

# De plaats van omega-3-vetzuren bij de behandeling van de bipolaire stoornis

## Stand van zaken

C. SEMPELS, P. SIENAERT

**ACHTERGROND** Er is een ruime belangstelling voor het gebruik van omega-3-vetzuren bij de behandeling van diverse psychiatrische stoornissen. Epidemiologisch onderzoek toont een omgekeerd evenredig verband tussen een hogere consumptie van omega-3-vetzuren en de prevalentie van affectieve stoornissen.

**DOEL** Een overzicht geven van de huidige onderzoeksgegevens met betrekking tot het gebruik van omega-3-vetzuren en bipolaire stoornissen.

**METHODE** De database van Medline werd doorzocht met behulp van de MeSH-termen 'mood disorders', 'affective disorders', 'bipolar disorders', 'fish oil', 'unsaturated dietary fats', 'omega-3 fatty acids', 'eicosapentaenoic acid', 'docosahexaenoic acid' en 'alpha-linolenic acid'.

**RESULTATEN** Er zijn tot op heden vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en één open onderzoek gepubliceerd. Omega-3-vetzuren, toegevoegd aan een bestaande onderhoudsbehandeling met psychofarmaca voor de bipolaire stoornis, hebben hoogstens een gering gunstig effect op depressieve symptomen. Er werd geen duidelijk effect aangetoond op manische symptomen.

**CONCLUSIE** Actuele gegevens over de effectiviteit van docosahexaenzuur en eicosapentaenzuur in de behandeling van de bipolaire stoornis laten niet toe om eenduidige, klinisch praktische conclusies te trekken. Er is verder onderzoek nodig naar de effecten van omega-3-vetzuren tijdens de verschillende fasen van een bipolaire stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 639-647]

**TREFWOORDEN** behandeling, bipolaire stoornis, docosahexaenzuur, eicosapentaenzuur, omega-3-vetzuren

De bipolaire stoornis is een vaak voorkomende chronische psychiatrische aandoening. De levensprevalentie van de bipolaire-I-stoornis wordt geschat op 1 tot 1,5%, terwijl voor het bipolaire spectrum de levensprevalentie wordt geschat op 3 tot 8,3% (Goodwin & Jamison 2007). Patiënten met een bipolaire stoornis hebben, ondanks medicamenteuze behandeling, de helft van de tijd affectieve symptomen (Judd e.a. 2002, 2003). En ook bij afwe-

zigheid van symptomen blijft het psychosociaal functioneren en de levenskwaliteit lager in vergelijking met gezonde controlepersonen (Judd e.a. 2005; Michalak e.a. 2005). Door het falen van de gekijkte biologische behandelingsstrategieën is er een toenemende aandacht voor psychotherapeutische (Sienaert & De Fruyt (in druk); Sienaert e.a. 2006) en andere strategieën, zoals het gebruik van omega-3-vetzuren, die de doeltreffendheid van de biologi-

sche behandeling kunnen verhogen.

Omega-3-vetzuren zijn lange-keten polyonverzadigde vetzuren die vooral in planten, zoals walnoten, en in vette vissoorten zijn te vinden. Vis bevat vooral de essentiële polyonverzadigde vetzuren eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA), die biologisch actief zijn. Planten bevatten vooral alfa-linoleenzuur (ALA), dat moet worden omgezet in EPA en DHA om biologisch werkzaam te zijn, wat bij de mens weinig efficiënt gebeurt (Pouwer e.a. 2005).

Deze vetzuren kunnen vandaag de dag rekenen op heel wat media- en publieksaandacht en staan ook binnen diverse takken van de geneeskunde in de belangstelling. Onder meer in het domein van de cardiologie adviseert de *American Heart Association* op basis van vergelijkende onderzoeken tussen dieetvetzuren/visconsumptie en prevalentiecijfers van cardiovasculaire aandoeningen, een hogere consumptie van vette vis ter reductie van het cardiovasculaire risico. Zo wordt het belang van deze vetzuren in het dieet benadrukt (Severus e.a. 2001). Ook in psychiatrisch wetenschappelijk onderzoek is de rol van deze vetzuren bestudeerd. Er werden verbanden aangetoond tussen inname van polyonverzadigde vetzuren en psychiatrische aandoeningen. In een crossnationaal onderzoek van Noaghiul & Hibbeln (2003) werd aangetoond dat een hogere consumptie van vis en zeevruchten in relatie staat tot een lagere prevalentie van bipolaire (-II-)stoornissen, terwijl een dergelijk verband niet werd teruggevonden voor schizofrenie. In een ander onderzoek kon geen verband worden aangetoond tussen het voorkomen van depressieve stemming, een depressieve episode of suïcide en de inname van omega-3-vetzuren in het dieet (Hakkarainen e.a. 2004). In drie onderzoeken bij patiënten met een depressieve stoornis werd wel een antidepressief effect van omega-3-vetzuren aangetoond (Nemets e.a. 2002; Peet & Horrobin 2002; Su e.a. 2003). In een vierde onderzoek werd geen effect gemeten (Marangell e.a. 2003). Gegevens over het gebruik van omega-3-vetzuren bij de behandeling van de bipolaire stoornis zijn schaars.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuurgegevens inzake de plaats van omega-3-vetzuren in de behandeling van bipolaire stoornissen.

