: Hva er effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykisk helse hos personer med schizofreni?

Innledning

Psykiske lidelser er svært utbredte. Internasjonale undersøkelser viser at 20-30 prosent har tilfredsstilt kriteriene til en psykiatrisk diagnose det siste året (1). Depresjon er den mest vanlige psykiske lidelsen – ca. ti prosent av befolkningen lider av depresjon til enhver tid (2) – mens andre psykiske lidelser som psykotiske lidelser er mindre utbredt. Schizofreni er den alvorligste diagnosekategorien blant de psykotiske lidelsene (3), generelt karakterisert med symptomene vrangforestillinger, hallusinasjoner og tilbaketrukkethet. I henhold til symptomene skilles det vanligvis mellom positive symptomer og negative symptomer. Positive symptomer omhandler symptomer som personen får som tillegg til sin personlighet, for eksempel opplevelse av tankepåvirkning og hallusinasjoner, mens negative symptomer betegner elementer som er trukket fra personens personlighet, for eksempel initiativløshet, sosial tilbaketrekning og vansker med kommunikasjon med andre mennesker (4). Det fins ulike verktøy for å vurdere graden av patologi og positive- og negative symptomer for schizofreni. For å måle grad av bedring benyttes ofte Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (5), Clinical Global Impression scale (CGI) (6), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (7), Psychotic Symptom Rating Scale (PSRS) (8) og Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (9). I alle disse indikerer høyere skåre flere og alvorligere symptomer.

Schizofreni opptrer ofte i ung voksenalder og for mange mennesker kan det bli en sykdom som de må leve med for hele sin levetid (10; 11). Schizofreni forekommer i 0,5-1 prosent av den voksne befolkningen: lidelsen berører om lag 24 millioner mennesker på verdensbasis (3) og i Norge får ca. 400-500 mennesker diagnosen schizofreni hvert år (12). Selv om årsaken til schizofreni ofte er ukjent har forskning vist at sykdommen sannsynligvis skyldes et komplekst samspill mellom genetikk og miljøfaktorer. Menn, migranter og urbane synes å ha en høyere forekomst av sykdommen (13). Schizofreni har dessuten vist seg å ha høy grad av heritabilitet (14).

Forløpet for schizofreni kan være kronisk, men delvis eller fullstendig bedring er også mulig. Beregninger viser at det til enhver tid er ca. 10 000 under behandling for sykdommen i Norge (10). Antipsykotiske medikamenter er bærebjelken i behandling for personer med schizofreni (11; 15). En systematisk kunnskapsoversikt fra 2009 konkluderte med at det var få forskjeller i effekt mellom første- og annengenerasjons antipsykotika hos mennesker med schizofreni, men at haloperidol viste dårligere effekt enn amisulprid og klozapin (16). Psykologiske behandlinger for schizofreni,

slik som kognitiv atferdsterapi, samt psykoeduksjon (17) og ferdighetstrening i grupper med fokus på symptommestring og sosiale ferdigheter, har også vist gode resultater i mange studier (18). Videre har forskning antydnet at eliminasjon av matvarer kan bedre sykdomsforløpet hos noen pasienter med schizofreni (f.eks. (19)) og at behandling med kosttilskudd kan ha en positiv effekt på symptomer på schizofreni (f.eks., (20)).

Ortomolekylær terapi viser til bruk av vitaminer, mineraler, fettsyrer, aminosyrer, enzymer og andre næringskonsentrater og kosttilskudd, ofte i megadoser, for å behandle sykdom. Den ortomolekylære tilnærmingen ble presentert i 1968 av Linus Pauling, som argumenterte for at mental sykdom kan skyldes ubalanse mellom stoffer som normalt forekommer i kroppen og at disse ubalansene kan korrigeres med naturlige stoffer som vitaminer, mineraler og andre næringskonsentrater (20-21). Bruk av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd er vanligvis en tilleggsbehandling til tradisjonelle behandlinger av mentale lidelser, men er utbredt innen alternativ behandling (22). Relatert til terapeutisk bruk av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd er ayurvedisk medisin. Ayurveda stammer fra India, og består blant annet av kostholdslære, for eksempel læren om bruk av ulike medisinske matvarer, som yoghurt og diverse frukt, til rett tid av døgnet. I ayurveda fokuseres det, i likhet med i kinesisk medisin, på å bevare den vitale energien i mennesket (23). Tradisjonell kinesisk medisin, særlig bestående av urter, har blitt brukt til behandling av psykiske lidelser, inkludert schizofreni, i mer enn 2000 år og forekommer ofte i dag som tilleggsbehandling til antipsykotiske medisiner (24).

I denne hasteoversikten oppsummerte vi nyere systematiske oversikter for å belyse hvorvidt og i hvilken grad kosttilskudd i form av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd fører til en bedret psykisk helse hos personer med schizofreni.

Metode

Vi utarbeidet en hasteoversikt i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok (25).

Litteratursøk

Vi søkte etter systematiske oversikter i internasjonale forskningsdatabaser. I henhold til bestillingen søkte vi etter oversikter om effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd for personer med psykiske lidelser. Et elektronisk litteratursøk ble utført av bibliotekar Hege Sletsjøe i Helsedirektoratet frem til 2. juli 2010. Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2. Vi søkte systematisk etter oversikter i følgende tre databaser:

- Cochrane Library (inkludert HTA-rapporter og DARE-databasen)
- EMBASE
- MEDLINE

Søket var utformet for en full kunnskapsoversikt, angående effekten av kosttilskudd for mennesker med psykiske lidelser, som forventes ferdigstilt i løpet av høsten 2010. Strategien var formet rundt populasjonen av interesse (mennesker med psykiske lidelser) og type intervensjon vi ønsket å undersøke (vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd). Søket bestod derfor av termer for psykiske lidelser, samt kosttilskuddsbehandlinger slik som vitaminer, mineraler, fiskeolje, urter, tilskudd, ortomolekylær, ayurveda, etc. Søket ble avgrenset til oversikter publisert fra og med 2004 til søkedato. I MEDLINE og EMBASE ble søket avgrenset med søkefilter for systematiske oversikter. For denne hasteoversikten har vi ikke gjennomgått referanselistene i oversiktene vi fant. Vi har heller ikke kontaktet oversiktsforfatterne eller andre eksperter for å finne relevant litteratur.

Inklusjonskriterier

I denne hasteoversikten inkluderte vi systematiske oversikter. For inklusjon i hasteoversikten måtte oversiktene omhandle effekten av vitaminer, mineraler eller andre kosttilskudd på psykisk helse hos mennesker med schizofreni. Videre måtte de inkluderte studiene i oversiktene være randomiserte kontrollerte studier eller annen type kontrollert studie.

Vi inkluderte kun systematiske oversikter av moderat eller høy kvalitet, vurdert ut ifra Kunnskapssenteret sjekklister for systematiske oversikter (tilgjengelig på <http://www.kunnskapssenteret.no/intranett/binary?id=10567>). På grunn av tidshensyn inkluderte vi bare studier fra 2004-2010 som var skrevet på et språk forfatterne av denne hasteoversikten behersker, dvs. engelsk, tysk, eller et skandinavisk språk (dansk, norsk, svensk).

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte oversikter av lav kvalitet, primærstudier og andre typer publikasjoner som ikke oppsummerte effekten av vitaminer, mineraler eller andre kosttilskudd på psykisk helse hos mennesker med schizofreni. Vi ekskluderte oversikter over oversikter. Oversikter som ikke bedømte bedring i psykisk helse som utfallsmål, for eksempel retensjon, ble ekskludert.

