

# Omega-3-vetzuren bij de behandeling van stemmingsstoornissen

## Een literatuuroverzicht

A.C.P. VAN STRATER, P.F. BOUVY

**ACHTERGROND** Visolie staat steeds meer in de belangstelling wegens mogelijke gunstige effecten van de daarin aanwezige omega-3-vetzuren op een breed scala aan problemen, waaronder psychiatrische aandoeningen.

**DOEL** Nagaan welk bewijs er is voor effectiviteit van omega-3-vetzuren bij stemmingsstoornissen.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed (1966-maart 2006), met als zoektermen 'depression', 'affective disorder', 'bipolar disorder', 'seasonal affective disorder', 'postpartum depression', 'puerperal depression', 'fatty acids', 'eicosapentaenoic acid', 'arachidonic acid', 'docosahexaenoic acid' en 'fish oil'. Tevens werd gebruikgemaakt van de literatuurlijsten bij de gevonden artikelen.

**RESULTATEN** Het grootste deel van epidemiologisch en vetzuurconcentratieonderzoek wijst in de richting van een verband tussen omega-3-vetzuren en stemmingsstoornissen, hoewel niet alle resultaten eensluidend zijn. In enkele klinische onderzoeken werd een positief effect gevonden van behandeling met omega-3-vetzuren, maar het aantal onderzochte proefpersonen was klein en bovendien werden ook negatieve resultaten gevonden.

**CONCLUSIE** Er zijn onvoldoende aanwijzingen uit klinisch onderzoek om bij een stemmingsstoornis effect te verwachten van een behandeling met omega-3-vetzuren.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)2, 85-94]

**TREFWOORDEN** bipolaire stoornis, depressie, omega-3-vetzuren, stemmingsstoornis, visolie

Vis en visolie staan al jaren in de belangstelling vanwege mogelijke gunstige effecten van de daarin aanwezige omega-3-vetzuren op de gezondheid. Sinds de zomer van 2004 is er in Nederland een visoliepreparaat op de markt dat is geregistreerd voor de behandeling van hypertriglyceridemie en de secundaire preventie van het myocardinfarct. In meerdere grote placebogecontroleerde onderzoeken is de effectiviteit bij deze indicaties aangetoond (Bucher e.a. 2002; Harris e.a. 1997).

In populairwetenschappelijke boeken en in advertenties wordt voor een breed scala aan problemen visolie aanbevolen. Zowel bij een aantal lichamelijke aandoeningen (onder meer bij bepaalde soorten kanker, auto-immuunaandoeningen en allergieën) als bij vele psychiatrische stoornissen (bijvoorbeeld bipolaire stoornis, (postpartum)-depressie, schizofrenie, borderline persoonlijkheidsstoornis, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), autisme, dyslexie, leerpro-

blemen, cognitieve stoornis, agressie en impulsief gedrag) wordt effectiviteit geclaimd (GAP committee on Psychopharmacology 2003; Gesch e.a. 2002; Peet & Stokes 2005; Puri & Boyd 2004; Ruxton e.a. 2005; Servan-Schreiber 2003; Simopoulos & Robinson 1999; Stoll 2002; Zanarini & Frankenburg 2003).

Er wordt wel beweerd dat het dieet in de westerse samenleving de laatste honderd jaar zodanig is veranderd dat de verhouding omega-3:omega-6 is verlaagd van 1:1 naar ongeveer 1:20. Deze verandering zou mede verantwoordelijk zijn voor de toename van hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten, diabetes, adipositas, het metabool syndroom en depressies (Simopoulos 1999; Smith 1991).

Een aantal bevolkingsonderzoeken laat een negatieve correlatie zien tussen visconsumptie en depressieve klachten (Suzuki e.a. 2004; Tanskanen e.a. 2001; Timonen e.a. 2004), maar een aantal ook niet (Hakkarainen e.a. 2004; Jacka e.a. 2004). In een groot bevolkingsonderzoek in Nieuw-Zeeland is een significante positieve associatie gevonden tussen visconsumptie en geestelijk welbevinden (Silvers & Scott 2002).

Vergelijkingen tussen landen met betrekking tot depressie, postpartumdepressie, seizoensgebonden depressie, bipolaire stoornis en visconsumptie tonen een negatieve correlatie (Cott & Hibbeln 2001; Hibbeln 1998; Hibbeln 2002; Noaghiul & Hibbeln 2003; Peet 2004).

