

Sul ruolo essenziale degli acidi grassi omega-3 in psichiatria

On the essential role of omega-3 fatty acids in psychiatry

V. MANNA

Centro di Salute Mentale, DSM, AUSL
Roma H, Genzano di Roma

Key words

Long chain polyunsaturated n-3 (omega-3) fatty acids • Disease prevention • Symptoms management • Psychiatry

Correspondence: Dr. Vincenzo Manna, Centro di Salute Mentale, via Ospedale Vecchio 4, 00045 Genzano di Roma, Italy
Tel. +39 06 93273781
Fax +39 06 93273753
vi.manna@tiscali.it

Summary

Objective

The present up-to-date review of the international psychiatric literature summarizes scientific evidence pointing to potential mechanisms of omega-3 fatty acids in normal brain functioning, development and prevention of some neuropsychiatric disorders and efficacy of omega-3 fatty acid supplementation in the treatment of various psychopathological symptoms. Epidemiological data suggest that the dietary intake of essential long chain n-3 (omega-3) fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), may modify the risk of neurological and psychiatric disorders. Clinical evidence confirms that decreased blood levels of omega-3 fatty acids are associated with several neurological and psychiatric conditions, including: dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder, senile dementia, depression, bipolar mood disorder and schizophrenia. The reasons, for blood fatty acid alterations, in these disorders, are unknown. Supplementation studies, using one or both the omega-3 fatty acids, suggest the possibility of decreased symptoms, associated with some of these disorders.

Methods

An update review of the scientific literature was performed, focusing, in particular, on the neurobiological roles exerted by omega-3 fatty acids in physiological and pathological conditions. The benefits of dietetic supplementation with omega-3, in terms of decreasing the risk of onset of various psychiatric diseases, but also as effective symptomatic treatment, were revealed in a number of clinical studies. To date, there is no clear and univocal interpretation concerning the mechanism of action of omega-3 on these pathological conditions. The potential mechanisms by which omega-3 fatty acids may function differ in normal neuronal activity and in the prevention and treatment of various neuropsychiatric diseases. It is known, however, that DHA is the predominant omega-3 fatty acid present in the nervous system, while EPA appears to play a more important role as an anti-inflammatory precursor.

Results

Many psychopathological conditions are associated with a broad range of neurodevelopmental, structural and behavioural abnormalities, that often progress with or without treatment. Evidence indicates that such neurodevelopmental abnormalities may result from defective genes and/or non-genetic factors such as prenatal and neonatal infections, birth complications, famine, maternal malnutrition, drug and alcohol abuse, season of birth, sex, birth order and life style. Experimentally, these factors have been found to cause the cellular metabolic stress that often results in oxidative stress, such as increased cellular levels of reactive oxygen species over the antioxidant capacity. This can trigger the oxidative cell damage (i.e., loss of membrane lipid-bound essential polyunsaturated fatty acids, protein inactivation, DNA breaks, altered gene expression and often apoptosis) contributing to abnormal neural growth and differentiation. Cerebral neurons are preferentially susceptible to oxidative damage. There is increasing evidence for pathogenetic effects of oxidative stress and cell damage not only in schizophrenia. Furthermore, treatment with some antipsychotics together with the lifestyle and dietary patterns, that are pro-oxidant, can exacerbate oxidative cell damage and trigger progression of neuropathology. In particular, the prevalence of the metabolic syndrome is rapidly increasing in relation to obesity, and it is considered to be an important predictor of cardiovascular disease, among patients treated with new anti-psychotic drugs. The metabolic syndrome indicates alterations in glucose and lipid metabolism. Increased intake or supplements of omega-3 fatty acids may improve defects in insulin signalling and prevent alterations in glucose homeostasis and the further development of type 2 diabetes. Omega-3 fatty acids reduce plasma triacyl-glycerols and improve the lipoprotein profile. These effects are likely mediated through the activity of transcription factors related to expression of genes involved in lipid oxida-

tion and synthesis. Other effects of omega-3 fatty acids may contribute to decreasing the burden of the metabolic syndrome, such as modulating platelet activation, endothelial function, blood pressure and inflammation.

Conclusions

Omega-3 fatty acids can be linked with many aspects of neural physiology, including ion channel activity, membrane fluidity, neurotransmission, enzyme modulation and gene expression. Although studies comparing the effects of both major omega-3 fatty acids are limited, DHA appears at least as efficient as EPA in correcting several risk factors. A combination of dietary antioxidants and omega-3 fatty acids, particularly in the early stages of different neurological and psychiatric pathologies, when brain displays a high degree of neuroplasticity, may, potentially, be even more effective for long-term improved clinical outcomes. The adjunctive use of omega-3 fatty acids to the current psychopharmacological treatments can effectively improve different psychopathological symptoms (Figs. 1-3). In the prevention and clinical control of the metabolic syndrome (Fig. 4), correlated to therapy with new antipsychotic drugs, the use of omega-3 fatty acids should be considered in more global strategies including changes in lifestyle, such as adhering to a healthy diet and practicing regular physical exercise.

“... costituita di cibo, mio caro, è la mente...”
(Chandogya Upanishad, VI, 5, 4)

agire la niacina e le altre vitamine del gruppo B, per formare le prostaglandine della serie 3^{8,9}.

