OMEGA-3-VETZUREN BIJ BIPOLAIRE STOORNIS

Wouter de Jong

Omega-3-vetzuren hebben reeds gunstige effecten laten zien bij neuropsychiatrische stoornissen zoals affectieve stoornissen, psychose en schizofrenie. Bij een affectieve stoornis zoals een bipolaire stoornis is de emotionele toestand van iemand (langdurig) versterkt of juist onderdrukt. Hierbij kunnen mensen zeer somber (depressief) of juist zeer vrolijk (manisch) zijn. Mensen met een affectieve stoornis zijn een moeilijke groep voor onderzoek, omdat de therapietrouw bij deze mensen een probleem kan zijn, blijkt uit studies [1,2].

Uit eerdere studies blijken omega-3-vetzuren gunstige effecten te hebben bij de depressieve fase van een bipolaire stoornis. De resultaten van studies zijn veelbelovend. Dit artikel geeft een update van de nieuwste studies, evenals bevindingen die voortborduren op eerdere studies.

Rol van vetzuren

Omega-3-vetzuren (EPA en DHA) kunnen een stabiliserende werking hebben op de stemming bij mensen met een bipolaire stoornis. Deze vetzuren maken structureel deel uit van de celmembraan en houden deze "vloeibaar" of plastisch. Dit is belangrijk, omdat zo communicatie tussen de cellen kan plaatsvinden. Ook de prikkelgeleiding en de receptorfunctie is beter als de celmembraan relatief vloeibaar is.
DHA is met zes dubbele bindingen belangrijker voor een vloeibare celmembraan dan EPA met vijf dubbele bindingen. Uit EPA wordt via cyclo-oxygenase (COX) type-3-eicosanoïden gevormd, stoffen met onder andere een ontstekingsremmende werking.

Levenslange tekorten aan omega-3-vetzuren laten bepaalde delen van de hersenen minder goed functioneren, waaronder het *endocannabinoïde systeem* [3].
Het is aangetoond dat het *endocannabinoïde systeem* in de hersenen betrokken is bij fysiologische processen in ons lichaam, waaronder pijn(drempels), hongergevoel, bloeddruk en beweging. Daarnaast komen er steeds sterkere aanwijzingen dat het *endocannabinoïde systeem* ook een belangrijke rol speelt bij de aansturing van hersenfuncties, zoals geheugen, aandacht, gemoed en impulsiviteit.

Een publicatie uit 1999 van de Harvard Medical School liet een gunstig effect zien van omega-3-vetzuren versus een placebo. Hierbij kregen 30 mensen (18 - 65 jaar) met een bipolaire stoornis gedurende vier maanden 9,6 gram omega-3-vetzuren in de vorm van EPA en DHA of een placebo bestaande uit olijfolie. De groep die omega-3-vetzuren kreeg had een langere periode van remissie, en scoorde ook op andere parameters beter dan de placebo groep [4].

Relatie omega-3-vetzuren en depressie

Affectieve stoornissen, zoals een ernstige depressie, kunnen een verband hebben met de concentratie omega-3-vetzuren in de celmembranen. Onderzoekers uit Pittsburg in de VS bekeken de vetzuren in het voorste deel van de hersenschors (*Cortex cingularis anterior*) van 26 overleden mensen. Twaalf van hen hadden last gehad van ernstige depressie. De controlegroep bestond uit veertien mensen die heel hun leven geen psychiatrische diagnose hadden. De depressieve groep had significant lagere waarden van verzadigd vet en meervoudig onverzadigde vetten, waaronder de omega-3 en -6 vetzuren. Daarnaast vonden de onderzoekers een significante correlatie tussen leeftijd van overlijden en voorlopers (of metabolieten) van de omega-3-synthese. Dit werd wel gezien in de depressieve groep, maar niet in de groep die heel hun leven geen psychiatrische diagnose had.

Verder bleek in de depressieve groep de verhouding tussen arachidonzuur (omega-6-vetzuur) en DHA significant hoger dan in de controlegroep. De onderzoekers geven aan dat als er onvoldoende alfa-linoleenzuur of EPA beschikbaar is er ook geen DHA gevormd kan worden. De verhouding tussen

arachidonzuur en DHA zou een biomarker kunnen zijn voor het risico op een depressie, aldus de onderzoekers [5].