Behalve uit epidemiologische gegevens zijn er aanwijzingen uit onderzoek naar concentraties van vetzuren in bloed en celmembranen die wijzen in de richting van een verband tussen vetzuren en stemmingsstoornissen. Behalve in twee oude onderzoeken (Ellis & Sanders 1977; Fehily e.a. 1981), een recent Japans onderzoek onder depressieve longkankerpatiënten (Kobayakawa e.a. 2005) en een recent onderzoek bij postpartumdepressie (Browne e.a. 2006), is gevonden dat de concentraties omega-3-vetzuren in het plasma en in de erythrocytcelmembranen verlaagd zijn bij mensen met een stemmingsstoornis in vergelijking met die bij gezonde controlepersonen. Dit geldt zowel

voor depressie, bipolaire stoornis als voor postpartumdepressie (Adams e.a. 1996; Chiu e.a. 2003b; Edwards e.a. 1998; Frasure-Smith e.a. 2004; Maes e.a. 1996; Maes e.a. 1999; Otto e.a. 2003; Peet e.a. 1998; Ranjekar e.a. 2003; Tiemeier e.a. 2003; De Vriese e.a. 2003).

Onderzoek naar de vetzuursamenstelling van vetweefsel – die een indicatie geeft van de langetermijninname van vetten – laat een verlaagde concentratie docosahexaenzuur zien bij mensen met lichte symptomen van depressie (Mamalakis e.a. 2002). In een soortgelijk onderzoek onder adolescenten werd een dergelijk verband niet gevonden (Mamalakis e.a. 2004).

In dit artikel wordt het beschikbare patiëntgebonden onderzoek met betrekking tot stemmingsstoornissen besproken. De mogelijke werkingsmechanismen van visolie komen eerst kort aan de orde.

#### MOGELIJKE WERKINGSMECHANISMEN

De bestanddelen waarop de werking van visolie berust en die geconcentreerd aanwezig zijn in de capsules zijn omega-3-vetzuren, met name eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA). Omega-3-vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren waarbij de eerste dubbele binding zich bevindt tussen het derde en vierde koolstofatoom geteld vanaf het methyluiteinde. Bij de omega-6-vetzuren bevindt de eerste dubbele binding zich na het zesde koolstofatoom. Omega-3- en omega-6-vetzuren zijn essentiële vetzuren, wat betekent dat ze niet in het lichaam gevormd kunnen worden en dus in de voeding aanwezig moeten zijn (Ruxton e.a. 2005; Sontrop & Campbell 2006).

De mogelijke werkzaamheid bij psychiatrische problemen berust op twee functies van deze stoffen. Deze vetzuren spelen ten eerste een belangrijke rol bij het doorgeven van signalen via de synaptische celmembraan in de hersenen. Vooral DHA is een belangrijk bestanddeel van de fosfolipiden in de neuronale celmembraan (Peet & Stokes 2005; Ruxton e.a. 2005). Membraanstructuur en -

functie zijn afhankelijk van de interacties tussen vetzuren en eiwitten. Het gaat dan over transport door de membraan, ionkanalen en receptorfunctie, inclusief *secondmessengersystemen* (Horrobin 2002; Lake 2002; Peet & Stokes 2005; Sontrop & Campbell 2006).

Daarnaast wordt het omega-3-vetzuur EPA omgezet in eicosanoiden (prostaglandinen, prostacyclinen, tromboxanen en leukotriënen) en beïnvloeden omega-3-vetzuren de vorming van cytokinen (zoals interleukinen, tumornecrosefactor). Hierbij hebben ze een tegengestelde werking aan de omega-6-vetzuren, zoals arachidonzuur (AA). Cytokinen die worden geactiveerd door AA veroorzaken een op depressie lijkend beeld als ze worden toegediend aan niet-psychiatrische patiënten (Dantzer 2001; Leonard 2001; Schins e.a. 2001; Smith 1991). Ze zijn pro-inflammatoir, pro-trombotisch, activeren de HPA-as (de hypothalamus-hypofyse-bijnieras) en verminderen de beschikbaarheid van serotonine, noradrenaline en *brain derived neurotrophic factor*. Cytokinen die worden geactiveerd door EPA hebben een tegengestelde werking en werken ook antiaritmisch (Horrobin 2002; Lake 2002; Logan 2004; Murck e.a. 2004; Ruxton e.a. 2005; Schins e.a. 2001; Simopoulos 1999; Smith 1991). Omega-3- en omega-6-vetzuren beïnvloeden daarnaast elkaars omzettingen via competitie op enzymniveau (Ruxton e.a. 2005; Simopoulos 1999).