Artikkelutvelging

To personer (Berg og Smedslund) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag i referanselisten fra litteratursøket med henblikk på inklusjonskriteriene. Alle publikasjoner som ble vurdert som mulig relevante etter samlet vurdering av de to medarbeiderne ble bestilt i fulltekst for nærmere vurdering. De samme medarbeiderne vurderte uavhengig av hverandre hvorvidt fulltekstpublikasjonene møtte inklusjonskriteriene før vurderingen ble sammenholdt. Alle oversikter som medarbeiderne var enige om møtte inklusjonskriteriene ble valgt ut. Uenigheter i vurderingene ble løst ved diskusjon og ny inspeksjon av publikasjonene.

Data-analyse

Vi trakk ut data i forhold til oversiktens publikasjonsår og fokus, antall og type relevante studier som var inkludert, deltakere i de inkluderte studiene, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall, samt resultater. Vi utførte en sammenstilling av data i tekst og tabeller. Fra de inkluderte oversiktene samlet vi alle resultater som var relevante for vår problemstilling.

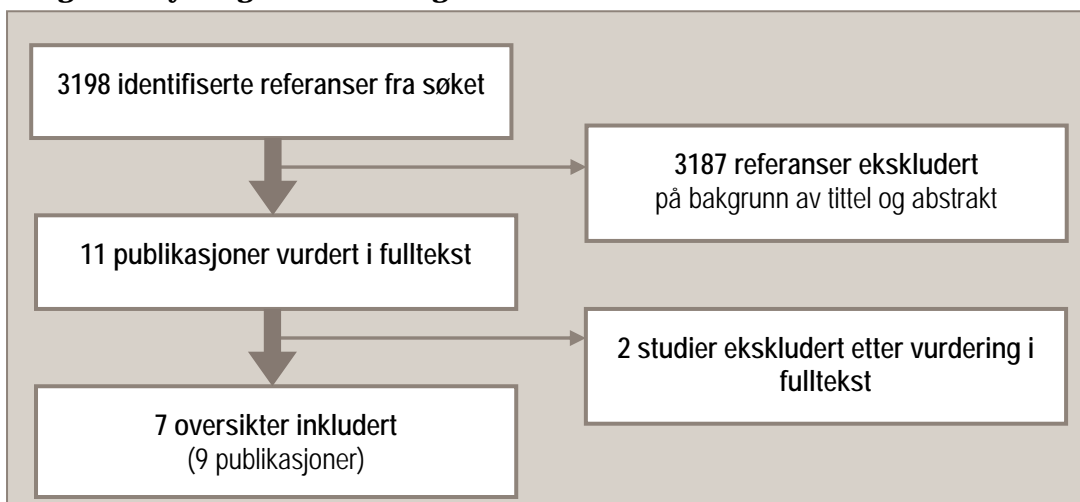
Organisering av dokumentet

Resultatkapitlet er sortert etter type tiltak. Alle inkluderte oversikter er presentert alfabetisk i tabellform i tabell 1. Fulle bibliografiske opplysninger for de inkluderte oversiktene fins i referanselista. Begrepsforklaringer fins i vedlegg 1.

Resultat

Vi identifiserte og vurderte 3198 referanser ut i fra tittel og sammendrag med hensyn til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Av disse valgte vi ut 11 referanser for nærmere vurdering. Av de 11 oversiktene som vi innhentet i fulltekst og vurderte for inklusjon tilfredsstilte syv oversikter i ni publikasjoner inklusjonskriteriene (Figur 1). To oversikter som ikke møtte inklusjonskriteriene er listet i tabellen 'Ekskluderte oversikter' i vedlegg 3 som også angir grunnene for eksklusjon.

Figur 1: Flytdiagram for utvelgelse av litteratur



Syv oversikter møtte inklusjonskriteriene:

- Agarwal (2007). Ayurvedic medicine for schizophrenia. (26)
- Appleton (2010). Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. (27)
- Irving (2010). Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. (28)
- Rathbone (2008). Chinese herbal medicine for schizophrenia. Cochrane systematic review of randomized trials. (29)
- Ross (2007). Omega-3 fatty acids as treatment for mental illness: which disorders and which fatty acid? (30)
- Schachter (2005). Effects of omega-3 fatty acids on mental health. (31)
- Singh (2010). Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. (32)

Appleton og medforfattere (27) var en oppdatering av en oversikt fra 2006 av samme sett forfattere (33) og en tidligere versjon av Rathbone og medforfattere (29) var publisert i *British Journal of Psychiatry* i 2005 (34). Vi inkluderte derfor totalt syv oversikter presentert i ni publikasjoner. To mulig relevante oversikter identifisert i søket var skrevet på polsk. Begge omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer. Siden dette var et hasteoppdrag oversatte vi ikke artiklene til norsk. De engelske abstraktene for disse oversiktene er presentert i vedlegg 3.

Beskrivelse av inkluderte oversikter

Oversiktene var publisert mellom 2005 og 2010 (Tabell 1). Blant de syv inkluderte oversiktene var det tre Cochrane oversikter (26, 28-29). Tre av oversiktene var publisert i relevante tidsskrift (27, 30, 32) mens én var en HTA rapport (31).

Tabell 1: Beskrivelse av inkluderte oversikter (N=7)

Oversikt	Kvalitet	Studier (deltakere)	Intervensjon	Sammenligning
Agarwal 2007* (26)	Høy	n= 3 (250)	Ayurvedisk medisin	Antipsykotika, Placebo
Appleton 2010 (27)	Moderat	n= 2 (199) ¹	Antipsykotika + flerumettede fettsyrer	Antipsykotika + placebo
Irving 2010* (28)	Høy	n= 8 (517)	Flerumettede fettsyrer, Antipsykotika + flerumettede fettsyrer	Antipsykotika + placebo, Antipsykotika + ulike typer flerumettede fettsyrer
Rathbone 2008* (29)	Høy	n= 7 (1094)	Kinesisk urtemedisin, Antipsykotika + kinesisk urtemedisin	Antipsykotika
Ross 2007 (30)	Moderat	n= 4 (326) ¹	Omega-3 fettsyrer, Antipsykotika + omega-3 fettsyrer	Antipsykotika + placebo
Schachter 2005 (31)	Høy	n= 5 (337) ¹	Omega-3 fettsyrer, Antipsykotika + omega-3 fettsyrer	Antipsykotika + placebo
Singh 2010 (32)	Moderat	n= 6 (828)	Antipsykotika + ginkgo	Antipsykotika

Forklaring: * = Cochrane oversikter. ¹ = Undersøkte effekten på ulike typer mentale lidelser; antall studier og deltakere her viser til de som relaterte til schizofreni.

Som del av inklusjonsvurderingen bedømte vi oversiktens metodiske kvalitet ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter. Vurderingen viste at fire oversikter hadde høy kvalitet og tre moderat metodisk kvalitet. Oversiktene med moderat studiekvalitet manglet tilfredsstillende litteratursøk og beskrivelse av hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes. To av de systematiske oversiktene manglet også beskrivelse av sikring mot systema-

tisk skjevhet ved seleksjon av studier samt sett av kriterier for å vurdere intern validitet. Detaljerte resultater av kvalitetsvurderingene kan sees i vedlegg 4.

Totalt var det inkludert 21 RCTer fra perioden 1976-2008 i disse syv oversiktene. Fire av oversiktene hadde som formål å undersøke effekten av flerumettede fettsyresupplement på mentale lidelser (27-28, 30-31). To oversikter angikk kinesisk urtemedisin (29, 32), mens én oversikt omhandlet ayurvedisk medisin (26). Vi identifiserte ingen oversikter som undersøkte effekten av vitaminer eller mineraler hos mennesker med schizofreni.