## METHODE

De database van Medline werd doorzocht met behulp van de MeSH-termen 'mood disorders', 'affective disorders', 'bipolar disorders', 'fish oil', 'unsaturated dietary fats', 'omega-3 fatty acids', 'eicosapentaenoic acid', 'docosahexaenoic acid' en 'alpha-linolenic acid'. Gezocht werd naar Engelstalige artikelen die vóór 31 juli 2006 waren gepubliceerd. Verder werd de zoekopdracht beperkt tot 'meta-analysis', 'randomized controlled trial', 'controlled clinical trial', 'clinical trial', 'case report' en 'review'. Van de gevonden artikelen werden de referenties bekeken voor het opsporen van andere relevante publicaties. Met deze zoekbewerking werden in totaal 71 publicaties gevonden. Publicaties werden geselecteerd wanneer patiënten met een bipolaire-I- of een bipolaire-II-stoornis in het onderzoek werden geïnccludeerd. Er werden uiteindelijk 4 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en 1 open onderzoek geselecteerd.

## RESULTATEN

*Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek* Er zijn tot op heden vier gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd (tabel 1).

Bij 14 patiënten met een bipolaire-I- of een bipolaire-II-stoornis die in het jaar voor het onderzoek minstens 1 manische of hypomane episode hadden, werd het effect onderzocht van EPA (gemiddeld 6,2 g/dag) en DHA (gemiddeld 3,4 g/dag), die werden toegevoegd aan de medicamenteuze onderhoudsbehandeling (Stoll e.a. 1999). Een controlegroep (n=16) werd behandeld met olijfolie (placebo). Bij 4 patiënten werd EPA/DHA in monotherapie gebruikt en vergeleken met placebo. Tijdens het 16 weken durende onderzoek bleven patiënten van de EPA/DHA-groep een significant

TABEL 1 Onderzoeken naar de plaats in omega-3-vetzuren bij de behandeling van de bipolaire stoornis

Onderzoek	Design + duur (weken)	Diagnose	Aantal patiënten (aantal voortijdig uitgevallen)	Interventie	Meet-instrumenten	Resultaat
Stoll e.a. 1999	RCT 16	bipolair-I/II (SCID)	44 (14)	EPA 6,2 g/d en DHA 3,4 g/d (n=14); olijfolie (n=16)	HRSD YMRS CGI GAF	omega-3-groep langere remissie; significant lagere HRSD en CGI; hogere YMRS
Chiu e.a. 2005	RCT 4	acute manie (YMRS $\geq$ 20)	15 (1)	EPA 4,4 g/d en DHA 2,4 g/d (n=?); olijfolie (n=?)	YMRS HRSD PANSS CGI-BP	YMRS daling in beide groepen; geen significante verschillen
Frangou e.a. 2006	RCT 12	bipolair-I/II (SCID; HRSD $\geq$ 10)	75 (13)	EPA 1 g/d (n=24); EPA 2 g/d (n=25); paraffineolie (n=26)	HRSD YMRS CGI	HRSD en CGI significant beter in beide EPA-groepen
Keck e.a. 2006	RCT 16	bipolair-I/II/ NOA (SCID)	116 (65)	EPA 6 g/d (n=59); - bipolaire depressie: n=28 - rapid cycling: n=31 paraffineolie (n=57) - bipolaire depressie: n=29 - rapid cycling: n=28	YMRS CGI-BP IDS-C	geen significante verschillen
Osher e.a. 2005	Open 4	bipolair-I (DSM-IV)	12 (?)	EPA 2 g/d (n=12)	HRSD	daling HRSD met 50% bij 7/10