Bij depressies is een geactiveerd immuunsysteem gevonden en van een aantal antidepressiva is bekend dat ze het immuunsysteem moduleren (Castanon e.a. 2002; Kronfol & Remick 2000; Leonard 2001; Schins e.a. 2001). Bovendien zijn depressies geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (Frasere-Smith & Lespérance 2005; Frasure-Smith e.a. 2004; Peet & Edwards 1997; Rugulies 2002; Severus e.a. 2001).

In theorie zou het feit dat een foetus voor de ontwikkeling van brein en retina veel DHA opneemt uit de voorraad van de moeder, een factor kunnen zijn bij het ontstaan van een postpartum-depressie. Dit zou betekenen dat inname van voldoende DHA door de moeder preventief of curatief

zou kunnen werken (GAP committee on Psychopharmacology 2003; Hibbeln 2002; Llorente e.a. 2003; Marangell e.a. 2004).

Gezien de tegengestelde werking lijkt een juiste ratio van omega-3- en omega-6-vetzuren van belang voor het functioneren van membranen en immuunsysteem (Lake 2002; Simopoulos 1999; Simopoulos & Robinson 1999).

## METHODE

Met de zoektermen 'depression', 'affective disorder', 'bipolar disorder', 'seasonal affective disorder', 'postpartum depression', 'puerperal depression', 'fatty acids', 'eicosapentaenoic acid', 'arachidonic acid', 'docosahexaenoic acid' en 'fish oil' werd gezocht in PubMed binnen de periode 1966 tot maart 2006. Alleen gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werd geselecteerd. Daarnaast werden de literatuurverwijzingen van de gevonden publicaties doorgenomen op relevante referenties.

In totaal zijn 93 artikelen gevonden die gaan over visolie/-vetzuren en stemmingsstoornissen. De meeste hiervan (46) betreffen overzichtsartikelen en hypothesevormende stukken, een groot deel bestaat uit epidemiologisch en vetzuurconcentratieonderzoek (31). Er werden 10 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken naar de behandeling van een stemmingsstoornis met omega-3-vetzuren gevonden, 1 gecontroleerd onderzoek naar de preventieve werking van omega-3-vetzuren, 2 open onderzoeken, 1 niet-placebogecontroleerd onderzoek en 2 gevalbeschrijvingen (Chiu 2003a; Puri e.a. 2001).

## RESULTATEN

De dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken zijn weergegeven in tabel 1.

**Depressieve stoornis** Voor de depressieve stoornis geldt dat 230 mensen zijn onderzocht. Hiervan kregen 135 patiënten een omega-3-vetzuur toegediend. Bij een derde hadden omega-3-

TABEL 1 Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar de behandeling van stemmingsstoornissen met omega-3-vezuren						
Diagnose	Auteurs	Aantal	Dosis	Duur	Instrument en criterium	Effect
Depressie	Nemets e.a. 2002	20 (10 placebo)	2 g EPA additie	4 weken	-50% HDRS	2 g EPA > placebo
	Peet & Horrobin 2002	70 (17 placebo)	1 g EPA	12 weken	HDRS	1 g EPA
			2 g EPA		MADRS	> placebo
			4 g EPA additie		BDI	= 2 g EPA = 4 g EPA
	Su e.a. 2003	28 (14 placebo)	4,4 g EPA en 2,2 g DHA additie	8 weken	HDRS	EPA+DHA > placebo
	Marangell e.a. 2003	35 (17 placebo)	2 g DHA	6 weken	-50% MADRS	2 g DHA = placebo
Silvers e.a. 2005	77 (37 placebo)	0,6 g EPA en 2,4 g DHA additie	12 weken	HDRS BDI	EPA+DHA = placebo	
Bipolaire stoornis	Stoll e.a. 1999	30 (16 placebo)	6,2 g EPA en 3,4 g DHA additie	4 maanden	remissieduur	EPA+DHA
					HDRS	> placebo
					YMRS	
					CGI	
Manische fase	Chiu e.a. 2005	14 (? placebo)	2,2 g EPA en 1,2 g DHA additie	4 weken	YMRS	EPA+DHA
					HDRS	= placebo
					PANSS	
					CGI-BP	
Depressieve fase	Keck e.a. 2003a	59 (? placebo)	6 g EPA additie	4 maanden	YMRS	EPA =
					IDS	placebo
	Keck e.a. 2003b	62 (? placebo)	6 g EPA additie	4 maanden	YMRS	EPA =
					IDS	placebo
Geen (onderzoek naar preventie van postpartum- depressie)	Llorente e.a. 2003	89 (45 placebo)	200 mg DHA	4 maanden	HDRS	1 g EPA =
					MADRS	2 g EPA
					CGI	> placebo
					YMRS	
					BDI	200 mg DHA =
					EPDS	placebo
					SCID-CV	