Uit een review studie uit 2009 bleken omega-3-vetzuren effectiever te zijn dan een placebo bij het tegengaan van depressie, zowel bij ouderen als bij kinderen [1]. De review bespreekt drie studies van de Beer Sheva Mental Health Center research Group in Israel.

De eerste studie werd uitgevoerd bij 20 patiënten met terugkerende, ernstige depressie. Naast behandeling met antidepressiva kregen ze EPA of een placebo.
Na drie weken was er een hoogsignificante verbetering te zien in de groep die EPA kreeg.

De tweede studie werd gedaan bij 28 kinderen van 6-12 jaar met ernstige depressie. Ze kregen omega-3-vetzuren of een placebo, als monotherapie. De groep die omega-3-vetzuren kreeg had een hoog-significante verbetering.

In de derde studie werd het effect van EPA bij twaalf mensen met bipolaire stoornis die in een depressieve fase zaten onderzocht. Ze kregen tot zes maanden 1,5-2 gram EPA per dag. Acht van de tien mensen die ten minste een maand werden gevolgd (follow-up) bereikten binnen een maand een 50% of meer verlaging op de *Hamilton depression (Ham-D) score*. De *Ham-D* is een multiple-choice vragenlijst waarmee zorgverleners werken om de ernst van een depressie te beoordelen [1].

Studie bij depressiviteit

Wetenschappers van de universiteit van Montreal in Canada, behandelden 432 patiënten poliklinisch voor hun depressie. Veertig procent van hen gebruikte antidepressiva. Ze werden in twee groepen verdeeld; de ene groep kreeg gedurende 8 weken 1050 mg EPA en 150 mg DHA per dag, de andere groep kreeg een placebo (zonnebloemolie).
Bij patiënten zonder angststoornis leverde suppletie met omega 3-vetzuren een significant verschil op ten opzichte van het gebruik van de placebo. Van de 432 patiënten waren er 228 die aan een angststoornis leden.
Hieruit blijkt dat het effecten van omega-3-vetzuren het sterkst zijn wanneer de deelnemers niet tegelijkertijd leiden aan een angststoornis [6].

Met name bij de depressieve fase blijken omega-3-vetzuren een positief effect te kunnen hebben. Dit blijkt uit een systematische review van de Cochrane library. Gezocht werd in verschillende databases tot december 2008. Vijf studies voldeden aan de criteria en werden meegenomen bij de selectie. Uiteindelijk werd één studie met 75 deelnemers meegenomen voor analyse. Hieruit bleken omega-3-vetzuren actief te werken ten opzichte van de controlegroep tegen depressie [7].

Kinderen en adolescenten

Ook over kinderen is er literatuur beschikbaar over de rol van omega-3-vetzuren bij bipolaire stoornissen. In Australië waren vijftien kinderen en adolescenten van 9 tot 18 jaar allen gediagnosticeerd met juveniele bipolaire stoornis. Deze groep werd vergeleken met vijftien gezonde jongens en meisjes. Van beide groepen werd de concentratie omega-3-vetzuren in de membraan van rode bloedcellen bepaald. Hoewel EPA en DHA niet significant lager waren in de groep met bipolaire stoornis werd er wel een *niet-significant* verband gevonden voor DHA. Lage waarden van DHA in de membraan van rode bloedcellen bleken gerelateerd aan hogere klinische score van depressie.
De onderzoekers geven aan dat lage omega-3-concentraties veroorzaakt werden door een lage inname. Uit eerdere studies maken ze op dat verlaagde omega-3-concentraties een oorzaak kunnen zijn van bipolaire stoornissen [8].

Dezelfde Australische onderzoekers deden in 2009 een studie bij juveniele bipolaire stoornis. Uit de eerdere publicatie werd een belangrijke rol voor DHA gevonden [8]. In deze studie kregen achttien

kinderen en adolescenten met bipolaire stoornis gedurende zes weken 360 mg EPA en 1560 mg DHA per dag. Voor en na de studie werd de concentratie omega-3 bepaald in de membraan van rode bloedcellen. Tevens werd de manie, depressie en het algemeen functioneren bepaald.
Na de suppletie was er significant meer EPA en DHA in de membraan van rode bloedcellen. De klinische score van manie en depressie was significant lager. Het algemeen functioneren was significant verbeterd, waaronder het gedrag naar zichzelf toe en naar anderen, rapporteerden de ouders van deze kinderen en adolescenten [9].