CGI: Clinical Global Impression Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression Scale - Bipolar Version; DHA: docosahexaenzuur; EPA: eicosapentaenzuur; GAF: Global Assessment of Functioning; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression; IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; RCT: randomized controlled trial; SCID: Structured Clinical Interview (for DSM-IV); YMRS: Young Mania Rating Scale; d = dag.

langere periode zonder een wijziging van de behandeling dan de patiënten van de placebogroep ( $p=0,002$ ). In de monotherapiegroep werden vergelijkbare resultaten gezien. Scores op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) en de Clinical Global Impression Scale (CGI) waren na 4 maanden significant meer verbeterd in de interventiegroep dan in de controlegroep. Scores op de Young Mania Rating Scale (YMRS) waren hoger in de interventiegroep, zowel bij aanvang van het onderzoek als na 4 maanden. Bij 3 patiënten moest, omwille van bijwerkingen, de totale dagelijkse hoeveelheid capsules verminderd worden.

In een ander onderzoek werd bij 15 opgenomen patiënten EPA (4,4 g/d) en DHA (2,4 g/d) toegevoegd aan een behandeling met valproïnezuur (20 mg/kg/dag) tijdens een acute manische fase (YMRS-score  $\geq$  20) (Chiu e.a. 2005). Een controle-

groep kreeg olijfolie als placebo. Naast valproïnezuur was alleen lorazepam, maximaal 4 mg/d, toegelaten. Er werd een significante daling van YMRS-scores gemeten in beide groepen: van 36 naar 15 in de EPA/DHA-groep en van 29 naar 7 in de placebogroep. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen. HRSD-score, CGI-BP-score (CGI-versie voor de bipolaire stoornis) en de totale score op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) verschilden niet significant in beide groepen. Eén patiënt in de EPA/DHA-groep en 2 in de placebogroep vermeldden gastro-intestinale klachten. Eén patiënt weigerde na een week verdere deelname.

In een recent dubbelblind gecontroleerd onderzoek werden 75 patiënten met een bipolaire-I-of-II-stoornis en een HRSD-score  $\geq$  10 gerandomiseerd toegewezen aan een behandeling met

ethyl-EPA 1 g/d, ethyl-EPA 2 g/d of paraffineolie, die werd toegevoegd aan de voortgezette onderhoudsbehandeling (Frangou e.a. 2006). Deze nevenmedicatie moest minimaal 8 weken voor de aanvang van het onderzoek ongewijzigd zijn gebleven, maar kon tijdens het onderzoek gewijzigd worden wanneer er een klinische achteruitgang was of wanneer zich bijwerkingen voordeden. In totaal stakten 9 patiënten hun deelname aan het onderzoek (6 uit de placebogroep en 3 uit de EPA-groep van 2 g/d), waarvan 7 vanwege een gebrek aan effect. In de follow-upperiode vielen nog eens 4 patiënten uit: 2 uit de placebogroep en 2 uit de EPA-groep van 2 g/d. De resultaten van deze patiënten werden in de analyses opgenomen. Na 12 weken waren HRSD-scores, YMRS-scores en CGI-scores respectievelijk 3,3 ( $p = 0,03$ ); 3,3 ( $p = 0,17$ ) en 0,79 ( $p = 0,04$ ) punten lager in beide EPA-groepen in vergelijking tot de placebogroep. Er werden geen verschillen aangetoond tussen beide EPA-groepen. Gastro-intestinale bijwerkingen werden door 23 patiënten gemeld (16 uit de EPA-groepen). Een wijziging van nevenmedicatie gebeurde bij 12 patiënten in de placebogroep en bij 7 patiënten in elke EPA-groep.