Introduzione

La relazione inversa tra consumo alimentare di pesce, cibo ad alto contenuto d'acidi grassi polinsaturi, e morte per infarto del miocardio è stata evidenziata oltre vent'anni or sono. Diversi studi prospettici di coorte hanno confermato ripetutamente una relazione inversa tra consumo alimentare di pesce e malattie cardiovascolari¹⁻³. I consumi alimentari, ad alto contenuto d'acidi grassi essenziali omega-3, non solo riducono i livelli ematici di trigliceridi, riducendo il rischio di trombosi, ma prevengono anche altre malattie cardiache, come le aritmie⁴. Una carenza di acidi grassi polinsaturi risulta associarsi, inoltre, a molte e disparate patologie internistiche, come la sindrome fetale alcolica, la fibrosi cistica, la fenilchetonuria e la adrenoleucodistrofia^{5,6}. L'attenzione di molti clinici e ricercatori si è appuntata sui rapporti tra acidi grassi polinsaturi e quadri psicopatologici, già da vari anni⁷. L'ipotesi di un rapporto tra varie condizioni neuro-psico-patologiche e un deficit di acidi grassi essenziali risale a oltre venti anni fa. Lo studio d'alcune condizioni patologiche, conseguenti a carenze vitaminiche ben conosciute, come pellagra e beri-beri, ha evidenziato, in alcuni casi, l'associarsi di quadri patologici complessi in cui, accanto a disturbi dermatologici e internistici, si evidenziavano sintomi psicopatologici schizofreniformi, simil-bipolari e/o ansioso-fobici. Rudin (1981, 1982) evidenziò un miglioramento della sintomatologia psichica, in questi pazienti, dopo supplementazione della dieta con acidi grassi essenziali, ipotizzando, così, per gli acidi grassi polinsaturi omega-3, un ruolo di substrato su cui potrebbero

Cenni di biochimica degli acidi grassi essenziali a catena lunga

Gli acidi grassi essenziali (*Essential Fatty Acids* [EFA]) in rapporto alla loro catena lunga, possono essere distinti in acidi grassi omega-6 e acidi grassi omega-3. Le abbreviazioni omega-6 e omega-3 fanno riferimento alla posizione, nella loro molecola, del primo doppio legame, contando dalla fine della catena opposta al gruppo carbossilico. Questi acidi grassi sono definiti essenziali perché non possono essere sintetizzati dall'organismo umano, ma devono essere ingeriti come tali, col cibo o come supplemento dietetico. Gli acidi grassi essenziali a catena lunga omega-6 e omega-3 non sono interconvertibili metabolicamente nell'uomo. Queste due classi d'acidi grassi essenziali hanno distinte e, spesso, opposte funzioni fisiologiche. La natura essenziale dell'acido grasso linoleico (LA, 18: 2n-6) e dell'acido grasso alfa-linolenico (LNA, 18: 3n-3) è conosciuta dal 1929¹⁰. Questi acidi grassi con catena a 18 atomi di carbonio (18C) sono necessari per la sintesi di più lunghi acidi grassi polinsaturi (*Poly Unsaturated Fatty Acids* [PUFA]) come l'acido arachidonico (AA, 20: 4n-6) e l'acido eicosapentaenoico (EPA, 20: 5n-3). Gli acidi grassi 18C sono presenti nei semi di lino, mentre gli acidi grassi a catena più lunga come l'acido docosahexaenoico (DHA, 22: 6n-3) sono maggiormente presenti e assunti come pesce alimentare (salmone, tonno ecc.)¹¹. L'acido linoleico non è convertito, in modo metabolicamente significativo, in EPA e DHA, nell'uomo sano. È, quindi, probabile che la suscettibilità, a molte delle condizioni patologiche che verranno di seguito descritte, possa essere legata, sul piano neurochimico, alla ridotta capacità di allun-

gare e desaturare le catene di acidi grassi a 18 atomi di carbonio.