Fosfolipiden

Vetzuren in de vorm van fosfolipiden zijn de belangrijkste bouwstoffen voor celmembranen. Fosfatidylserine (PS) is een van de fosfolipiden en heeft een belangrijke rol in de gezondheid van de hersenen, zenuw-, cel-, en immuunfunctie. PS is een fosfolipide dat in hoge concentraties voorkomt in de hersencellen. Lecithine is een mengsel van fosfolipiden. Uit twee oudere studies blijkt lecithine een gunstige werking te hebben bij de manische fase van de bipolaire stoornis [10, 11].

Rol alfa-linoleenzuur

Lijnzaadolie is een rijke bron van het omega-3-vetzuur alfa-linoleenzuur. 51 Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar met verschillende vormen van bipolaire stoornis namen deel aan een onderzoek. Ze kregen twaalf capsules van een gram lijnzaadolie (550 mg alfa-linoleenzuur) of van een gram olijfolie (placebo).
De studie duurde 16 weken, of tot hoelang de deelnemers de therapie volhielden. Gemiddeld was de inname van lijnzaadolie 11,8 weken, van het placebo (olijfolie) 8 weken. De reden dat de deelnemers stopten met inname van de capsules was aanhoudende symptomen van depressie.

Gezien werd dat lijnzaadolie (alfa-linoleenzuur) bij sommige kinderen de concentratie EPA verhoogde en de arachidonzuur concentratie verlaagde. Bij een stijging van EPA werd een verlaging van de ernst van de bipolaire stoornis gezien. Dit effect werd ook gezien voor deelnemers waarbij een verlaging van arachidonzuur gemeten werd.
De onderzoekers geven aan dat de omzetting van alfa-linoleenzuur naar EPA individueel varieerde. Ook bleek de dosis van twaalf capsules per dag te hoog om vol te houden. Voor nieuw klinisch onderzoek geven ze dan ook de voorkeur aan visolie, omdat hier lagere doseringen van nodig zijn [2].

Rol van DHA

Bij twintig mannen en vrouwen met een ernstige depressie en bipolaire stoornis werd de vetzuursamenstelling van rode bloedcellen (*erytrocyten*) bepaald via gaschromotografie. De uitslag werd vergeleken met de waarden van 20 gezonde mannen en vrouwen die als controlegroep dienden. Het bijzondere aan deze studie was dat de deelnemers geen medicatie gebruikten.

Bij de deelnemers met een ernstige depressie werd een 20% lagere concentratie van DHA gevonden in de erytrocyten vergeleken met de controlegroep. Voor bipolaire stoornis bleek dit zelfs 32% lager te liggen. Deze waarden waren significant. Specifiek voor mensen met bipolaire stoornis werd een lage concentratie DHA gevonden die 15% lager was dan de mannen en vrouwen die een ernstige depressie hadden. Tussen mannen en vrouwen werd geen verschil gevonden.
De onderzoekers geven aan dat mensen met ernstige depressie aanzienlijk lagere spiegels hebben van DHA vergeleken met gezonde mensen. Voor mensen met bipolaire stoornis bleek dit tekort nog duidelijker.
De onderzoekers vonden in deze studie dat tekorten aan DHA een verband hebben met een verminderde peroxisoom-functie. Peroxisomen reguleren de synthese van bepaalde fosfolipiden die essentieel zijn voor de efficiënte geleiding van impulsen in zenuwcellen.
De onderzoekers geven aan dat interventie met DHA interessant kan zijn om dit probleem op te lossen [12].

Interventiestudies met EPA

in een review uit 2007 werd bekeken bij welke mentale aandoeningen omega-3-vetzuren effectief zijn. EPA blijkt in het algemeen beter te werken bij stemmingswisselingen dan DHA [13]. In een review uit 2009 werden 28 studies meegenomen. Al deze studies waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebo gecontroleerd. Bij elke studie werd ook bepaald hoeveel EPA en DHA er gebruikt werd.