In een ander recent onderzoek werd het effect van EPA (6 g/d) vergeleken met placebo (paraffineolie) bij patiënten met een depressieve episode ( $n = 28$ ; placebo:  $n = 29$ ) en bij patiënten met een *rapid-cycling*verloop ( $n = 31$ ; placebo:  $n = 28$ ) in het kader van een bipolaire-I-stoornis, een bipolaire-II-stoornis of een bipolaire stoornis (Niet Anderszins Omschreven) (Keck e.a. 2006). Het betreft daarom een onderzoek met 2 interventie- en 2 placebogroepen. Alle patiënten moesten bij aanvang en tijdens het verloop van het onderzoek ten minste 1 stemmingsstabilisator met een therapeutische dosis/plasmaspiegel gebruiken. Er werden geen significante verschillen aangetoond tussen de EPA-groep en de placebogroep voor wat betreft de scores op de YMRS, CGI-BP en de *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician* (IDS-C). Meer dan de helft ( $n = 65$ ; 54%) van de patiënten staakte vroegtijdig het onderzoek vanwege een gebrek aan effect (77%), bijwerkingen (9%) en gebrekkige the-

rapietrouw (8%). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren pijn en gastro-intestinale last, maar deze kwamen niet significant vaker voor in de EPA-groep. Twee patiënten in dit onderzoek hadden een aan lithium gerelateerde psoriasis, die gunstig evolueerde na het toevoegen van EPA (Akkerhuis & Nolen 2003).

*Niet-gerandomiseerd onderzoek* In een 6 maanden durend open onderzoek werd EPA (2 g/d) bij 12 patiënten met een depressie in het kader van een bipolaire-I-stoornis aan een stabiel medicatieschema toegevoegd (Osher e.a. 2005). Als minimale inclusiecriteria werden functionele weerslag als gevolg van gedeprimeerde stemming en het subjectief aanvoelen ervan gehanteerd. Na 1 maand vertoonden 7 patiënten een respons, gedefinieerd als een vermindering van de HRSD-score met minstens 50%. Er werden geen bijwerkingen en ook geen (hypo)mane omslag gemeld.

## DISCUSSIE

Ondanks de ruime aandacht in de wetenschappelijke literatuur en in de media, blijft het beschikbare onderzoek over het effect van nutri- onele omega-3-vetzuren op het verloop van de bipolaire stoornis schaars. Tot op heden zijn vier gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd.

*Methodologische aspecten* Het is moeilijk om algemene conclusies te trekken, aangezien de onderzoeken op methodologisch vlak erg verschillen. In de eerste plaats is het aantal bestudeerde patiënten per onderzoek erg verschillend, waarbij het totale aantal personen dat een onderzoek voltooit uiteindelijk klein blijft. Zo worden in het onderzoek van Keck e.a. (2006) aanvankelijk 116 personen geïnccludeerd, maar stoppen er 65 vroegtijdig. Dit onderzoek moet bovendien beschouwd worden als 2 afzonderlijke onderzoeken, waardoor in geen enkel gepubliceerd onderzoek meer dan 30 patiënten per groep werden bestudeerd. Dit kan een van de redenen zijn waarom slechts een beperkt effect werd aangetoond.

Daarnaast worden uiteenlopende inclusiecriteria gehanteerd waardoor de onderzochte populaties in de verschillende onderzoeken heterogeen zijn, wat een onderlinge vergelijking in de weg staat. In het onderzoek van Chiu e.a. (2005) bijvoorbeeld worden alleen manische patiënten geïncludeerd, terwijl in het onderzoek van Frangou e.a. (2006) patiënten tijdens een depressieve episode van wisselende ernst worden geïncludeerd. Een groot aantal van de onderzochte patiënten kent een rapid-cyclingverloop, onder meer 40% in het onderzoek van Stoll e.a. (1999) en 50% in het onderzoek van Keck e.a. (2006). Het is bekend dat een rapid-cyclingverloop meer resistent is aan behandeling, en bovendien is het dan ook moeilijker te beoordelen of een verbetering van depressie toe te schrijven is aan de behandeling dan wel aan het natuurlijke verloop van de rapid-cyclingstoornis.

Naast het gebruik van verschillende inclusiecriteria zijn ook de uitkomstmaten, de gebruikte omega-3-preparaten (soms EPA, soms DHA/EPA), en het placebo (olijfolie versus paraffineolie) niet uniform, wat een vergelijking van de verschillende onderzoeken bemoeilijkt.

In alle onderzoeken worden de omega-3-vetzuren toegevoegd aan een medicamenteuze behandeling, bijvoorbeeld met valproïnezuur of lithium. Chiu e.a. (2005) stellen dat stemmingsstabilisatoren het effect van omega-3-vetzuren kunnen maskeren. Onderzoeken met omega-3-vetzuren in monotherapie kunnen dit mogelijke euvel elimineren. Dergelijk onderzoek ligt echter, gezien de beperkte evidentie voor de werkzaamheid van omega-3-vetzuren, vanuit ethisch standpunt niet voor de hand. Bovendien wordt de onderlinge vergelijking van de onderzoeken bemoeilijkt door verschillen in aantal en soort van gebruikte nevenmedicatie. In het onderzoek van Chiu e.a. (2005) is bijvoorbeeld alleen valproïnezuur en lorazepam toegelaten, daarentegen gebruiken 24 van de patiënten van de totale EPA-groep in het onderzoek van Frangou e.a. (2006) lithiumcarbonaat en 25 patiënten gebruiken antidepressiva.