Ayurvedisk medisin

I ayurvedisk medisin er endringer i livsstil og kosthold, deriblant bruk av urter, mineraler, oljer, osv. blant de viktigste virkemidler i behandlingen og forebyggingen av helseproblemer (23). Vi fant bare én oversikt som vurderte effekten av ayurvedisk medisin. Agarwal og medforfattere (26) var en Cochrane oversikt av høy metodisk kvalitet der formålet var å undersøke effekten av ayurvedisk medisin sammenlignet med antipsykotiske legemidler for mennesker med schizofreni. Oversikten inkluderte tre randomiserte kontrollerte studier (RCT) som etter oversiktsforfatternes bedømmelse alle hadde moderat risiko for systematisk skjevhet. De tre studiene var fra India og var publisert i henholdsvis 1976, 1992 og 1997. Totalt inkluderte oversikten 250 menn og kvinner med gjennomsnittsalder på ca. 28 år. Alle led av schizofreni. Hovedintervensjonen benyttet i alle tre studiene var den ayurvediske urten brahmyadiyoga. I to av RCTene var brahmyadiyoga gitt alene (ca. 12 mg/dag) og i en RCT var brahmyadiyoga (500 mg/dag) gitt sammen med flere andre typer urter. I en RCT var også den ayurvediske urten tagara gitt alene (8-12 mg/dag). Ayurvedisk medisin ble sammenlignet med enten antipsykotika (klorpromazin, 200-450 mg/dag) eller placebo. Klorpromazin er en førstegenerasjons antipsykotika.

I denne oversikten var kun resultater for korttidseffekt tilgjengelig (opptil 12 uker). Oversikten kunne ikke utføre meta-analyser for utfallsmål angående mental helse. På studienivå viste resultatene få forskjeller mellom gruppene: 1) Sammenligningen ayurvediske urter versus placebo viste ingen statistiske signifikante forskjeller i mental helse, unntatt i én RCT der brahmyadiyoga gruppen hadde signifikant bedre mental helse enn placebo gruppen ved oppfølgingstidspunktet, målt med ayurvedisk instrument (RR= 0,56; 95 % CI= 0,36 til 0,88). (En beskrivelse av dette ayurvediske instrumentet var ikke gitt). 2) Sammenligningen ayurvediske urter versus antipsykotika viste ingen statistiske signifikante forskjeller i mental helse, unntatt (a) brahmyadiyoga gruppen viste signifikant mindre bedring, målt med Psychotic Symptom Rating Scale (RR= 1,82; 95 % CI= 1,11 til 2,98) og (b) tagara gruppen viste signifikant mindre bedring, målt med multidimensional personality questionnaire (RR= 2,00; 95 % CI= 1,25 til 3,19). Det var utenfor bestillingen å trekke ut data i forhold til bivirkninger, men vi kan nevne at bruk av ayurvediske urter kan gi bivirkninger, slik som kvalme og oppkast (26).

Oppsummert viste denne oversikten at det fins lite forskning om effekten av ayurveda på mental helse hos mennesker med schizofreni. Den ene oversikten som ble identifisert konkluderte at ayurveda ikke fører til bedre effekt enn antipsykotisk medisin.

Flerumettede fettsyresupplement

Fire av de syv inkluderte oversiktene omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske lidelser. Én av disse var en Cochrane oversikt av høy metodisk kvalitet (28). De tre andre oversiktene (27, 30-31) var brede oversikter om effekten av fettsyrer på bedring i forhold til ulike mentale lidelser, deriblant schizofreni. De inkluderte ingen studier utover de som var inkludert i Cochrane oversikten og undersøkte ikke effekten for mennesker med schizofreni spesifikt. Vi brukte derfor Cochrane oversikten (28), som var nyere og av høyere kvalitet, for presentasjon om effekten av flerumettede fettsyrer.

Oversikten av Irving, Mumby-Croft og Joy (28) var fra Cochrane Collaboration og ble vurdert til å ha høy metodisk kvalitet. Formålet med oversikten var å vurdere virkningene av flerumettede fettsyresupplement (polyunsaturated fatty acid supplementation) sammenlignet med placebo eller annen dose av flerumettede fettsyresupplement for personer med schizofreni. Oversikten inkluderte åtte RCTer som oversiktens forfattere bedømte alle hadde noe risiko for systematisk skjevhet. De åtte studiene var publisert i tidsrommet 1986-2007 og inkluderte til sammen 517 voksne menn og kvinner (alder 18-65) med DSM-IV diagnostisert schizofreni. Intervensjonen av interesse var flerumettede fettsyrer; syv studier brukte omega-3 fettsyrer (1-3 gr/dag) og en studie brukte omega-6 fettsyrer (600 mg/dag). I alle studiene bortsett fra én ble flerumettede fettsyrer brukt som supplement til antipsykotiske medisiner (klorpromazin, zuclopenthixol acetat). I denne ene studien ble en flerumettet fettsyre (eikeosapentaensyre) sammenlignet med placebo, uten at noen form for antipsykotisk medisinering ble brukt, unntatt ved behov utover i studien.

Oversikten rapporterte resultatet for korttidseffekt (opptil 16 uker). Oversikten kunne ikke utføre meta-analyser for utfallsmål angående mental helse. På studienivå viste resultatene få signifikante forskjeller mellom gruppen som fikk flerumettede fettsyrer pluss antipsykotiske medisiner og gruppen som fikk antipsykotika pluss placebo. Tre signifikante gruppeforskjeller på studienivå ble rapportert for mental helse. Det var en signifikant forskjell i favør av omega-3 fettsyrer for mennesker som brukte antipsykotika, målt på kontinuerlig skala med PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skåre forbedring (MD= -10,4; 95 % CI= -20,35 til -0,45) ved 12 ukers oppfølging. Det var også en signifikant forskjell i favør av omega-3 for mennesker som ikke mottok noen form for behandling da de ble rekruttert inn i studien, målt på dikotom skala med PANSS (RR= 0,54; 95 % CI= 0,30 til 0,96) og kontinuerlig skala med PANSS (MD= -12,5; 95 % CI= -22,38 til -2,62) ved 12 ukers oppføl-

ging. Oversiktens forfattere konkluderte at PANSS resultat var statistisk signifikant i favør av omega-3 gruppen ved korttidsoppfølging men at forskjellen mellom gruppene sannsynligvis ikke var av klinisk betydning og at forskjellen ikke vedvarte utover korttidsoppfølging. Det var ingen signifikante forskjeller mellom ulike typer omega-3 fettsyrer eller mellom omega-6 fettsyrer og placebo. I studien der omega-3 ble sammenlignet med placebo var behov for antipsykotiske medisiner utover i studien lavere for de som mottok omega-3 men forskjellen var ikke signifikant. Irving og medforfattere konkluderte at resultatene ikke støttet bruk av omega-3 flerumettede fettsyrer for schizofreni utenfor en eksperimentell kontekst. Vi trakk ikke ut data i forhold til bivirkninger, men vi gjengir Irving, Mumby-Croft og Joy (28) som skriver at bivirkninger som diaré kan forekomme ved bruk av flerumettede fettsyresupplement, i likhet med andre kosttilskuddsbehandlinger.

Vi gir en kort beskrivelse av de tre brede oversiktene som omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer hos mennesker med psykiske lidelser. Først, Appleton, Rogers og Ness' oversikt (27) var en bred oversikt om effekten av flerumettede fettsyrer på 'depressed mood'. Den oppsummerte 35 studier, derav to studier som inkluderte mennesker med schizofreni men undersøkte ikke effekten for disse studiene separat. Oversikten av Ross og medforfattere (30) inkluderte over 20 studier, deriblant fire studier som inkluderte mennesker med schizofreni. Til slutt, den 416-siders oversikten av Schachter og medforfattere (31) var en omfattende oversikt om effekten av omega-3 fettsyrer på bedring i forhold til ulike mentale lidelser. Den inkluderte fem studier som angikk schizofreni.

Kinesisk urtemedisin

To systematiske oversikter omhandlet effekten av kinesisk urtemedisin (29; 32).