EPA = eicosapentaenzuur; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; -50% = reductie van 50% op meetinstrument; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory; DHA = docosahexaenzuur; CGI = Clinical Global Impression Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; CGI(-BP) = Clinical Global Impression Scale(-Bipolar Disorder); GAS = Global Assessment Scale; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; IDS = Inventory of Depressive Symptoms; GAF = Global Assessment of Functioning; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; SCID-CV = Structured Interview for DSM IV-Clinician Version.

vetzuren een gunstiger effect dan placebo-olie. Van EPA-additie, al of niet in combinatie met DHA, is in enkele kleine onderzoeken effectiviteit gevonden. In het grootste onderzoek, opgezet met 3 behandelarmen, wordt in de groep behandeld met 1 g per dag een significant verschil gevonden (Peet & Horrobin 2002). De andere onderzoeken vinden effectiviteit bij hogere dagdoses (Nemets e.a. 2002; Su e.a. 2003). Verbetering trad in na 2 tot 4 weken. Het enige onderzoek bij patiënten met een depressie waarin alleen DHA als monotherapie werd gebruikt, in een dosering van 2 g per dag, laat geen effectiviteit zien (Marangell e.a. 2003). In het onderzoek van Silvers e.a. (2005) heeft 8 g olie met daarin 0,6 g EPA en 2,4 g DHA hetzelfde (gunstige) effect als placebo.

**Bipolaire stoornis** Tweehonderdveertig mensen met een bipolaire stoornis werden onderzocht in gecontroleerde onderzoeken. In elk geval waren omega-3-vetzuren bij ruim de helft niet werkzaam.

Ook bij de bipolaire stoornis is de mogelijk werkzame dosis EPA en/of DHA onduidelijk. Het ene onderzoek suggereert dat een hoge dosis van beide effectief is (Stoll e.a. 1999), terwijl ander onderzoek effectiviteit laat zien van een lage dosis EPA alleen (Frangou e.a. 2006). Ten aanzien van de onderzoeken van het Stanley Foundation Bipolar Network, waar geen significant effect werd gevonden, wordt geopperd dat de door Keck e.a. (2003a en b) gegeven dosis van 6 g EPA (zonder DHA) mogelijk te hoog is (Post e.a. 2003). Er is een open onderzoek waarin 12 patiënten met een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis behandeld werden. Bij 7 patiënten werd binnen 1 maand na additie van 1,5 g tot 2 g EPA een duidelijke verbetering gezien (Osher e.a. 2005).

In alle onderzoeken werd visolie toegevoegd aan gebruikte medicatie. In het onderzoek van Frangou e.a. (2006) kregen 11 personen monotherapie met 1 g EPA ( $n = 5$ ), 2 g EPA ( $n = 1$ ) of placebo ( $n = 5$ ). In het onderzoek van Stoll e.a. (1999) zijn er 8 personen die monotherapie kregen met visolie ( $n = 4$ ) of placebo ( $n = 4$ ). In de visolimonotherapie-

groep vond geen terugval plaats, in de placebo-groep vielen 3 van de 4 personen terug.

Het lijkt erop dat visolie vooral een antidepressief effect heeft, aangezien in het onderzoek van Stoll e.a. (1999) bijna alle patiënten die in de placebogroep uitvielen, een toename hadden van symptomen van depressie. De drie uitvallers in de visoliegroep vielen uit met (hypo)manische of gemengde symptomen. In een onderzoek van Chiu e.a. (2005) werd geen verschil gevonden in antimanchisch effect tussen placebo en omega-3-vetzuren.