In drie van de vier gerandomiseerde onder-

zoeken worden alleen niet-gehospitaliseerde patiënten geïncludeerd (Frangou e.a. 2006; Keck e.a. 2006; Stoll e.a. 1999), waardoor het onmogelijk is uit de onderzoeksresultaten conclusies te trekken voor de gehospitaliseerde patiëntenpopulatie.

Een hoog percentage patiënten staakte vroegtijdig het onderzoek, met name in de onderzoeken van Stoll e.a. (1999), Osher e.a. (2005) en Keck e.a. (2006) (respectievelijk 32, 50 en 54%), wat grotendeels wordt toegeschreven aan een uitblijven van therapeutisch effect. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard en lijken vaak licht te zijn. Aangaande het mogelijke effect van omega-3-vetzuren op de stolingsparameters, zijn alleen onderzoeksgegevens bekend uit de onderzoeken van Keck e.a. (2006). Hieruit konden geen significante verschillen tussen omega-3-vetzuren en placebo worden aangetoond, ook niet in vergelijking tot basismetingen. Een manische omslag wordt in geen van de onderzoeken gemeld. Er is ons 1 gevalsbeschrijving bekend van een 35-jarige vrouw met recidiverende depressies die, na 8 maanden symptoomvrij en onbehandeld te zijn, een acute manie doormaakt 5 dagen na het opstarten van DHA (2 g/d) en EPA (1,3 g/d). Twee dagen na het staken van de omega-3-vetzuren verdwenen de manische symptomen (Kinrys 2000).

Ten slotte benadrukken Stoll e.a. (2001) de moeilijkheid om methodologisch goed opgezette onderzoeken met omega-3-vetzuren te verwezenlijken. Problematisch is vooral het bewaren van de 'blindheid' van de patiënten, die aan de hand van de geur, de smaak en de gastro-intestinale last de inhoud van de capsules kunnen afleiden.

Het blijft onduidelijk welke van de omega-3-vetzuren (EPA, DHA of beide) de genoteerde effecten veroorzaken, en wat de meest werkzame dosering is. In dieronderzoek werd bijvoorbeeld gesuggereerd dat DHA, en niet een ander vetzuur, werkzaam is (Calderon & Kim 2004). Ook is het, gezien de beperkte duur van het gepubliceerde onderzoek, onduidelijk of de gerapporteerde effecten ook op langere termijn behouden blijven. Hierover is verder onderzoek onontbeerlijk. Het is

overigens niet onmogelijk dat omega-3-vetzuren een belangrijker rol spelen in de primaire, dan wel in de tertiäre preventie van de bipolaire stoornis, zoals het negatieve verband tussen visconsumptie en prevalentie van de bipolaire-II-stoornis suggereert (Noaghiul & Hibbeln 2003).

**Werkingsmechanismen** Omtrent de mogelijke werkingsmechanismen van omega-3-vetzuren bij stemmingsstoornissen werden diverse hypothesen geformuleerd. Naast een beïnvloeding van vagale tonus (Villa e.a. 2002) en cerebrale bloeddorstrooming (Tsukada e.a. 2000), wordt een omega-3-gemedieerde verandering van serotonerge en dopaminerge neurotransmissie verondersteld (o.a. Hibbeln e.a. 1998; Zimmer e.a. 1998). Er is een verband aangetoond tussen verminderde serotonineafbraak in de frontale cortex (onderzocht bij gezonde vrijwilligers vergeleken met abstinente alcoholverslaafden) en plasmaconcentraties van essentiële polyonverzadigde vetzuren (Hibbeln e.a. 1998). Dieronderzoek suggereert dat onder invloed van een gebrek aan omega-3-vetzuren de voorraad van serotonine en van dopamine in bepaalde hersengebieden vermindert. Omega-3-deficiënte ratten zullen na stimulatie met fenfluramine minder 5-hydroxytryptamine (5HT) vrijzetten ter hoogte van de hippocampus (Kodas e.a. 2004), terwijl na stimulatie met tyramine er een verminderde vrijzetting van dopamine in de frontale cortex wordt vastgesteld (Zimmer e.a. 1998).