Aspetti socio-alimentari

Si può ipotizzare che, sino alla rivoluzione industriale, gli uomini abbiano assunto, dalle fonti alimentari naturali, approssimativamente la stessa quantità di omega-3 e omega-6. Le diete dei nostri predecessori erano sicuramente più povere di calorie e più ricche di fibre, frutta e vegetali, con poca carne e pesce. Il loro apporto dietetico di PUFA, AA, EPA e DHA era verosimilmente alto ed equilibrato. Nel corso dell'ultimo secolo, si è passati da un rapporto 1/1 tra omega-3 e omega-6 a un rapporto 1/20, nell'assunzione degli acidi grassi essenziali. L'industria alimentare ha prodotto cibo a più alto contenuto d'omega-6, in rapporto al diffuso utilizzo, per motivi economici, d'olio di semi (mais, girasole, soia ecc.) che contengono molti omega-6 e sono relativamente poveri d'omega-3. La stessa alimentazione animale ha visto il prevalere di fonti alimentari ad alto contenuto d'omega-6, con il risultato che anche le uova e il pollame, prodotti industrialmente, hanno scarsi contenuti d'omega-3. La produzione industriale d'alimenti per l'uomo ha favorito l'uso di grassi difficilmente ossidabili, che hanno garantito maggiore conservabilità. Le sostanze alimentari ad alto contenuto d'omega-3 sono state scientemente evitate, perché più facilmente soggette a irrancidimento, con conseguente riduzione della palatabilità del cibo. Nella produzione industriale, inoltre, gli acidi grassi polinsaturi naturali (PUFA) sono stati spesso sostituiti da acidi grassi trans, che sono molto difficilmente ossidabili e che non diventano rancidi, neanche dopo molto tempo. Sebbene questi acidi grassi sembrino al gusto del tutto simili ai grassi naturali, essi vengono prodotti molto diversamente dai grassi naturali e, soprattutto, risultano importanti perché inibiscono l'enzima coinvolto nella desaturazione ed elongazione dei PUFA a 18 atomi di carbonio in PUFA a 20 e 22 atomi di carbonio. La sintesi di PUFA a 22 atomi di carbonio dipende anche da un adeguato apporto di zinco, come cofattore, per alcuni enzimi: le desaturasi. Un eccesso d'omega-6 può sopprimere la sintesi degli omega-3, EPA e DHA. La carenza di zinco, l'eccesso d'omega-6 e l'assunzione d'acidi grassi trans riducono, così, fortemente la sintesi d'acidi grassi polinsaturi a lunga catena (n-22). La conversione dell'acido linolenico, con 18 atomi di carbonio (LNA, 18: 3n-3) nell'EPA, a 20 atomi di carbonio, è un processo non efficiente, con una conversione, calcolata pari a circa lo 0,2%¹²⁻¹⁴.

Aspetti metabolici e medici

Entrambe le classi di EFA omega-6 e omega-3 sono essenziali per la salute, ma lo è anche il loro equilibrio reciproco. Le diete che forniscono omega-6, a danno degli omega-3, possono facilitare, infatti, la produzione di prostaglandine pro-infiammatorie, mentre, diete a prevalente apporto d'omega-3 stimolano la sintesi di prostaglandine anti-infiammatorie. Il rapporto tra omega-6 e omega-3 influenza il metabolismo degli eicosanoidi, l'espressione genica e la comunicazione intercellulare. Gli eicosanoidi includono prostaglandine, citochine, mediatori delle citochine e altri componenti della risposta immunitaria. L'equilibrio tra omega-6 e omega-3 è critico perché essi competono reciprocamente per il sistema enzimatico e hanno molte funzioni metaboliche opposte, mediate dai loro rispettivi eicosanoidi. Una prevalenza d'omega-6 può indurre una condizione fisiologica che promuove l'infiammazione cronica, la formazione e diffusione neoplastica, le cardiopatie ischemiche, le cerebropatie vascolari, il diabete, l'artrite, le patologie autoimmuni e alcune alterazioni funzionali neuronali, che includono diversi quadri neuropsichiatrici^{5 15}.

Alcuni studi indicano che un apporto eccessivo d'omega-6 induce uno stato fisiologico pro-trombotico e pro-aggregante piastrinico, che si caratterizza per un aumento nella viscosità ematica con vasospasmo, vasocostrizione e riduzione del tempo di sanguinamento. Gli omega-3 hanno, al contrario, effetti anti-infiammatori, anti-trombotici, anti-aritmici, ipolipemizzanti e vasodilatatori. Acidi grassi insaturi, soprattutto omega-3, hanno proprietà anti-aterogene mediate dall'attivazione endoteliale¹⁶. Le funzioni fisiologiche degli EFA includono il controllo dell'infiammazione, le funzioni cardiovascolari, la reattività allergica, la risposta immune, la modulazione ormonale, lo sviluppo mielinico, nonché aspetti della cognitivtà e del comportamento. Effetti benefici degli omega-3 sono stati evidenziati nella prevenzione secondaria della malattia coronarica, dell'ipertensione arteriosa, del diabete mellito di tipo 2, dell'artrite reumatoide, della retocolite ulcerosa, della malattia di Crohn e della broncopatia cronica ostruttiva^{5 17}.

Aspetti neurobiologici

I PUFA giocano un ruolo critico nel determinare le interazioni lipidi/proteine nelle membrane neuronali e sinaptiche, interferendo con la conformazione recettoriale, i canali ionici, gli enzimi e i movimenti delle sostanze attraverso le membrane cellulari¹². Le membrane neuronali contengono alte concentrazioni di DHA e AA. Entrambi questi EFA sono componenti cruciali della barriera fosfolipidica neuronale¹⁸. I recettori neurotrasmettitoriali sono sostanze proteiche,

immerse entro la matrice fosfolipidica delle membrane neuronali. La loro tridimensionalità spaziale, la loro conformazione sterica funzionale e la loro attività, dipende largamente dagli specifici acidi grassi, che danno struttura alla membrana¹⁹.

La composizione delle membrane neuronali, per quanto attiene i PUFA, dipende largamente dall'apporto dietetico. L'equilibrio reciproco tra gli EFA sembra essere tanto importante quanto il loro apporto dietetico complessivo, così che cambiamenti nell'ingestione dietetica di grassi può avere conseguenze dirette a livello del sistema nervoso centrale^{17 20 21}.