Studien av Rathbone og medforfattere (29) var en Cochrane oversikt som vi bedømte hadde høy metodisk kvalitet. Oversiktens hovedhensikt var å undersøke effekten av kinesisk urtemedisin for mennesker med schizofreni og relaterte lidelser. Rathbone og medforfattere inkluderte syv RCTer som de mente hadde høy risiko for systematisk skjevhet med hensyn til randomisering og blinding. De syv studiene var publisert i tidsrommet 1987-2001 og inkluderte til sammen 1094 voksne menn og kvinner (alder 16-61) med schizofreni. Intervensjonen av interesse var kinesisk urtemedisin: tre av studiene vurderte effekten av ginkgo biloba ekstrakt (EGb761, 120-360 mg/dag) mens de andre fire studiene vurderte urteblanding i væskeform. Urterne som ble brukt var: Xinshen, Dang gui cheng qi tang, Radix Rhei palmatum + Hirudo seu Whitmania, Dang gui cheng qi tang eller Xiao yao san. Menneskene i tiltaksgruppen fikk kinesisk urtemedisin i kombinasjon med antipsykotika (klorpromazin eller haloperidol), men én studie brukte kinesisk urtemedisin som alenebehandling (Dang gui cheng qi tang, 100-200 ml/dag). Menneskene i tiltaksgruppen ble sammenlignet med en gruppe mennesker som fikk førstegenerasjons antipsyko-

tiske medisiner (klorpromazin, 300-600 mg/dag eller haloperidol, 0,25 mg/kg/dag).

Studiene varte fra 20 dager til seks måneder. Resultatet fra RCTen som ga kinesisk urtemedisin som alenebehandling viste at bedringen etter 20 dager (målt med Clinical Global Impression scale) var signifikant større for de som mottok antipsykotika sammenlignet med Dang gui cheng qi tang (RR= 1,88; 95 % CI= 1,2 til 2,9). Oversikten rapporterte fire meta-analyser for utfallsmål angående mental helse. Alle var signifikante i favør av kinesisk urtemedisin i kombinasjon med antipsykotika:

- global mental helse målt med CGI (Clinical Global Impression scale) ved korttidsoppfølging (2 studier, WMD= -0,46; 95 % CI= -0,86 til -0,06) ($I^2= 70\%$)
- positive mentale symptomer målt med BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) ved korttidsoppfølging (2 studier, WMD= -2,41; 95 % CI= -3,85 til -0,97) ($I^2= 81\%$)
- positive mentale symptomer målt med BPRS ved medium oppfølgingstid (2 studier med intervensjon ginkgo, WMD= -4,17; 95 % CI= -5,54 til -2,79) ($I^2= 0\%$)
- negative mentale symptomer målt med SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) ved 3-6 måneder (3 studier, WMD= -9,15; 95 % CI= -14,10 til -6,20) ($I^2= 70\%$).

Tre av meta-analysene viste høy heterogenitet ($I^2 \geq 70\%$) og kunne derfor ikke tillegges stor vekt. Meta-analysen av tiltaket ginkgo pluss antipsykotika for utfallet positive mentale symptomer var mest statistisk troverdig. Forfatterne konkluderte med at mennesker med schizofreni kan oppleve større bedring i mental helse når de mottar kinesisk urtemedisin i kombinasjon med antipsykotika sammenlignet med antipsykotikabehandling alene.

Den andre oversikten som omhandlet kinesisk urtemedisin var av Singh, Singh og Chan (32). Vi bedømte den metodiske kvaliteten for denne oversikten som moderat. Oversikten hadde som formål å undersøke effekten av ginkgo på mental helse for mennesker med schizofreni. Oversikten inkluderte seks RCTer, deriblant tre RCTer som ikke var inkludert i oversikten av Rathbone og medforfattere (29) beskrevet ovenfor. Forfatterne av oversikten ga disse tre studiene Jadad skåre 2, noe som viser at de hadde høy risiko for systematisk skjevhet. De seks inkluderte studiene var publisert i tidsrommet 1996-2008 og inkluderte til sammen 828 menn og kvinner (gjennomsnittsalder 37 år) fra Kina (4 studier) og Tyrkia (3 studier) som hadde lidd av schizofreni i 6-21 år. Tiltaket var ginkgo ekstrakt (EGb, 120-360 mg/dag) i kombinasjon med antipsykotika (klorpromazin, klozapin, haloperidol, olanzapin), og sammenligningen var antipsykotika. Klozapin og olanzapin er annengenerasjons antipsykotika. Studiene varte fra 2-4 måneder. Oversikten rapporterte to meta-analyser for utfallsmål angående mental helse. Begge meta-analysene inkluderte alle seks studiene og var signifikante i favør av ginkgo i kombinasjon med antipsykotika:

- mentale symptomer målt med BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) eller SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (6 studier, SMD= -0,50; 95 % CI= -0,64 til -0,36) (Q= 5,35, p= >0,05)
- mentale symptomer målt med SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (6 studier, SMD= -0,50; 95 % CI= -0,81 til -0,18) (Q= 15,11, p= <0,05).

En av meta-analysene viste høy heterogenitet ($p < 0,05$) og kunne derfor ikke tillegges stor vekt. Meta-analysen av tiltaket ginkgo pluss antipsykotika for utfallet mentale symptomer målt med BPRS eller SAPS var mest statistisk troverdig. Forfatterne konkluderte med at ginkgo i kombinasjon med antipsykotika hadde moderat bedre terapeutisk effekt i forhold til bare antipsykotika på mentale symptomer hos mennesker med schizofreni. I likhet med bruk av ayurvediske urter og flerumettede fett-syresupplement kan bivirkninger ved bruk av Kinesiske urter forekomme (29).

Til sammen inkluderte disse to oversiktene 10 RCTer med totalt 1228 mennesker som led av schizofreni. Begge oversiktene inneholdt en meta-analyse som viste at det var signifikant bedre effekt på mental helse av tiltak med ginkgo i kombinasjon med antipsykotika sammenlignet med antipsykotika alene hos mennesker med schizofreni. Én RCT undersøkte effekten av kinesisk urtemedisin som alenebehandling og fant at bedringen var signifikant større hos de som mottok antipsykotika.

Diskusjon

Denne hasteoversikten hadde som mål å identifisere systematiske oversikter samt oppsummere resultatene fra systematiske oversikter om en eventuell behandlingseffekt av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse for mennesker med schizofreni. Vi identifiserte syv systematiske oversikter fra perioden 2004 til 2010. Oversiktene var av høy og moderat metodisk kvalitet og omhandlet effekten av ayurveda, flerumettede fettsyrer og kinesiske urtemedisiner som ginkgo.

Antall systematiske oversikter viser mangel på nyere oppsummert forskning om effekten av kosttilskudd for mennesker med schizofreni. Vi fant ingen systematiske oversikter om effekten av vitaminer eller mineraler for mennesker med schizofreni. Selv om vi ikke identifiserte nyere systematiske oversikter som omhandlet effekten av vitaminer eller mineraler for mennesker med schizofreni vet vi at noe litteratur på emnet fins. En ikke-systematisk oversikt fra 2008 presenterte de forebyggende potensialene som inntak av store mengder vitaminer kan ha. Forfatterne beskrev også sammenhengen mellom symptomforverring og vitaminmangel hos mennesker med schizofreni (35). En systematisk kunnskapsoversikt fra 1991 identifiserte 53 studier om effekten av niacin, vitamin B6 og multivitamin på mental funksjonsevne. Atten av studiene omhandler effekten av slik behandling for mennesker med schizofreni. Oversikten konkluderte at for schizofreni fantes det ingen støtte fra kontrollerte studier på effekten av kosttilskudd i form av vitaminer (36). Til slutt kan vi nevne at vi kjenner til fire effektstudier som ikke fant statistisk forbedring i mental helse (målt med BPRS) ved bruk av vitamin E i forhold til kontrollgruppen (37-40).