Bij patiënten met een depressieve stoornis werd een verlaagde serumconcentratie van omega-3-vetzuren en een verhoogde inflammatoire respons vastgesteld (Maes e.a. 1999). Op basis van deze bevindingen werd de hypothese geformuleerd dat omega-3-vetzuren, via inhibitie van de productie van inflammatoire parameters zoals eicosanoiden, vanuit arachidonzuur (AA) het immuunsysteem beïnvloeden. Dit zou gebeuren door substraatcompetitie tussen EPA en AA voor het cyclo-oxygenase en het 5-lipoxygenase (Simopoulos 2002).

Anderzijds hanteren Rapoport & Bosetti in

een onderzoek met ratten (2002) de term 'arachidonzuurcascade', doelend op de vrijzetting van arachidonzuur vanuit fosfolipiden onder de werking van fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Deze cascade zou worden geïnitieerd door binding van één of meer neurotransmitters aan een receptor die gekoppeld is aan PLA<sub>2</sub>. Arachidonzuur en zijn metabolieten (waaronder eicosanoiden) zijn actief in de modulatie van bijvoorbeeld ionenkanalen, synaptische transmissie, apoptose. Dit onderzoek toont een 75% en een 30% verminderde arachidonzuromzetting in hersenfosfolipiden onder invloed van respectievelijk lithium en valproïnezuurtherapie (behandelingsduur van 6 weken). Van omega-3-vetzuren wordt een stemmingsregulerend effect verondersteld door interactie met arachidonzuur en zijn metabolisatie, net zoals bij lithium en valproïnezuur het geval is.

Een andere hypothese stelt dat omega-3-vetzuren een invloed kunnen hebben op de membraanfluiditeit en daardoor op bepaalde cellulaire functies via onder meer secondmessengersystemen. Bij patiënten met een depressie werd een depletie van DHA vastgesteld in de membraan van rode bloedcellen (Peet e.a. 1998). Bij vrouwelijke patiënten met een bipolaire stoornis werd een dosisafhankelijke verbetering van de membraanfluiditeit aangetoond (Hirashima e.a. 2004). Ten slotte werd in een gevalbeschrijving een verminderde afbraak van neuronale fosfolipiden gemeld, na toediening van EPA (Puri e.a. 2001).

In recent dieronderzoek werd een hippocampale neurogenese aangetoond onder invloed van DHA (Calderon & Kim 2004). Ratten die een omega-3-deficiënt dieet kregen, hadden een kortere neurietlengte per neuron. Onder invloed van DHA, en niet van andere vetzuren zoals AA, normaliseerde de neurietlengte (Calderon & Kim 2004).

Ten slotte zouden omega-3-vetzuren een rol kunnen spelen in stemmingsregulatie via wijziging van genexpressie. Onderzoeken die bij ratten zijn uitgevoerd, wijzen op een veranderde expressie van diverse genen die onder meer zijn betrokken bij synaptische plasticiteit en signaaltrans-

ductie na toediening van een dieet dat rijk is aan DHA en EPA (Kitajka e.a. 2002).

Tot dusver blijven de mechanismen grotendeels hypothetisch en is uitgebreider onderzoek naar het precieze aangrijpingspunt van en de werkwijze door omega-3-vetzuren nodig.

## CONCLUSIES

Uit de beperkte beschikbare onderzoeksgegevens kan geconcludeerd worden dat het toevoegen van hoge doses omega-3-vetzuren aan een behandeling met een stemmingsstabilisator slechts een beperkte gunstige invloed kan hebben op het verloop van een depressieve episode bij niet-gehospitaliseerde patiënten met een bipolaire stoornis. Het is echter voorbarig om het gebruik van omega-3-vetzuren als additieve behandeling bij patiënten met een bipolaire stoornis aan te bevelen. Verder onderzoek is vereist naar de effecten van omega-3-vetzuren op zowel depressieve als manische episoden, evenals naar de mogelijke profylactische werking.