**Postpartumdepressie** Met betrekking tot postpartumdepressie zijn geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken naar behandeling gevonden. Het onderzoek van Llorente e.a. (2003) met 200 mg DHA bij vrouwen die borstvoeding gaven, is meer gericht op preventie dan op behandeling. De resultaten zijn daarom moeilijk te vergelijken met andere onderzoeken. Maar weinig vrouwen voldeden aan de diagnose depressieve stoornis bij de eerste meting. De dosis was vergeleken met andere onderzoeken laag en in andere onderzoeken werd DHA meestal in combinatie met EPA onderzocht. Er is een open onderzoek waarbij 7 zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van postpartumdepressie, 2,96 g visolie (EPA:DHA = 1,4:1) kregen vanaf week 34-36 van de zwangerschap met de bedoeling een recidief te voorkomen. Vier van hen werden desondanks depressief, waarna werd besloten het geplande grotere onderzoek af te gelasten. De auteurs opperen dat visolie in een hogere dosis, een andere verhouding of over een langere periode gegeven, mogelijk wel werkzaam is (Marangell e.a. 2004). In een onderzoek van Freeman e.a. (2006) werden vrouwen met een postpartumdepressie behandeld met verschillende doseringen omega-3-vetzuren (0,5 g; 1,4 g; 2,8 g; EPA:DHA = 1,5:1) als monotherapie. Er trad in alle groepen een verbetering op van ongeveer 50%. Er was geen placebogroep.

## DISCUSSIE

Een of andere relatie tussen omega-3-vetzuren of een bepaalde verhouding van omega-3-/omega-6-vetzuren en stemmingsstoornissen lijkt aannemelijk als de functies van deze vetzuren en het epidemiologisch en vetzuurconcentratieonderzoek in ogenschouw worden genomen. Voor het beoordelen van therapeutische effectiviteit komt echter alleen het patiëntgebonden onderzoek in aanmerking en dat is slechts in beperkte mate aanwezig. Daarbij verschilt het aanwezige onderzoek in de gebruikte doseringen van EPA en/of DHA. Als er werkzaamheid werd aangetoond was er in de meeste gevallen sprake van *additie* van EPA in een relatief lage dosering (1-2 g) of een combinatie van een relatief hoge dosering EPA (6 g) met DHA in een verhouding van ongeveer 2:1. Behandeling met alleen DHA of alleen een hoge dosis EPA had nooit effect. Het is onduidelijk of omega-3-vetzuren een eigen effect hebben of dat ze *augmenterend* werken.

**Bijwerkingen** In het gecontroleerde onderzoek werd visolie over het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen in de omega-3-vetzuurgroepen waren licht en kwamen overeen met die in de placebogroepen. Het betrof voornamelijk tractusdigestivusbezwaren, zoals frequentere, dunner ontlasting (Frangou e.a. 2006; Keck e.a. 2003 a en b; Marangell e.a. 2003; Osher e.a. 2005; Peet & Horrobin 2002; Peet & Stokes 2005; Stoll e.a. 1999; Su e.a. 2003).

Met enige regelmaat wordt een hinderlijke nasmaak van vis gemeld, bijvoorbeeld na opboeren. Dit werpt de vraag op hoe goed dubbelblind het onderzoek is geweest (Peet & Stokes 2005; Sontrop & Campbell 2006; Stoll e.a. 2001).

In een van de gecontroleerde onderzoeken (Stoll e.a. 1999) en in drie gevalbeschrijvingen (Rudin 1981; Kinrys 2000) wordt melding gemaakt van hypomanie mogelijk als gevolg van het gebruik van omega-3-vetzuren.

Er zijn nog drie andere problemen waarmee bij het gebruik van omega-3-vetzuren rekening

moet worden gehouden. In de eerste plaats hebben deze stoffen mogelijk invloed op het glucosemetabolisme. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn wellicht extra controles bij de start met omega-3-vetzuren aangewezen (Lake 2002; Peet & Stokes 2005). In de tweede plaats geven hoge doseringen omega-3-vetzuren mogelijk enzyminductie en kunnen zo spiegels van andere medicijnen worden beïnvloed (Lake 2002). Als laatste is er het risico op een verlengde bloedingstijd bij het gebruik van omega-3-vetzuren. Dit kan problemen geven bij patiënten met een stollingsstoornis of bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia. Extra controles worden aanbevolen (Peet & Stokes 2005; Puri & Boyd 2004; Simopoulos & Robinson 1999). Bij psychiatrische patiënten zijn mogelijk problemen te verwachten bij het gecombineerde gebruik van omega-3-vetzuren en selectieve serotonineheropnameremmers. Immers, deze laatste middelen leiden tot een verhoogde kans op met name gastro-intestinale bloedingen. Vooral als ook aspirine of een *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) gebruikt wordt (Weinrieb e.a. 2005). Wat het effect van de combinatie met omega-3-vetzuren is, valt niet te zeggen, maar alertheid lijkt geboden, zeker gezien de toename van zelfmedicatie met omega-3-vetzuren. In de vermelde onderzoeken zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verlengde bloedingstijd.