L'acido docosaesaenoico (DHA, 22: 6n-3) è fortemente concentrato nel sistema nervoso ed è essenziale per il suo corretto funzionamento. Un deficit di DHA in epoca pre o post-natale sembra correlarsi a disturbi retinici, con difetti dell'acuità visiva, disturbi cognitivi, disturbi comportamentali e psichiatrici^{22 23}. Numerosi studi su primati e su neonati indicano che il DHA è essenziale per il normale sviluppo funzionale della retina e del cervello^{24 25}. Il DHA non solo viene assunto selettivamente dal tessuto nervoso, ma presenta nel cervello un *turnover* molto rapido^{6 26}. Lo sviluppo pediatrico necessita di un sufficiente apporto dietetico di DHA, essendo la sua produzione, a partire dai precursori, sostanzialmente insufficiente²⁷. Alcuni autori si sono spinti ad affermare che lo sviluppo, nella specie umana, di un cervello più grande ed evoluto può essere ascrivito alla capacità di assumere omega-3, d'origine ittica^{28 29}. Se ciò fosse vero gli orsi grizzly, con la loro dieta ricca di salmoni, avrebbero grandi prospettive, in senso evolutivistico. Non esiste un fabbisogno quotidiano, propriamente detto, d'assunzione dietetica di acidi grassi essenziali. Ciò nonostante, un gruppo scientifico internazionale ha proposto un apporto ottimale (*Adequate Intake* [AI]) di omega-3 e di omega-6. Per le società occidentali, che producono e consumano cibo industriale, risulta opportuno integrare, comunque, con attenzione specifica, la dieta con alimenti ad alto contenuto di omega-3^{17 20 21}.

Gli acidi grassi non esterificati, rilasciati dai lipidi di membrana, appartengono a un largo gruppo d'eicosanoidi, in grado di agire sugli ormoni e sui fattori di crescita, che controllano lo *shift* tra moltiplicazione e differenziazione cellulare. Gli EFA interferiscono su questo *shift* agendo, come secondi messaggeri o modulatori, sugli effetti esercitati da fattori di crescita e ormoni steroidei³⁰. Gli acidi grassi omega-3 inibiscono la *Protein-Kinase-C* AMPc-dipendente (PKC) in cellule intatte³¹. Gli omega-3 inibiscono, *in vitro*, l'attività della PKC, della proteinkinasi II Ca⁺⁺/calmodulina dipendente e inibiscono l'attivazione, indotta da 5HT, della proteinkinasi attivata da mitogeno (MAPK). L'inibizione della proteinkinasi, regolata da secondo messaggero, potrebbe rappresentare il meccanismo d'azione intra-neuronale degli acidi grassi

omega-3. Basti pensare che il litio e l'acido valproico sono conosciuti come inibitori della PKC, dopo somministrazione subcronica, in cellule in coltura e *in vivo*. Entrambi DHA ed EPA, da soli o in combinazione, inibiscono l'attività della PKC a concentrazioni di 10 µmol/L, mentre l'acido arachidonico (AA) non ha alcun effetto³²⁻³⁴. Questa sola considerazione rende razionale l'utilizzo degli omega-3, nel trattamento dei disturbi bipolari. Gli omega-3 sembrano essere utili, in tutte quelle condizioni in cui la patofisiologia include un'iperattività dei sistemi del secondo messaggero. Per esempio, gli omega-3 agiscono con effetti antinfiammatori in modelli animali di lupus e artrite reumatoide, inducendo un significativo miglioramento dei disordini autoimmuni^{35 36}.

Studi biochimici hanno dimostrato che una terapia ad alte dosi di omega-3 induce l'incorporazione di questi composti nei fosfolipidi di membrana, cruciale per la trasmissione dei segnali interneuronali, sopprimendo l'attività di secondo messaggero associato al fosfatidil-inositolo. Anche valproato e litio sembrano produrre effetti analoghi nel ratto. Una concentrazione di litio di 0,7 nM, a livello cerebrale, riduce il *turnover* di AA entro i fosfolipidi di membrana del 75%. L'effetto sembra essere specifico, non essendo influenzato il *turnover* di DHA e acido palmitico. Il *turnover* di AA è anche ridotto dalla somministrazione, a lungo termine, di litio e acido valproico. La riduzione del *turnover* di AA indotta da litio corrisponde alla *down-regulation* della fosfolipasi A2 (PLA2), un enzima che selettivamente agisce sull'AA, ma non sul DHA, a livello dei fosfolipidi. Il litio riduce anche l'attività cerebrale della ciclo-ossigenasi2 e la concentrazione della prostaglandina E2, un metabolita dell'AA prodotto dall'azione della ciclo-ossigenasi2. Le attività antimaniacali del litio e del valproato potrebbero essere conseguenza, di questo freno alla "cascata dell'acido arachidonico", probabilmente implicata nella fisiopatogenesi della mania. Gli omega-3 agiscono in opposizione a molti effetti dell'acido arachidonico. Ciò potrebbe confermarne, ulteriormente, l'efficacia potenziale, come stabilizzatori dell'umore³⁷.

Il DHA ha, inoltre, un ruolo protettivo sull'apoptosi in modelli su coltura cellulare, incrementando la fosfatidilserina intracellulare (PS). Una riduzione di DHA porta a una parallela riduzione di PS. Il DHA potrebbe giocare un ruolo importante nella regolazione della proliferazione cellulare e nelle funzioni di *cell signaling*, a livello neuronale, in rapporto agli effetti indotti sulla PS¹³.