## LITERATUUR

- Akkerhuis, G.W., & Nolen, W.A. (2003). Lithium-associated psoriasis and omega-3 fatty acids. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1355.
- Calderon, F., & Kim, H.Y. (2004). Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 90, 979-988.
- 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.
- 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.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (2007). *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press.
- 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.
- Hibbeln, J.R., Linnoila, M., Umhau, J.C., e.a. (1998). Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biological Psychiatry*, 44, 235-242.
- Hirashima, F., Parow, A.M., Stoll, A.L., e.a. (2004). Omega-3 fatty acid treatment and T(2) whole brain relaxation times in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1922-1924.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., e.a. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 530-537.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., e.a. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 261-269.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., e.a. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1322-1330.
- Keck, P.E., Jr., Mintz, J., McElroy, S.L., e.a. (2006). Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1020-1022.
- Kinrys, G. (2000). Hypomania associated with omega3 fatty acids. *Archives of General Psychiatry*, 57, 715-716.
- Kitajka, K., Puskas, L.G., Zvara, A., e.a. (2002). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 2619-2624.
- Kodas, E., Galineau, L., Bodard, S., e.a. (2004). Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *Journal of Neurochemistry*, 89, 695-702.
- 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.
- Marangell, L.B., Martinez, J.M., Zboyan, H.A., 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.
- Michalak, E.E., Yatham, L.N., & Lam, R.W. (2005). Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 72.
- 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.
- 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.
- Pouwer, F., Nijpels, G., Beekman, A.T., e.a. (2005). Fat food for a bad mood. Could we treat and prevent depression in Type 2 diabetes by means of omega-3 polyunsaturated fatty acids? A review of the evidence. *Diabetic Medicine*, 22, 1465-1475.
- 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.
- Rapoport, S.I., & Bosetti, F. (2002). Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Archives of General Psychiatry*, 59, 592-596.
- 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.
- Sienaert, P., & de Fruyt, J. (in druk). Patiënteninformatie en psychoeducatie inzake bipolaire stoornis. In *Jaarboek Psychiatrie en Psychotherapie*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Sienaert, P., Jacobs, T., & Schraepen, S. (2006). Psychosociale interventies bij bipolaire stoornissen. *Directie Therapie*, 26, 279-291.
- Simopoulos, A.P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21, 495-505.
- 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. (2003). Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 267-271.
- Tsukada, H., Kakiuchi, T., Fukumoto, D., e.a. (2000). Docosahexaenoic acid (DHA) improves the age-related impairment of the coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response: a PET study in conscious monkeys. *Brain Research*, 862, 180-186.
- Villa, B., Calabresi, L., Chiesa, G., e.a. (2002). Omega-3 fatty acid ethyl esters increase heart rate variability in patients with coronary disease. *Pharmacological Research*, 45, 475.
- Zimmer, L., Hembert, S., Durand, G., e.a. (1998). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 240, 177-181.

## AUTEURS

C. SEMPELS was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater in het Universitair Psychiatrisch Centrum - Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg. Zij is nu werkzaam als psychiater in het OPZC te Rekem.

P. SIENAERT is psychiater-psychotherapeut en werkzaam bij de Opnamedienst Stemmingsstoornissen en Dienst ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum - Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

Correspondentieadres: C. Sempels, Daalbroekstraat 106, 3621 Rekem-Lanaken (België). Tel.: 0032-89-847000. P. Sienaert, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg (België). Tel: (0032 2)7580511. Fax: (0032 2)7595380.

E-mail: christy.sempels@opzrekem.be; pascal.sienaert@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-5-2007.



## SUMMARY

The role of omega-3 fatty acids in the treatment of bipolar disorders: the current situation – C. Sempels, P. Sienaert –

**BACKGROUND** There is great interest in the use of omega-3 fatty acids in the treatment of various psychiatric disorders. Epidemiological investigations show that a high consumption of omega-3 fatty acids is in inverse proportion to the prevalence of affective disorders.

**AIM** To provide an overview of current research reports on the use of omega-3 fatty acids and bipolar disorders.

**METHOD** Medline was searched with the following MeSH terms: ‘mood disorders’, ‘affective disorders’, ‘bipolar disorders’, ‘fish oil’, ‘unsaturated dietary fats’, ‘omega-3 fatty acids’, ‘eicosapentaenoic acid’, ‘docosahexaenoic acid’ and ‘alpha-linolenic acid’.