Når det gjelder effekten av ayurveda fins det lite evalueringsforskning. Denne hasteoversikten identifiserte bare én systematisk oversikt med tre studier for ayurveda. Oversikten ga ingen grunn til å tro at ayurvedisk behandling med urtene brahmyadiyoga og tagara fører til bedre effekt enn antipsykotika, men én RCT viste at brahmyadiyoga førte til bedre mental helse, ifølge måling med et ayurvedisk instrument, enn placebo. I dag ser det ut til at det fins noe mer forskning på kosttilskuddsfeltet når det gjelder effekten av flerumettede fettsyrer og kinesisk urtemedisin for pasienter med schizofreni. Vi identifiserte og inkluderte fire oversikter med totalt åtte RCTer som omhandlet effekten av fettsyrer. Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom ulike typer omega-3 fettsyrer, heller ikke mellom omega-6 fettsyrer og placebo. Cochrane oversikten om effekten av fettsyrer (28) beskrev to signifikante forskjeller i en av RCTene som viste at bedringen i symptomer var større hos grup-

pen som mottok omega-3 fettsyrer enn gruppen som fikk antipsykotika pluss placebo. Men oversiktsforfatterne konkluderte at forskjellen mellom gruppene ikke vedvarte, sannsynligvis ikke var av klinisk betydning og at ytterligere forskning var nødvendig for å kunne si om effekten er av klinisk og praktisk interesse. Når det gjelder den tredje typen kosttilskuddsbehandling identifisert i denne hasteoversikten, kinesisk urtemedisin, fins det begrenset forskning også på dette feltet. I to identifiserte oversikter var det til sammen 10 RCTer som omhandlet kinesisk urtemedisin. Metaanalyse resultatene fra de to systematiske oversiktene viser bedre effekt av ginkgo i kombinasjon med førstegenerasjons antipsykotisk medisin sammenlignet med antipsykotisk behandling alene. Forskningsgrunnlaget bygger på seks RCTer med stor heterogenitet, men det kan se ut som at mennesker med schizofreni kan oppleve større bedring i mental helse av kombinasjonsbehandling med ginkgo pluss antipsykotika enn bare antipsykotika. Om slik kombinasjonsbehandling vil kunne bli et fremtidig behandlingsalternativ, er det for tidlig å si. Mer forskning er nødvendig i form av randomiserte, blindete studier med lang oppfølgingstid og variasjon i doser.

Ayrveda, flerumettede fettsyrer og kinesisk urtemedisin kan ikke betraktes som erstatning for antipsykotika og de inkluderte oversiktene ga ingen solide holdepunkter på om kosttilskuddene er effektive som tilleggsbehandling. De fleste studiene inkludert i våre syv systematiske oversikter omhandlet effekten av kombinasjonsbehandling med kosttilskudd pluss antipsykotika. Ayrvedisk medisin ble gitt som alenebehandling, og viste ikke bedre effekt enn antipsykotika. I tillegg, blant oversiktene som omhandlet flerumettede fettsyrer, var det én RCT som så på effekten av omega-3 som alenebehandling. Resultatet fra denne RCTen viste at behovet for antipsykotiske medisiner utover i studien var noe lavere for de som mottok omega-3 sammenlignet med de som mottok placebo, men forskjellen var ikke signifikant. Også blant oversiktene som omhandlet kinesisk urtemedisin var det én RCT som undersøkte effekten av alenebehandling. Resultatet fra denne RCTen som ga Dang gui cheng qi tang som alenebehandling viste at bedringen i mental helse var signifikant større for de som mottok antipsykotika. Det er behov for flere studier som undersøker effekten av kosttilskudd, som flerumettede fettsyrer og kinesisk urtemedisin, gitt som alenebehandling. Det er mulig slik forskning vil anses som etisk uforsvarlig, men noen studier av slik art er utarbeidet.

Kvaliteten på de inkluderte systematiske oversiktene i denne hasteoversikten var god. Det var et inklusjonskriterium at oversiktene hadde moderat eller høy metodisk kvalitet, men ingen oversikter av lav kvalitet ble identifisert. Noen av oversiktene, slik som Agarwal og medforfattere (26), inkluderte små primærstudier og det var i flere tilfeller stor heterogenitet mellom studiene i de inkluderte systematiske oversiktene. Vi bedømte ikke kvaliteten på studiene som disse systematiske oversiktene bygget på, men gjenga i henhold til standard kunnskapsoppsummeringsmetode oversiktens vurdering av studienes metodiske kvalitet. Videre, siden dette var en hasteoversikt brukte vi ikke GRADE for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av endepunktene. Litteratursøket var ikke uttømmende og det er mulig at

et bredere søk ville kunne identifisere andre mulig relevante oversikter. I henhold til bestillingen søkte vi ikke eksplisitt etter og trakk heller ikke ut informasjon om bivirkninger eller uønskede hendelser. Det er viktig at potensielle effekter veies opp mot mulige bivirkninger og en slik vurdering vil bli inkludert i en systematisk kunnskapsoversikt som er i ferd med å utarbeides ved Kunnskapssenteret. Økonomiske og etiske hensyn er heller ikke vurdert i denne hasteoversikten. Slik kunnskap er viktig for pasienter og beslutningstakere å være klar over når de deltar i avgjørelser om igangsettelse av tiltak. Denne hasteoversikten er derimot ment å gi en oversikt over nyere oppsummert forskningslitteratur om effekter av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd for personer med schizofreni. Vi håper at oversikten vil gjøre det enklere å fatte velinformerte beslutninger i det videre arbeidet med å lage retningslinjer, bestille ny norsk forskning, eller utarbeide kunnskapsoversikter om effekter av tiltak for å behandle psykiske lidelser.

Konklusjon

Oppsummert kan vi konkludere at det fins få nyere systematiske oversikter om effekten av kosttilskudd på mental helse for mennesker med schizofreni. De inkluderte oversiktene, som omhandlet ayurveda, fettsyrer og kinesisk urtemedisin, var generelt av god metodisk kvalitet. Resultatene fra disse systematiske oversiktene gir grunnlag for fire hovedkonklusjoner: Så langt er det ikke grunn til å tro at effekten av ayurveda er bedre enn antipsykotika for mennesker med schizofreni. Det er usikkert om tileggsbehandling med flerumettede fettsyrer har symptomreduserende effekt utover annen type behandling, og det er behov for ytterligere forskning. Det er mulig at kombinasjonsbehandling med ginkgo (en type kinesisk urtemedisin) pluss antipsykotika gir bedre effekt enn antipsykotika alene. Vi fant ingen nyere oversikter om effekten av vitaminer og mineraler på mental helse for mennesker med schizofreni. Vi har basert denne hasteoversikten på eksisterende systematiske oversikter og kan derved ha oversett gode enkeltstudier. Hvordan vi best kan gjennomføre behandling av mennesker med schizofreni bør bli gjenstand for flere studier av høy kvalitet, slik at vi kan få økt kunnskap og bedre beslutningsgrunnlag.

Referanser

- (1) Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psyc.* 2001; 158(7): 1091-1098.
- (2) Folkehelseinstituttet. Tema: Psykisk helse. Helsedirektoratet . 2009. Helsedirektoratet. 6-1-2009.
- (3) WHO. Schizophrenia. [oppdatert 2010]. Tilgjengelig fra http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/
- (4) Malt UF, Retterstøl N, Dahl AA. Lærebok i psykiatri. Oslo: Gyldendal; 2003.
- (5) Bell M, Milstein R, Beam-Goulet J, Lysaker P, Cicchetti D. The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale: Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Men Dis.* 1992; 180(11): 723-728.
- (6) Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psych Scan.* 2010; 107(s416): 6-23.
- (7) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987; 13(2): 261-276.
- (8) Rockland LH, Pollin W. Quantification of psychiatric mental status for use with psychotic patients. *Arch Gen Psych.* 1967; 12: 23-28.
- (9) Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psych.* 1989; 7(Suppl): 49-58.
- (10) Johannessen J. Schizofreni – omfang og betydning. *Tidsskrift Nor Legef.* 2002; 122: 2011-2014.
- (11) Statens helsetilsyn. Schizofreni. Kliniske retningslinjer for utredning og behandling. Utredningsserie 9, 2000. Tilgjengelig fra http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/utredningsserien/schizofreni_kliniske_retningslinjer_ik-2726.pdf
- (12) Hem E. Schizofreni –gåte ved gate. *Tidsskrift Nor Legef.* 2002; 122: 1972.