Omega-3 e radicali liberi

Il tipico e pungente odore di pesce guasto deriva, soprattutto, dalla perossidazione dei PUFA n-3. A livello del sistema nervoso, particolarmente rilevante

può essere la sensibilità dei PUFA alla perossidazione. I radicali liberi sono prodotti, normalmente, durante il processo metabolico. Sono particelle molto reattive sul piano chimico e potenzialmente destruenti le molecole neuronali più complesse, quali proteine, lipidi e acidi nucleici. Le aree a più alto metabolismo ossidativo, ad alta concentrazione di PUFA e con presenza di metalli di transizione, come le sinapsi neuronali, sono particolarmente vulnerabili alla loro azione dannosa.

Complessi sistemi di difesa antiossidativa sono attivati per proteggere i neuroni dallo stress ossidativo. I sistemi antiossidativi enzimatici includono la superossido-dismutasi, la glutazione-perossidasi e la catalasi. I sistemi antiossidativi non enzimatici includono l'azione specifica svolta, tra l'altro, da: vitamina A, vitamina C e vitamina E, beta-carotene, glutazione, urati, zinco e oligoelementi.

Alcuni studi hanno evidenziato una carenza funzionale di questi meccanismi antiossidativi in diversi disturbi mentali, inclusa la schizofrenia. La disregolazione del metabolismo ossidativo neuronale, presente in questi quadri psicopatologici, si associa a un rilevante aumento dei *markers* metabolici di perossidazione lipidica, rilevati nel plasma, negli eritrociti e nel fluido cerebro-spinale. Queste anomalie metaboliche sono state associate ai sintomi negativi della schizofrenia, alle discinesie tardive, ai segni neurologici minori e ad alcuni aspetti patologici particolari, evidenziati con tecniche di *neuroimaging* ³⁸⁻⁴¹.

Omega-3 e gravidanza

Il tessuto nervoso è costituito prevalentemente di sostanze lipidiche, in cui prevalgono i grassi polinsaturi a lunga catena. I grassi alimentari, oltre a svolgere un ruolo energetico, forniscono anche componenti molecolari importanti e, talora indispensabili, sul piano morfo-funzionale, per cervello e retina. Per garantire uno sviluppo normale del sistema nervoso è indispensabile garantire un adeguato apporto d'omega-3, soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza, ma anche nei sei mesi successivi al parto. Una dieta esclusivamente vegetariana può essere insufficiente a garantire il necessario apporto di questi nutrienti. Durante la vita intrauterina la placenta assorbe selettivamente AA e DHA dal sangue materno, per trasferire queste molecole essenziali al feto ⁴². L'apporto di acidi grassi polinsaturi essenziali è dipendente dalla dieta per la madre e dalla fonte materna per il feto ^{43,44}. Per garantire il fabbisogno d'acidi grassi essenziali, per madre e bambino, è opportuno controllare adeguatamente la dieta materna, tanto nel periodo gestazionale quanto durante l'allattamento al seno ^{45,46}. La supplementazione con PUFA n-3, durante la gravidanza, sembra aumentare significativamente il contenuto di fosfolipidi e d'omega-3, nel

plasma ombelicale, durante la gravidanza, ma anche nel latte materno, in fase d'allattamento ⁴⁷.

Un alto apporto di cibo ad alto contenuto d'omega-3 potrebbe essere la causa del prolungarsi della gestazione, in media per una settimana, nelle donne delle isole Faeroe. Il parto è, infatti, condizionato dalla produzione di prostaglandine ⁴⁸. Un supplementazione con olio di pesce, ad alto contenuto di omega-3 (2,7 g/die), dalla trentesima settimana di gestazione, ha indotto un maggior peso medio, alla nascita, di circa 107 grammi (1-214 g) e un prolungarsi della gestazione, in media di 4,0 giorni (1,5-6,4) con alta significatività statistica (ANOVA [analisi della varianza] $p = 0,006$), in un gruppo di 433 donne danesi, confrontate con un campione trattato con supplementazione a base di olio di oliva (1,0 g/die) ⁴⁹. Una supplementazione d'omega-3 sembra essere opportuna, nel terzo trimestre di gravidanza, poiché non induce effetti negativi sul feto o sul parto e svolge specifici effetti protettivi. Questa protezione si concretizza non tanto nel prolungarsi di pochi giorni della gravidanza, che di per sé può avere scarso significato clinico, quanto nel prevenire eventuali nascite pretermine. Inoltre, la supplementazione dietetica con omega-3 sembra ridurre anche l'incidenza di paralisi cerebrale ⁵⁰. In uno studio è stato valutato l'effetto di una dieta preventiva ricca d'omega-3 (2,7 g d'omega-3/die contro placebo = olio d'oliva) a partire dalla ventesima settimana di gestazione, in 232 donne con un'anamnesi positiva per parto pretermine. L'assunzione di omega-3 sembra ridurre il rischio di parto pretermine, dal 33% al 21% (*odds ratio* 0,54) ⁵¹. In un altro studio di coorte, svolto in Danimarca, su 8729 donne in gravidanza, è stata valutata l'incidenza del parto pretermine, dividendo le donne in quattro gruppi, a seconda del consumo alimentare medio di pesce per settimana. L'incidenza di parto pretermine passava dal 7,1%, nel gruppo che non assumeva mai pesce, a 1,9% in quello che assumeva pesce, almeno una volta per settimana ⁵².