**Aanbeveling** Hoewel gebaseerd op weinig gegevens is toch gepoogd een klinische aanbeveling te doen, omdat het gebruik van omega-3-vetzuren veel voorkomt en patiënten met vragen hierover kunnen komen. Ten eerste is van belang dat behandeling met alleen visolie (dus zonder antidepressivum of stemmingsstabilisator) mogelijk onvoldoende werkzaam is. Ten tweede lijkt een dosis van 1-2 g EPA het meest effectief. Verder wordt aanbevolen alert te zijn op bovengenoemde mogelijke bijwerkingen en interacties en die ook met de patiënt te bespreken. En tot slot is het gezien de kans op vervuiling van visolie verstandig te kiezen voor een merk dat gezuiverde olie levert (Stoll e.a. 2001).

## CONCLUSIE

Bij de huidige stand van het onderzoek naar de effectiviteit van omega-3-vetzuren bij de behandeling van stemmingsstoornissen is er onvoldoende reden deze middelen hierbij een prominente plaats te geven. De effectiviteit is niet duidelijk aangetoond en het is onduidelijk welke dosis zou moeten worden gegeven. Verder onderzoek bij grotere groepen patiënten is nodig om uitsluitsel te geven over effectiviteit en bijwerkingen.

## LITERATUUR

- Adams, P.B., Lawson S., Sanigorski A., e.a. (1996). Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*, 31(Suppl.), S157-S161.
- Browne, J.C., Scott, K.M., & Silvers, K.M. (2006). Fish consumption in pregnancy and omega-3 status after birth are not associated with postnatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 90, 131-139.
- Bucher, H.C., Hengstler, P., Schindler, C., e.a. (2002). N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 112, 298-304.
- Castanon, N., Leonard, B.E., Neveu, P.J., e.a. (2002). Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 569-574.
- Chiu, C.C., Huang, S.Y., Chen, C.C., e.a. (2005). Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1613-1614.
- Chiu, C.C., Huang, S.Y., Shen, W.W., e.a. (2003a). Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 385.
- Chiu, C.C., Huang, S.Y., Su, K.P., e.a. (2003b). Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 99-103.
- Cott, J., & Hibbeln, J.R. (2001). Lack of seasonal mood change in Icelanders. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 328.
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain, Behavior, and Immunity*, 15, 7-24.
- Edwards, R., Peet, M., Shay, J., e.a. (1998). Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 48, 149-155.
- Ellis, F.R., & Sanders, T.A. (1977). Long chain polyunsaturated fatty acids in endogenous depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 40, 168-169.
- Fehily, A.M.A., Bowey, O.A.M., Ellis, F.R., e.a. (1981). Plasma and erythrocyte membrane long chain polyunsaturated fatty acids in endogenous depression. *Neurochemistry International*, 3, 37-42.
- Frangou, S., Lewis, M., & McCrone, P. (2006). Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 46-50.
- Frasure-Smith, N., & Lespérance, F. (2005). Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosomatic Medicine*, 67(Suppl. 1), S19-S25.
- Frasure-Smith, N., Lespérance, F., & Julien, P. (2004). Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biological Psychiatry*, 55, 891-896.
- Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., e.a. (2006). Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 31-35.
- GAP (Group for the Advancement of Psychiatry) committee on Psychopharmacology. (2003, September). Omega-3 fatty acids and psychiatric disorders. [www.groupadpsych.org/files/2003/omega3.pdf/download](http://www.groupadpsych.org/files/2003/omega3.pdf/download).
- Gesch, C.B., Hammond, S.M., Hampson, S.E., e.a. (2002). Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 22-28.
- Hakkarainen, R., Partonen, T., Haukka, J., e.a. (2004). Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *The American Journal of Psychiatry*, 161, 567-569.
- Harris, W.S., Ginsberg, H.N., Arunakul, N., e.a. (1997). Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *Journal of Cardiovascular Risk*, 4, 385-391.
- Hibbeln, J.R. (1998). Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351, 1213.
- Hibbeln, J.R. (2002). Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *Journal of Affective Disorders*, 69, 15-29.
- Horrobin, D.F. (2002). A new category of psychotropic drugs: neuroactive lipids as exemplified by ethyl eicosapentaenoate (E-E). *Progress in Drug Research*, 59, 171-199.
- Jacka, F.N., Pasco, J.A., Henry, M.J., e.a. (2004). Dietary omega-3 fatty