- (13) Tandon R, Keshavanb MS, Nasrallah HA. Schizophrenia. Just the facts: What we know in 2008. *Schiz Res.* 2008; 102(1-3): 1-18.
- (14) Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psych.* 2010; 67(3): 252-257.
- (15) Jørgensen HA. Medikamentell behandling av schizofreni. *Tidsskrift Nor Legef.* 2002; 122: 2206-2209.
- (16) Pike E, Leiknes KA, Wisløff T, Ringerike T, Gjertsen MK. Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. En oversikt over systematiske oversikter. Rapport nr 08-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.
- (17) Bentsen H. Bedrer psykoeduktiv familiebehandling forløpet ved schizofreni? *Tidsskrift Nor Lægefor.* 2003; 18(123): 2571-2574.
- (18) Steffensen V. Psykologisk behandling for schizofreni på sengepost. *Tidsskrift Nor Psykologf.* 2007; 44(2): 148-150.
- (19) De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Gambassi G, et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med.* 1997; 242(5): 421-423.
- (20) Pauling L. Orthomolecular psychiatry: Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *J Nutr Environ Med.* 1995; 5(2): 187-198.
- (21) Pauling L. Orthomolecular psychiatry: Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science.* 1968; 160(825): 265-71.
- (22) Nasjonalt informasjonssenter for alternativ behandling. [oppdatert 2010]. Tilgjengelig fra:
http://www.nifab.no/behandlingsformer/flere/ernaeringsterapi_ortomolekylaer_medisin
- (23) Patwardhan B, Warude D, Pushpangadan P, Bhatt N. Ayurveda and traditional Chinese medicine: A comparative overview. *Evidence-Based Comp Alt Med.* 2005; 2(4): 465-473.
- (24) Wang B. Traditional Chinese medical treatment to invigorate blood and relieve stasis treatment of schizophrenia: Comparison with antipsychotic treatment. *Psych Clin Neuros.* 1998; 52(suppl): S329-330.
- (25) Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2nd edition. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

- (26) Agarwal V, Abhijnhan A, Raviraj P. Ayurvedic medicine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4, Art.No.: CD006867.
- (27) Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 757-770.
- (28) Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3, Art.No.: CD001257.
- (29) Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y. Chinese herbal medicine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3, Art.No.: CD003444.
- (30) Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in Heal Dis.* 2007; 6: 21-40.
- (31) Schachter HM, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K, Miguelez M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on mental health. Evidence Report/Technology Assessment. 2005; No. 116. AHRQ Pub No. 05-E022-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2005.
- (32) Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm.* 2010; 13: 257-271.
- (33) Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, Ness AR. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 1308-1316.
- (34) Rathbone J, Zhang L, Zhang M, Xia J, Liu X, Yang Y, Adams C. Chinese herbal medicine for schizophrenia. *Cochrane systematic review of randomized trials.* *Br J Psych.* 2007; 190: 379-384.
- (35) Hoffer LJ. Vitamin therapy in schizophrenia. *Isr J Psych Rel Sci.* 2008; 45(1): 3-10.
- (36) Kleijnen J, Knipschild P. Niacin and vitamin B6 in mental functioning: a review of controlled trials in humans. *Bio Psych.* 1991; 1(29): 931-41.
- (37) Adler LA, Rotrosen J, Edson R, Lavori P, Lohr J, Hitzemann R, et al. Vitamin E treatment for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psych.* 1999; 56(9): 836-841.
- (38) Lam L, Chiu H, Hung SF. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: A replication study. *J Nerv Ment Dis.* 1994; 182(2): 113-114.

- (39) Egan MF, Hyde TM, Albers GW, Elkashef A, Alexander RC, Reeve A, et al. Treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 773-777.
- (40) Elkashef AM, Ruskin PE, Bacher N, Barrett D. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 505-506.
- (41) Pataracchia RJ. Orthomolecular treatment for schizophrenia: A review (part two). *J Orthom Med*. 2008; 23(2): 95-105.

Vedlegg

1. Begrepsforklaringer

Ayurveda	Ayurveda stammer fra India, der det ble grunnlagt som et helhetlig medisinsk system for ca. 7000 år siden. Ayurveda består blant annet av kostholdslære og renseteknikker.
CI	Confidence Interval/ konfidensintervall. Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den 'sanne' verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % CI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
I²	I ² er i meta-analyse et mål på heterogenitet. Den totale variasjonen i en meta-analyse er summen av variasjonen innenfor studiene pluss variasjonen mellom studiene. I ² er et mål for hvor mange prosent variasjonen mellom studiene utgjør av totalvariasjonen. Hvis I ² er ≤ 20 %, regnes heterogeniteten som liten. Hvis den er mellom 20 % og 50 % er det usikkert, mens > 50 % regnes som høy grad av heterogenitet.
Ortomolekylær medisin	Ortomolekylær medisin er også kalt ernæringsterapi. Det er en metode som brukes innenfor både konvensjonell medisin og alternativ behandling. I alternativ behandling brukes begrepet i stor grad om kosttilskudd. Ortomolekylær stammer fra orthos som betyr riktig eller korrekt. Ortomolekylær kan forklares med 'riktige molekyler i riktige mengder'. Metoden bygger på en teori om at sykdom skyldes en ubalanse mellom ulike stoffer som normalt finnes i kroppen, og at denne ubalansen forårsaker både fysiske og psykiske lidelser. Ernæringsterapeuter behandler sykdom med kosttilskudd og naturlige stoffer som vitaminer, mineraler, sporelementer, fettsyrer, aminosyrer, enzymer og andre næringskonsentrater. Hensikten er å gjenopprette balansen i kroppen, og med det

oppnå god fysisk og mental helse. Metoden benyttes ved mange ulike plager og lidelser.
(http://www.nifab.no/behandlingsformer/flere/ernaeringsterapi_ortomolekylaer_medisin)

RR Relative Risk/ relativ risiko er forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.

Q Q angir, som I², mål på heterogenitet. Hvis Q verdien er høy regnes heterogeniteten som stor.

SMD Standardized Mean Difference/ standardisert gjennomsnittlig forskjell. Forskjellen mellom to estimerte gjennomsnitt delt på et estimat for standardavviket. Det brukes for å kombinere resultater fra studier som bruker ulike måter å måle det samme begrepet på, f.eks. mental helse. Ved å uttrykke effektene som en standardisert verdi, kan resultatene kombineres da de ikke refererer til en bestemt skala.

WMD Weighted Mean Difference/ vektet gjennomsnittlig forskjell. I meta-analyse: en metode brukt til å kombinere mål på en kontinuerlig skala (f.eks. vekt), hvor gjennomsnitt, standardavvik og utvalgsstørrelse i hver gruppe er kjent. Vekten som tilordnes differansen i gjennomsnitt fra hver studie bestemmes av usikkerheten tilknyttet effektestimater. Denne metoden antar at alle studier har målt utfallet på den samme skala.