Drie studies lieten geen significant effect zien van enkel DHA bij depressie. Dit effect werd ook gezien bij vier studies waarbij de suppletie van omega-3 voor ruim 50% uit DHA bestond.
EPA bleek superieur ten opzichte van DHA bij het verminderen van depressie. Dit bleek uit 13 studies waarbij de omega-3 suppletie voor meer dan 50% uit EPA bestond en bij 8 studies waarbij enkel EPA ingezet werd [14]. Voor suppletie blijkt EPA dus een superieure rol te hebben ten opzichte van DHA bij depressie.

Natuurlijk is beter

Omega-3-vetzuren in de vorm van EPA & DHA zijn verkrijgbaar als triglyceride, als ethylester en als gere-esterificeerde triglyceride. Bij ethylesters wordt het natuurlijke vetzuur losgemaakt van de glycerolketen en vervolgens wordt van het vetzuur (bijv. EPA) een ester gevormd met ethanol (alcohol). Op deze manier kan een product verkregen worden met een zeer hoog gehalte aan één specifiek vetzuur. Na opname moet de ethyl-EPA echter eerst door de lever worden opgebouwd tot een triglyceride voordat het lichaam er effectief over kan beschikken.
Natuurlijke vetzuren in de vorm van triglyceriden worden al vele duizenden jaren door mensen geconsumeerd, terwijl ethyl esters de menselijke voedingsketen pas de laatste tien jaar binnen zijn gekomen.

Conclusie

Het gebruik van omega-3-vetzuren in de depressieve fase van een bipolaire stoornis blijkt zinvol te zijn. Bewijs is te vinden voor de rol van DHA, maar met name het vetzuur EPA blijkt goed te werken. Omega-3 supplementen zoals visolie bevatten vrijwel altijd beide vetzuren. Een natuurlijke visolie (triglyceridenvorm) die rijk is aan EPA heeft de voorkeur.
Mensen met een bipolaire stoornis zullen vaak reguliere medicatie voorgeschreven krijgen. De omega-3-vetzuren zullen dan in principe ook vaak naast de medicatie ingezet kunnen worden en niet als monotherapie.
Naast de inzet van omega-3-vetzuren bij de depressieve fase zouden fosfolipiden zoals fosfatidylserine interessant kunnen zijn bij de manische fase.
Nieuw onderzoek zal zich moeten richten op het onderzoeken van de lange-termijn effecten na suppletie met omega-3-vetzuren, bijvoorbeeld op de terugval van depressie.

Bronnen:

[1] Osher Y, Belmaker RH. Omega-3 fatty acids in depression: a review of three studies. CNS Neurosci Ther. 2009 Summer;15(2):128-33.

[2] Gracious BL, Chirieac MC, Costescu S, et al. Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disord. 2010 Mar;12(2):142-54.

[3] Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. Nat Neurosci. 2011 Mar;14(3):345-50.

[4] Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1999;56:407-412.

[5] Conklin SM, Runyan CA, Leonard S, et al. Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010 Feb-Mar;82(2-3):111-9.

[6] Lespérance F, Frasure-Smith N, St-André E, et al. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2010 Jun 15.

[7] Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005169.

[8] Clayton EH, Hanstock TL, Hirneth SJ, et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in the blood of children and adolescents with juvenile bipolar disorder. Lipids. 2008 Nov;43(11):1031-8.
[9] Clayton EH, Hanstock TL, Hirneth SJ, et al. Reduced mania and depression in juvenile bipolar disorder associated with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. Eur J Clin Nutr. 2009 Aug;63(8):1037-40.
[10] Cohen BM, Lipinski JF, Altesman RI. Lecithin in the treatment of mania: double-blind, placebo-controlled trials. Am J Psychiatry. 1982 Sep;139(9):1162-4.
[11] Cohen BM, Miller AL, Lipinski JF, et al. Lecithin in mania: a preliminary report. Am J Psychiatry. 1980 Feb;137(2):242-3.
[12] McNamara RK, Jandacek R, Rider T, et al. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. J Affect Disord. 2010 Oct;126(1-2):303-11.
[13] Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? Lipids Health Dis. 2007 Sep 18;6:21.
[14] Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Nutr. 2009 Oct;28(5):525-42.