- acids and depression in a community sample. *Nutritional Neuroscience*, 7, 101-106.
- Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Freeman, M.P., e.a. (2003a). Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid in bipolar depression (Abstract). *Bipolar Disorders*, 5(Suppl. 1), S58.
- Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Freeman, M.P., e.a. (2003b). Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid in rapid cycling bipolar disorder (Abstract). *Bipolar Disorders*, 5(Suppl. 1), S58.
- Kinrys, G. (2000). Hypomania associated with omega 3 fatty acids. *Archives of General Psychiatry*, 57, 715-716.
- Kobayakawa, M., Yamawaki, S., Hamazaki, K., e.a. (2005). Levels of omega-3 fatty acid in serum phospholipids and depression in patients with lung cancer. *British Journal of Cancer*, 93, 1329-1333.
- Kronfol, Z., & Remick, D.G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 683-694.
- Lake, J. (2002, October). Omega-3 fatty acids: theory, clinical trials and safety issues. *Psychiatric Times*, XIX (issue 10). [www.psychiatric-times.com/article/print.jhtml?articleID=175802252](http://www.psychiatric-times.com/article/print.jhtml?articleID=175802252)
- Leonard, B.E. (2001). The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progressions in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25, 767-780.
- Llorente, A.M., Jensen, C.L., Voigt, R.G., e.a. (2003). Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188, 1348-1353.
- Logan, A.C. (2004). Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lipids in Health and Disease*, 3, 25.
- Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., e.a. (1999). Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Research*, 85, 275-291.
- Maes, M., Smith, R., Christophe, A., e.a. (1996). Fatty acid composition in major depression: decreased omega3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4omega6/C20:5omega3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *Journal of Affective Disorders*, 38, 35-46.
- Mamalakis, G., Kiriakakis, M., Tsibinos, G., e.a. (2004). Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in an adolescent group. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 71, 289-294.
- Mamalakis, G., Tornaritis, M., & Kafatos, A. (2002). Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 67, 311-318.
- Marangell, L.B., Martinez, J.M., Zboyan, H.A., Chong, H., e.a. (2004). Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depression and Anxiety*, 19, 20-23.
- Marangell, L.B., Martinez, J.M., Zboyan, H.A., Kertz, B., e.a. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 996-998.
- Murck, H., Song, C., Horrobin, D.F., e.a. (2004). Ethyl-eicosapentaenoate and dexamethasone resistance in therapy-refractory depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7, 341-349.
- Nemets, B., Stahl, Z., & Belmaker, R.H. (2002). Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 477-479.
- Noaghiul, S., & Hibbeln, J.R. (2003). Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 2222-2227.
- Osher, Y., Bersudsky, Y., & Belmaker, R.H. (2005). Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 726-729.
- Otto, S.J., de Groot, R.H., & Hornstra, G. (2003). Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 69, 237-243.
- Peet, M. (2004). International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 404-408.
- Peet, M., & Edwards, R.W. (1997). Lipids, depression and physical diseases. *Current Opinion in Psychiatry*, 10, 477-480.
- Peet, M., & Horrobin, D.F. (2002). A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Archives of General Psychiatry*, 59, 913-919.
- Peet, M., Murphy, B., Shay, J., e.a. (1998). Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biological Psychiatry*, 43, 315-319.
- Peet, M., & Stokes, C. (2005). Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*, 65, 1051-1059.
- Post, R.M., Leverich, G.S., Altshuler, L.L., e.a. (2003). An overview of re-