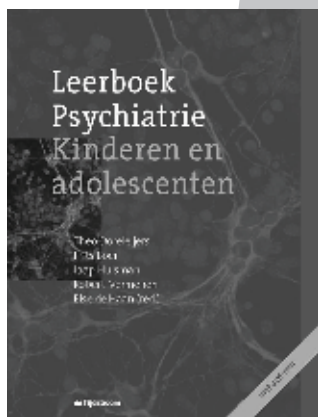
**RESULTS** To date, articles have been published about four randomized controlled trials and one open-label study. Omega-3 fatty acids, when added to an existing psychopharmacological maintenance treatment for bipolar disorder, can have a slight beneficial effect on depressive symptoms. There is no clear evidence that this combination has a beneficial effect on manic symptoms.

**CONCLUSION** Current data on the efficacy of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) in the treatment of bipolar disorder are insufficient for us to draw definite conclusions that can guide clinical practice. Further investigations are required into the effects of omega-3 fatty acids on the various phases of bipolar disorder.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 639-647]

**KEY WORDS** bipolar disorder, docosahexaenoic acids, eicosapentaenoic acid, omega-3 fatty acids, treatment

# Verschenen bij de Tijdstroom



LEERBOEK PSYCHIATRIE  
KINDEREN EN  
ADOLESCENTEN  
REDACTIE:  
THEO DORELEIJERS,  
FRITS BOER,  
JAAP HUISMAN,  
ROBERT VERMEIREN,  
ELSE DE HAAN  
ISBN 978 90 5898 090 8,  
17 x 24 cm., 435 blz.,  
GEBONDEN, MET DVD-ROM,  
€ 45,00

Een competente arts is niet alleen medisch technisch geschoold maar heeft ook geleerd wetenschappelijk te denken, klinisch te redeneren en informatie kritisch te beoordelen. De nieuwe curricula geneeskunde, die aansluiten bij de uitgangspunten van de CANMEDS, richten zich expliciet op het ontwikkelen van deze vaardigheden. Met dit *Leerboek Psychiatrie kinderen en adolescenten* wordt hierbij aangesloten. Vrijwel ieder hoofdstuk van het boek bevat casuïstiek, gevolgd door vragen die de student de gelegenheid bieden het klinisch redeneren te oefenen.

Omdat gespreksvaardigheden een essentieel onderdeel zijn van de opleiding, verschijnt het boek samen met een dvd-rom waarop diagnostische interviews worden gedemonstreerd met kinderen van verschillende leeftijd. Een interactief programma stelt de student in staat zelf te oefenen met het formuleren van anamnestiche vragen en met verslaglegging.

Het boek met dvd-rom en blackboard richt zich op studenten geneeskunde en arts-assistenten in opleiding tot psychiater, maar het biedt ook belangrijke informatie aan gedragswetenschappers, al dan niet in opleiding tot GZ-psycholoog of klinisch psycholoog, kinder- en jeugdartsen, huisartsen, B- en kinderverpleegkundigen, en maatschappelijk en forensisch werkers. Het leerboek is geschreven door een groot aantal auteurs uit Nederland en Vlaanderen, allen expert op hun deelgebied van de kinder- en jeugdpsychiatrie en -psychologie.

## Inhoud *Leerboek Psychiatrie kinderen en adolescenten*

### Deel I Kinderen en hun leefomgeving

*De normale ontwikkeling van het individuele kind, opvoeding en het normaal functionerende gezin - Gewone kinderen in speciale situaties, speciale kinderen in gewone situaties - De jeugdzorg en het schoolsysteem - Kinderen, jeugd en recht*

### Deel II Psychopathologie

*Algemene principes - Diagnostiek - Principes van behandeling - Wetenschappelijk onderzoek in de kinderspsychiatrie*

### Deel III Psychiatrische stoornissen

*Psychiatrische stoornissen bij het zeer jonge kind - Verstoorde gehechtheid - Autismspectrumstoornissen - Ticstoornissen - Zindelijkheidsstoornissen - Slaapstoornissen - Genderidentiteitsstoornissen - Leerstoornissen - Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit - Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en gedragsstoornis - Angststoornissen - Posttraumatische stressstoornis - Dwangstoornis - Stemmingsstoornissen - Somatoforme stoornissen Eet- en voedingsstoornissen - Middelengebruik, middelenmisbruik en middelenafhankelijkheid - Psychosen - Psychiatrische stoornissen bij specifieke groepen*

Voor meer informatie en om direct te bestellen, zie onze website

**de Tijdstroom**  
UITGEVERIJ BV

[www.tijdstroom.nl](http://www.tijdstroom.nl)