Omega-3 e sviluppo cognitivo

L'abilità a rispondere, in senso adattivo, agli stimoli ambientali sembra correlarsi direttamente, non solo all'apporto d'acidi grassi essenziali n-3 e n-6, ma anche al loro reciproco equilibrio. Gli acidi grassi n-3 sono essenziali per un corretto sviluppo fetale e perinatale del sistema nervoso. Alcuni studi hanno evidenziato effetti comportamentali della carenza d'omega-3. Un apporto deficitario d'acidi grassi n-3 influenza i sistemi neurotrasmettitoriali, con effetti prevalenti sul tono dopaminergico, a livello della corteccia frontale, in diversi modelli sperimentali animali ⁵³. La via dopaminergica mesolimbica è meno attiva nei ratti con deficit d'omega-3, rispetto a ratti di controllo sani ⁵⁴. Ciò potrebbe, tra l'altro, correlarsi

funzionalmente ad alterazioni dell'omeostasi edonica (disedonia)⁵⁵. In ratti neonati, deprivati dalla nascita di DHA e AA, la loro successiva aggiunta alla dieta inverte gli effetti della carenza d'omega-3, sulla composizione lipidica delle membrane neuronali cerebrali e sulla neurotrasmissione dopaminergica, ma solo nella fase d'allattamento. Il recupero, cioè, non è più completo, nella fase successiva allo svezzamento⁵⁶. Altre osservazioni sperimentali, però, sostengono l'effetto terapeutico del DHA, nel ripristino dei livelli di catecolamine, anche dopo lo svezzamento⁵⁷.

Numerosi studi confermano un'associazione positiva tra allattamento al seno materno e sviluppo cognitivo del bambino. È noto che il latte materno ha un alto contenuto in DHA ed EPA¹². L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha raccomandato, da tempo, l'aggiunta di EPA e DHA al latte in formula per neonati. Sebbene il latte materno contenga DHA e AA, le formulazioni industriali di latte per neonati, sono state a lungo carenti di questi nutrienti, soprattutto negli USA. Solo nel 2001, infatti, la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha approvato l'aggiunta di questi nutrienti al latte in formula per poppanti. Lo sviluppo intellettuale di neonati deprivati di questi nutrienti può risultare rallentato⁵⁸.

In uno studio è stato evidenziato che i bambini, allattati nei loro primi quattro mesi di vita, con una formula che prevedeva l'aggiunta di PUFA, presentavano, a 10 mesi di vita, risultati migliori in un *problem solving test*, rispetto a coetanei che non avevano ricevuto la supplementazione⁵⁹.

Uno studio prospettico longitudinale di coorte è stato svolto, in Danimarca, su soggetti nati a Copenaghen, dall'ottobre 1959 al dicembre 1961. Il campione di 2280 persone è stato diviso in cinque gruppi, in rapporto alla durata del loro allattamento al seno materno. La maggiore durata dell'allattamento al seno materno è risultata associarsi significativamente ($p = 0,003$) a più alti livelli di quoziente intellettuale (QI) verbale, QI di *performance* e QI totale, alla *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). Gli autori hanno suggerito che il contenuto in acidi grassi n-3, presenti nel latte materno, potrebbe giustificare, almeno in parte, quest'effetto lineare, per cui a più lungo allattamento corrisponde, in maniera lineare, un più alto QI totale⁶⁰.

Un altro studio ha evidenziato *pattern* di sonno più maturi, in bambini nati da madri, con più alti livelli plasmatici di DHA⁶¹.

Gli effetti di una dieta neonatale arricchita con DHA o AA, rispetto a una dieta di controllo senza DHA o AA, sullo sviluppo cognitivo successivo, sono stati valutati in uno studio clinico controllato e randomizzato. Cinquantasei neonati (26 maschi, 30 femmine) sono stati arruolati nello studio, entro i primi cinque giorni di vita, e hanno assunto la dieta stabilita sino alla diciassettesima settimana di vita. All'età di 18

mesi sono stati sottoposti a valutazione mediante *Bayley Scales of Infant Development*, 2nd edition (BSID-II). La dieta, arricchita con DHA e AA, si associava a un incremento medio di 7 punti, sull'indice di sviluppo mentale (MDI) della BSID-II. I gruppi trattati con DHA, da solo o in associazione con AA, hanno mostrato un vantaggio significativo, sul piano cognitivo e motorio, con un *trend* in miglioramento anche del linguaggio. Una significativa correlazione è stata evidenziata tra livelli di DHA nelle emazie a 4 mesi d'età (ma non a 12 mesi d'età) e l'indice di sviluppo mentale della BSID-II. Gli autori dello studio interpretano i risultati come conferma del fatto che il supplemento dietetico è il fattore determinante gli effetti verificati sulla MDI della BSID-II. Le loro conclusioni sostengono che gli acidi grassi essenziali n-3, in particolare il DHA, assunti dai neuroni nella tarda gravidanza e nel primo periodo successivo alla nascita, sono prerequisiti essenziali per un normale sviluppo cerebrale. L'importanza degli acidi grassi omega-3 nello sviluppo normale del sistema nervoso in prematuri era già nota. Questo studio conferma la loro importanza anche in bambini sani e in epoca post-natale²².