- cent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disorders*, 5, 310-319.
- Puri, B.K., & Boyd, H. (2004). *The natural way to beat depression. The groundbreaking discovery of EPA to change your life*. London: Hodder & Stoughton.
- Puri, B.K., Counsell, S.J., Hamilton, G., e.a. (2001). Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *International Journal of Clinical Practice*, 55, 560-563.
- Ranjekar, P.K., Hinge, A., Hegde, M.V., e.a. (2003). Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, 121, 109-122.
- Rudin, D.O. (1981). The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biological Psychiatry*, 16, 837-850.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23, 51-61.
- Ruxton, C.H.S., Calder, P.C., Reed, S.C., e.a. (2005). The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutrition Research Reviews*, 18, 113-129.
- Schins, A., Honig, A., & Maes, M. (2001). Poly-unsaturated fatty acids: the missing link between cardiac events and depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 13, 38-45.
- Servan-Schreiber, D. (2003). *Uw brein als medicijn*. Utrecht/Antwerpen: Kosmos-Z&K Uitgevers.
- Severus, W.E., Littman, A.B., & Stoll, A.L. (2001). Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 9, 280-293.
- Silvers, K.M., & Scott, K.M. (2002). Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutrition*, 5, 427-431.
- Silvers, K.M., Woolley, C.C., Hamilton, F.C., e.a. (2005). Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 72, 211-218.
- Simopoulos, A.P. (1999). Essential fatty acids in health and chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(Suppl. 3), 560S-569S.
- Simopoulos, A.P., & Robinson, J. (1999). *The omega diet: the life saving nutritional program based on the diet of the island of Crete*. New York: Harper Collins.
- Smith, R.S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35, 298-306.
- Sontrop, J., & Campbell, M.K. (2006). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Preventive Medicine*, 42, 4-13.
- Stoll, A.L. (2002). *The omega-3 connection. The groundbreaking antidepressant diet and brain program*. New York: Simon and Schuster.
- Stoll, A.L., Damico, K.E., Daly, B.P., e.a. (2001). Methodological considerations in clinical studies of omega 3 fatty acids in major depression and bipolar disorder. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 88, 58-67.
- Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., e.a. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56, 407-412.
- Su, K.P., Huang, S.Y., Chiu, C.C., e.a. (2003). Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 267-271.
- Suzuki, S., Akechi, T., Kobayashi, M., e.a. (2004). Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *British Journal of Cancer*, 90, 787-793.
- Tanskanen, A., Hibbeln, J.R., Tuomilehto, J., e.a. (2001). Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services*, 52, 529-531.
- Tiemeier, H., van Tuijl, H.R., Hofman, A., e.a. (2003). Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 40-46.
- Timonen, M., Horrobin, D., Jokelainen, J., e.a. (2004). Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 82, 447-452.
- Vriese, S.R. de, Christophe, A.B., & Maes, M. (2003). Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-3 PUFAs are related to major depression. *Life Sciences*, 73, 3181-3187.
- Weinrieb, R.M., Auriacombe, M., Lynch, K.G., e.a. (2005). Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4, 337-344.
- Zanarini, M.C., & Frankenburg, F.R. (2003). Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 167-169.

AUTEURS

A.C.P. VAN STRATER is psychiater en werkzaam bij de GGZ Duin- en Bollenstreek, locatie Voorhout (onderdeel van Rivierduinen).

P.F. BOUVY is psychiater en A-opleider en werkzaam bij de GGZ Haagstreek, locatie Leidschendam, (onderdeel van Rivierduinen) en het Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentieadres: A.C.P. van Strater, Postbus 3, 2215 ZG Voorhout.

E-mail: a.vanstrater@ggzduinenbollenstreek.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2006.

SUMMARY

**Omega-3 fatty acids in the treatment of affective disorders: an overview of the literature**  
— A.C.P. van Strater, P.F. Bouvy –

**BACKGROUND** More and more interest is being shown in fish oil because it contains omega-3 fatty acids which may have beneficial effects in a wide range of somatic and psychiatric disorders.

**AIM** To search the literature for evidence of the effectiveness of omega-3 fatty acids in affective disorders.

**METHOD** We studied the literature with the help of Pubmed (1966-March 2006) using the keywords 'depression', 'affective disorder', 'bipolar disorder', 'seasonal affective disorder', 'postpartum depression', 'puerperal depression', 'fatty acids', 'eicosapentaenoic acid', 'arachidonic acid', 'docosahexaenoic acid' and 'fish oil'. We obtained additional information from the bibliographic references attached to the articles concerned.

**RESULTS** Epidemiological studies and studies on fatty acid concentrations suggest a link between omega-3 fatty acids and affective disorders, although some of the results are contradictory. Some clinical investigations found that treatment with omega-3 fatty acids did have a positive effect, but the number of test subjects was very limited and some investigations even produced negative results.

**CONCLUSION** There is insufficient clinical evidence to prove conclusively that treatment with omega-3 fatty acids has a beneficial effect on affective disorders.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)2, 85-94]

**KEY WORDS** mood disorders, bipolar disorder, depressive disorder, fish oils, fatty acids, omega-3