2. Søkestrategi

Database: Cochrane Library

Dato: 29.09.2009 + 06.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: Cochrane reviews (12)(18), Other reviews – DARE (13)(16), HTA (3)(3)

#1 [MeSH descriptor Mental Disorders explode all trees](#)

#2 [\(\(mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delerium or impulse control\) NEAR/1 \(disorder* or disease*\)\):ti,ab](#)

#3 [\(demntia* or schizophren*\):ti,ab](#)

#4 [\(#1 OR #2 OR #3\)](#)

#5 [MeSH descriptor Fish Oils explode all trees](#)

#6 [MeSH descriptor Plant Oils explode all trees](#)

#7 [MeSH descriptor Dietary Fats, Unsaturated explode all trees](#)

- #8 [MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees](#)
- #9 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Omega-3** explode all trees](#)
- #10 [MeSH descriptor **Fatty Acids, this term only**](#)
- #11 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees](#)
- #12 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees](#)
- #13 [MeSH descriptor **Nutrition Therapy** explode all trees](#)
- #14 [MeSH descriptor **Diet Therapy** explode all trees](#)
- #15 [MeSH descriptor **Vitamins** explode all trees](#)
- #16 [MeSH descriptor **Minerals** explode all trees](#)
- #17 [\(supplement* or therapy*\):ti,ab](#)
- #18 [\(\(#15 OR #16 \) AND #17\)](#)
- #19 [\(\(fish or flax or linseed or plant\) NEAR/1 oil\):ti,ab](#)
- #20 [\(\(fatty NEAR/1 acid*\) or \(n-3 or n-6 or omega-3 or omega-6\)\):ti,ab](#)
- #21 [\(\(vitamin* or diet* or mineral*\) NEAR/1 \(supplement* or therapy\)\):ti,ab](#)
- #22 [\(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #19 OR #20 OR #21\)](#)
- #23 [\(#4 AND #22\)](#)

Tilleggsøk Database: Cochrane Library

Dato: 2.7.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: Cochrane reviews (11), Other reviews – DARE (37), HTA (4)

- #1 [MeSH descriptor **Mental Disorders** explode all trees](#)
- #2 [\(\(mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control\) NEAR/1 \(disorder* or disease*\)\):ti,ab](#)
- #3 [\(dementia* or schizophren*\):ti,ab](#)
- #4 [\(#1 OR #2 OR #3\)](#)
- #5 [MeSH descriptor **Fish Oils** explode all trees](#)
- #6 [MeSH descriptor **Plant Oils** explode all trees](#)
- #7 [MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees](#)
- #8 [MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees](#)
- #9 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Omega-3** explode all trees](#)
- #10 [MeSH descriptor **Fatty Acids, this term only**](#)
- #11 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees](#)
- #12 [MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees](#)
- #13 [MeSH descriptor **Nutrition Therapy** explode all trees](#)
- #14 [MeSH descriptor **Diet Therapy** explode all trees](#)
- #15 [MeSH descriptor **Vitamins** explode all trees](#)
- #16 [MeSH descriptor **Minerals** explode all trees](#)
- #17 [\(supplement* or therapy*\):ti,ab](#)
- #18 [\(\(#15 OR #16 \) AND #17\)](#)
- #19 [\(\(fish or flax or linseed or plant\) NEAR/1 oil\):ti,ab](#)
- #20 [\(\(fatty NEAR/1 acid*\) or \(n-3 or n-6 or omega-3 or omega-6\)\):ti,ab](#)
- #21 [\(\(vitamin* or diet* or mineral*\) NEAR/1 \(supplement* or therapy\)\):ti,ab](#)

- #22 [\(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21\)](#)
- #23 [\(#4 AND #22\)](#)
- #24 [MeSH descriptor **Orthomolecular Therapy** explode all trees](#)
- #25 [\(megavitamin* or orthomolecular*\):ti,ab](#)
- #26 [MeSH descriptor **Plants, Medicinal** explode all trees](#)
- #27 [MeSH descriptor **Plant Extracts** explode all trees](#)
- #28 [MeSH descriptor **Phytotherapy** explode all trees](#)
- #29 [\(\(plant* or herb*\) near/2 \(medicin* or therapy* or extract*\)\):ti,ab](#)
- #30 [MeSH descriptor **Medicine, Ayurvedic** explode all trees](#)
- #31 [\(ayurvedic* or hindu* or siddha*\):ti,ab](#)
- #32 [phytotherapy*:ti,ab](#)
- #33 [\(#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32\)](#)
- #34 [\(#33 OR #22\)](#)
- #35 [\(#4 AND #34\)](#)
- #36 [\(#35 AND NOT #22\)](#)

Database: Ovid MEDLINE® <1950 to June Week 4 2010>

Dato: 29.09.2009 + 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 612 + 43

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (Clinical queries – Reviews (optimized))

- 1 exp Mental Disorders/ (753949)
- 2 ((mental or 29andomize or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or 29andomiz or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw. (45840)
- 3 (dementi* or schizophren*).tw. (112263)
- 4 or/1-3 (775013)
- 5 exp fish oils/ or exp plant oils/ (29835)
- 6 exp dietary fats, unsaturated/ or fatty acids, omega-3/ (17712)
- 7 fatty acids/ or exp fatty acids, unsaturated/ (214723)
- 8 exp Nutrition Therapy/ (66360)
- 9 exp Diet Therapy/ (33611)
- 10 exp Vitamins/ (221577)
- 11 exp Minerals/ (84977)
- 12 (supplement* or therapy*).tw. (1034899)
- 13 therapy.fs. (1161222)
- 14 or/10-11 (300795)
- 15 or/12-13 (1964049)
- 16 15 and 14 (46762)
- 17 ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw. (5321)
- 18 (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw. (3388)

- 19 ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw. (20099)
- 20 (omega-3 or omega-6).tw. (4972)
- 21 6 or 11 or 7 or 17 or 20 or 18 or 10 or 19 or 5 (535450)
- 22 21 and 15 (78376)
- 23 8 or 22 or 9 (141251)
- 24 23 and 4 (5085)
- 25 limit 24 to (yr="2004 –Current" and "reviews (optimized)") (421)
- 26 6 or 7 or 9 or 17 or 20 or 8 or 18 or 16 or 19 or 5 (350868)
- 27 4 and 26 (7232)
- 28 limit 27 to (yr="2004 –Current" and "reviews (optimized)") (612)
- 29 from 28 keep 1-612 (612)

Tilleggssøk Database: Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 4 2010>

Dato: 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 265

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (Clinical queries – Reviews (optimized)). Jeg valgte å kjøre et nytt søk som inkluderte de nye termene. Dette søket kjørte jeg opp mot det gamle (ved bruk av NOT) for kun å sitte igjen med nye referanser. Se linje 54. Nummer 22 viser til det gamle søket (se ovenfor).

23. exp Mental Disorders/
24. ((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw.
25. (dementi* or schizofren*).tw.
26. or/23-25
27. exp fish oils/ or exp plant oils/
28. exp dietary fats, unsaturated/ or fatty acids, omega-3/
29. fatty acids/ or exp fatty acids, unsaturated/
30. exp Nutrition Therapy/
31. exp Diet Therapy/
32. exp Vitamins/
33. exp Minerals/
34. (supplement* or therapy*).tw.
35. therapy.fs.
36. or/32-33
37. or/34-35
38. 37 and 36
39. ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw.
40. (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw.
41. ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw.
42. (omega-3 or omega-6).tw.
43. Orthomolecular Therapy/
44. (megavitamin* or orthomolecular*).tw.

45. Plants, Medicinal/
46. exp Plant Extracts/
47. Phytotherapy/
48. ((plant* or herb*) adj2 (medicin* or therapy* or extract*)).tw.
49. phytotherapy.tw.
50. Medicine, Ayurvedic/
51. (ayurvedic* or hindu* or siddha*).tw.
52. or/27-31,38-51
53. 26 and 52
54. 53 not 22
55. limit 54 to (yr="2004 -Current" and "reviews (optimized)")
56. from 55 keep 1-265

Database: EMBASE <1980 to 2010 Week 26>

Dato: 29.09.2009 + 02.07.2010

Antall treff: 1383 + 515

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (reviews (2 or more terms min difference)). På grunn av stor treffmengde har jeg kombinert linje 7-14 med (supplement* or therapy*).tw. og (dt or dm).fs. – den siste søker på drug therapy og disease management som floating subheading.