In un altro studio si è valutata l'acuità visiva e la stereoscopia a 17, 26 e 52 settimane dalla nascita, in neonati con dieta priva o arricchita con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA). A 17 settimane l'acuità visiva risultava migliore nel gruppo trattato con supplementazione. Il dato correlava positivamente con la concentrazione plasmatica di DHA. Una migliore acuità visiva a 52 settimane risultò correlata positivamente a più alte concentrazioni di DHA, nel plasma e nelle emazie²³.

Omega-3 e disturbi neuropsichiatrici infantili

L'apporto dietetico d'omega-3 influisce su diverse e complesse funzioni cerebrali, in rapporto al loro diretto effetto sui livelli di colesterolo, fosfolipidi e sfingomielina, nei sinaptosomi e nei microsomi neuronali cerebrali. Il consumo di lipidi risulta velocemente e continuamente correlato alla composizione di queste importanti strutture funzionali del neurone⁶². Gli omega-3 sono essenziali anche nella modulazione funzionale dell'appetito, della digestione, della termoregolazione e del sonno⁶³. Le carenze relative o assolute nell'apporto dietetico d'omega-3 potrebbero svolgere, in età pediatrica, perciò, un ruolo specifico nella fisiopatogenesi dei disturbi visivi, attentivi, motori e neurolinguistici.

Un deficit d'apporto dietetico e/o un disequilibrio tra acidi grassi essenziali n-3 e n-6 può correlarsi a diversi disturbi psicopatologici dello sviluppo, come deficit dell'apprendimento, disturbi neurolinguistici,

deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD) e autismo ^{64 65}.

In soggetti, con bassi livelli d'acidi grassi n-3, sono stati descritti numerosi disturbi del comportamento e del sonno, oltre che deficit cognitivi e d'apprendimento ⁶⁶. In uno studio, su 97 bambini dislessici, furono valutati i livelli plasmatici d'acidi grassi. I soggetti con più bassi livelli di omega-3 presentavano peggiori capacità di lettura, spelling, abilità generale e *working memory* uditiva, soprattutto tra i soggetti maschi ⁶³. In un altro studio, il deficit d'acidi grassi risultò significativamente elevato ($p < 0,001$) in soggetti dislessici, soprattutto nei maschi, rispetto ai controlli. In particolare, in questo studio fu evidenziata una stretta correlazione tra deficit d'acidi grassi e problemi neurolinguistici non solo visivi, ma anche uditivi e motori ⁶⁷.

È stata evidenziata una diretta correlazione tra bassi livelli di acidi grassi omega-3 e disturbi dell'apprendimento, in un ulteriore studio, sebbene sia stato ipotizzato, nel campione studiato, non solo un deficit dell'apporto dietetico, ma anche un probabile deficit metabolico specifico ⁶⁸.

Un altro studio di Burgess et al. (2000) ha confermato che i bambini, con queste deficienze lipidiche, presentavano disturbi del comportamento, dell'apprendimento e del ritmo sonno-veglia, assenti nei bambini di controllo sani ⁶⁹.

In dislessici adulti, inoltre, uno studio di risonanza magnetica spettroscopica con fosforo-31 ha evidenziato segni d'alterato *turnover* dei lipidi di membrana ⁷⁰.

In uno studio controllato e randomizzato, 41 bambini dislessici, d'età compresa tra gli 8 e i 12 anni, con difficoltà d'apprendimento e con punteggi sopra la media per l'ADHD, hanno ricevuto una supplementazione con acidi grassi o placebo. Dopo 12 settimane, si sono evidenziati effetti favorevoli sui disturbi del comportamento e sull'apprendimento, nei soggetti trattati con acidi grassi n-3 e n-6 ⁶⁴.

Il deficit di PUFA si associa a sete eccessiva, frequenti minzioni, pelle secca e desquamata e disturbi comportamentali. Poiché questi segni clinici risultano frequenti nei soggetti con ADHD, alcuni autori hanno ipotizzato una carenza di PUFA nei soggetti con ADHD. Un altro tipico segno della ADHD è una sorta di pseudo-intolleranza all'acido salicilico. Poiché i salicilati interferiscono con la ciclo-ossigenasi nel passaggio metabolico da PUFA a eicosanoidi, essi potrebbero esacerbare le problematiche connesse a bassi livelli di EPA e AA. Colquhoun & Bunday, già nel 1981, segnalavano, nei soggetti con ADHD, la frequente presenza di una condizione atopica, nonché una relativa deficienza di zinco ⁷¹.

Uno studio, su 53 pazienti affetti da ADHD e 43 soggetti di controllo, con età compresa tra 6 e 12 anni, ha evidenziato bassi livelli plasmatici di DHA e AA, con ridotti livelli plasmatici anche di EPA e bassi livelli di

AA nelle emazie ⁷². Secondo Stordy (2000), i disturbi del comportamento, tipici dei soggetti con ADHD, potrebbero essere l'espressione sintomatica di un inadeguato funzionamento delle membrane neuronali, per un deficit relativo delle componenti ad alto contenuto d'acidi grassi polinsaturi ⁷³.