- 1 exp mental disease/ (739183)
- 2 ((mental or 31andomize or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or 31andomiz or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw. (43738)
- 3 (dementi* or schizophren*).tw. (98116)
- 4 or/1-3 (748365)
- 5 exp diet supplementation/ or exp vitamin supplementation/ (41227)
- 6 ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw. (15116)
- 7 exp vegetable oil/ (24773)
- 8 exp fish oil/ (6937)
- 9 fatty acid/ or essential fatty acid/ (36660)
- 10 exp omega 3 fatty acid/ (8391)
- 11 exp mineral/ (7844)
- 12 ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw. (4970)
- 13 (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw. (3096)
- 14 (omega-3 or omega-6).tw. (3969)
- 15 (supplement* or therapy*).tw. (862572)
- 16 (dt or dm).fs. (1647823)
- 17 16 or 15 (2101345)
- 18 or/7-14 (78098)
- 19 18 and 17 (19434)
- 20 6 or 19 or 5 (62287)
- 21 4 and 20 (5009)

- 22 limit 21 to ("reviews (2 or more terms min difference)" and yr="2004 – Current") (1383)
23 from 22 keep 1 (1)

Tilleggssøk Database: Ovid Embase 1980 to 2010 Week 26

Dato: 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 613

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (reviews (2 or more terms min difference)). Jeg valgte å kjøre et nytt søk som inkluderte de nye termene. Dette søket kjørte jeg opp mot det gamle (ved bruk av NOT) for kun å sitte igjen med nye referanser. Se linje 52. Nummer 21 viser til det gamle søket (se ovenfor).

22. exp mental disease/
23. ((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw.
24. (dementi* or schizophren*).tw.
25. or/22-24
26. exp diet supplementation/ or exp vitamin supplementation/
27. ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw.
28. exp vegetable oil/
29. exp fish oil/
30. fatty acid/ or essential fatty acid/
31. exp omega 3 fatty acid/
32. exp mineral/
33. ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw.
34. (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw.
35. (omega-3 or omega-6).tw.
36. (supplement* or therapy*).tw.
37. (dt or dm).fs.
38. 37 or 36
39. or/28-35
40. 39 and 38
41. exp medicinal plant/
42. herbal medicine/
43. plant medicinal product/dt [Drug Therapy]
44. ayurveda/
45. ayurvedic drug/
46. (megavitamin* or orthomolecular*).tw.
47. ((plant* or herb*) adj2 (medicin* or therapy* or extract*)).tw.
48. phytotherapy.tw.
49. (ayurvedic* or hindu* or siddha*).tw.
50. or/26-27,40-49
51. 25 and 50

52. 51 not 21

53. limit 52 to ("reviews (2 or more terms min difference)" and yr="2004 -Current")

54. from 53 keep 1-613

3. Ekskluderte oversikter

Tabell 1: Ekskluderte oversikter vurdert i fulltekst

Studie	Eksklusjonsgrunn
Hoffer 2008 (35)	Ikke systematisk oversikt
Pataracchia 2008 (41)	Ikke systematisk oversikt

Mulig relevante oversikter på andre språk (etter vurdering av engelsk abstrakt):

Pawelczyk T, Pawelczyk A, Rabe-Jablonska J. The potential role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in therapy of schizophrenia and secondary prophylaxis of individuals at high risk of psychosis: Data from 33 randomized placebo controlled clinical trials and meta-analyses. *Psychiatria I Psychologia Kliniczna* 2009; 9(4):270-277.

Abstrakt:

Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are considered to be essential nutrients, which means they have to be delivered with food, because human body cannot produce them effectively. Eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids belong to essential omega-3 PUFAs. The saltwater sea fat fish such as mackerel, herring, salmon as well as sea food are the natural source of DHA and EPA. Omega-3 PUFAs turned to have advantageous effects in hypercholesterolaemia, congestive heart failure, hypertension, chronic inflammatory conditions, atherosclerosis, age-related macular degeneration. PUFAs beneficial effects on the key central nervous system developmental processes such as neuronal maturation and migration, dendritic spines formation, synaptogenesis, pruning and neuronal plasticity were also observed. The dysfunction of these processes leads to subtle cytoarchitecture and functional abnormalities of neuronal connections in vulnerable individuals according to neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. These changes interacting with additional environmental pathogenetic factors may induce schizophrenia development usually in adolescence or early adulthood. The biochemical substrate of neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia is, according to D. Horrobin, the dysfunction of neuronal membranes phospholipids composed of PUFAs among other things. That dysfunction is to be directly responsible for developmental and neurotransmission abnormalities and the clinical symptoms observed. There is accumulating evidence coming from epidemiological and open-label supplementation trials indicating the advantageous effects of omega-3 PUFAs used as adjunct in schizophrenia patients. The following paper summarizes the available literature concerning randomised clinical trials assessing the efficacy of omega-3 PUFAs in schizophrenia and ultra high risk states for psychosis development

Tyszkiewicz M, Rybakowski F. Polyunsaturated fatty acids in treatment of mental disorders in children and adolescents: Review. *Wiadomosci Psychiatryczne* 2009; 12(3):131-138.

Abstrakt:

Polyunsaturated fatty acids (PFA) play many important functions in central nervous system. Relationship between PFA insufficiency in diet and psychiatric disorders prevalence has been suggested. This was the basis for their use in treatment trials. The aim of this review was the assessment of omega-3 fatty acids efficacy in psychiatric disorders of childhood and adolescence. We reviewed articles indexed in PubMed database till June 2008. We precisely analyzed only randomized placebo-controlled trials in patients below 18 years of age with different psychiatric diagnoses. Omega-3 fatty acids probably affect serotonergic and dopaminergic neurotransmission. Their use seems to be effective in depression, or attention deficit/ hyperactivity disorder, however study samples were not large. No evidence for their efficacy in schizophrenia has been noticed. In other psychiatric disorders (anorexia nervosa, anxiety disorders, personality disorders, substance abuse) informative studies have not been published. There are no reliable indications, what fatty acids, and in what proportions should be used. Eicosapentaenoic acid (EPA) seems to be the most effective in monotherapy or in combination with small dose of docosahexaenoic acid (DHA).

4. Vurdering av metodisk kvalitet

For vurdering av de inkluderte oversiktens metodiske kvalitet benyttet vi Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske oversikter. Sjekklisten inneholder 9 spørsmål som alle besvares 'ja', 'uklart' eller 'nei':

1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?
9. Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?

Samlet vurdering av hver oversikt (spørsmål 10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?) er 'høy', 'moderat' eller 'mangelfull' med følgende til grunn:

- Høy kvalitet: Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.
- Middels/moderat kvalitet: Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
- Mangelfull: Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Tabell 2: Resultat av vurdering av de inkluderte oversiktens metodiske kvalitet

Oversikt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Vurdering
Agarwal 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Appleton 2010	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Nei	Ja	Moderat
Irving 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Rathbone 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Ross 2007	Ja	Nei	Nei	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Schachter 2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Singh 2010	Ja	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat

5. Beskrivelse av inkluderte oversikter

Tabell 3: Studier inkludert i oversiktene

Oversikt	Inkluderte studier med relevant populasjon (schizofreni diagnose)
Agarwal 2007	3 RCTer: Mahal (1976); Ramu (1992); Ramu (1999)
Appleton 2010	2 RCTer: Fenton (2001); Peet (2002)
Irving 2010	8 RCTer: Berger (2007); Emsley (2002); Emsley (2006); Fenton (2001); Peet (2001a); Peet (2001b); Peet (2002); Wolkin (1986)
Rathbone 2008	7 RCTer: Chen (1997); Luo (1997); Meng (1996); Zhang (1987); Zhang (1997); Zhang (2001); Zhu (1996)
Ross 2007	4 RCTer: Emsley (2002); Fenton (2001); Peet (2001); Peet (2002)
Schachter 2005	5 RCTer: Emsley (2002); Fenton (2001); Peet (2001a); Peet (2001b); Peet (2002)
Singh 2010	6 RCTer: Atmaca (2005); Doruk (2008); Luo (1997); Meng (1996); Xu (2002); Zhang (2001)