I bambini con ADHD sembrano presentare un ridotto volume cerebrale ⁷⁴. Questo ridotto sviluppo volumetrico potrebbe essere relato al deficit di acidi grassi essenziali, sebbene non si abbia a tutt'oggi nessuna evidenza scientifica in merito, non essendo stati effettuati studi specifici. Ciò nonostante garantire un adeguato apporto di fosfolipidi ai bambini, in fase di sviluppo, sembra essere ragionevole, al fine di prevenire deficienze nutrizionali specifiche. A onor del vero, i pochi studi di supplementazione dietetica a scopo terapeutico, riportano risultati deludenti, dopo somministrazione di acido gamma-linolenico, in pazienti con ADHD ^{75 76}. Sedici pazienti affetti da ADHD, con età compresa tra 6 e 12 anni, in trattamento con psicostimolanti, sono stati trattati con supplementazione di DHA, in uno studio randomizzato in doppio cieco vs. placebo. Alla fine dello studio, sebbene il livello plasmatico di DHA risultasse essere oltre due volte superiore, rispetto ai soggetti di controllo, non è stata evidenziata alcuna significativa variazione di parametri obiettivi o soggettivi della sintomatologia tipica del disturbo ⁷⁷. Di recente sono stati evidenziati, al contrario, alcuni effetti terapeutici degli omega-3 sul disturbo dell'attenzione con iperattività negli adulti ⁷⁸.

Nei soggetti con disturbi dello spettro autistico sono stati evidenziati bassi livelli di PUFA n-3, nelle membrane cellulari dei globuli rossi ⁷⁹. Evidenze preliminari sembrano confermare, in questi soggetti, un eccesso dell'enzima PLA2, che rimuove gli acidi grassi polinsaturi dalle membrane fosfolipidiche. Alti livelli di quest'enzima sono stati evidenziati anche in soggetti dislessici e schizofrenici ⁸⁰. È probabilmente difficile valutare l'efficacia clinica di un trattamento di supplementazione dietetica, se si considera la gran variabilità sindromica, esistente tra pazienti diversi, portatori del cosiddetto disturbo autistico, in questa fase della vita ⁸¹.

Sicuramente la vita fetale e la prima infanzia sono periodi critici per lo sviluppo del tessuto nervoso. In quest'ottica un adeguato apporto di nutrienti essenziali, in particolare, di acidi grassi polinsaturi omega-3, dovrebbe essere garantito durante la gravidanza, l'allattamento e l'infanzia, e, razionalmente, durante tutta la vita ⁸².

Omega-3 e disturbi psicocognitivi nell'adulto

Lo stress ossidativo può portare a una perossidazione globale, con effetti più evidenti a livello neuronale, per la maggiore rilevanza funzionale delle membrane

fosfolipidiche, in queste cellule. Lo stress ossidativo potrebbe essere uno dei principali fattori eziopatogenetici della malattia schizofrenica, se si considera che l'alterazione ossidativa dei lipidi può modificare la conformazione e la funzionalità recettoriale, distortendo la trasduzione dei messaggi, e alterando, così, sostanzialmente, le funzioni di *information processing* cerebrale. La perossidazione neuronale può alterare il trasporto di membrana, la produzione di energia a livello mitocondriale, l'espressione genica, oltre alla trasduzione dei segnali, mediata dalle molecole a funzione recettoriale, immerse nella matrice fosfolipidica delle membrane neuronali ⁴¹.

DEMENTIA PRECOX E SPETTRO SCHIZOFRENICO

È, ovviamente, difficile distinguere quanto il disturbo funzionale, presente nella schizofrenia, possa essere secondario al danno ossidativo, da quanto consegua a una deficitaria assunzione dietetica e da quanto derivi da un alterato metabolismo degli acidi grassi di membrana ¹⁸. Alcuni autori hanno sostenuto che il deficit d'omega-3 evidenziato negli schizofrenici derivi da un alterato stress ossidativo, piuttosto che da deficit alimentari o metabolici di sintesi ⁸³. Qualunque sia il meccanismo sotteso a questo deficit è evidente che alcune strategie terapeutiche possono essere di relativo beneficio. L'assunzione regolare di antiossidanti, per via dietetica, può prevenire o contrastare la ridotta incorporazione d'omega-3 nelle membrane neuronali, conseguente allo stress ossidativo. A tal fine sono sicuramente utili supplementi alimentari a base di vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-carotene, enzima Q, flavonoidi e, ovviamente, acidi grassi essenziali omega-3. Ulteriori misure d'igiene possono essere diete a più basso apporto di calorie, con più bassi consumi di fumo e alcol, con maggiore attività motoria. Lo stile di vita dei pazienti schizofrenici è spesso orientato in senso inverso, con pesanti consumi di sigarette e, talora, cibi calorici e alcol, scarsa attività motoria e assunzione di sostanze e farmaci pro-ossidativi.

In schizofrenici cronici, ma anche in schizofrenici *drug-naive* all'esordio dei sintomi, sono stati evidenziati ridotti livelli di antiossidanti ed elevate concentrazioni di prodotti della perossidazione, tanto nel plasma quanto nel liquor ^{38-41 84 85}. Queste evidenze suggeriscono che un ruolo rilevante possa essere esercitato dallo stress ossidativo, nell'eziopatogenesi della schizofrenia. Un aumento della perossidazione lipidica plasmatica concorda con i bassi livelli d'acidi grassi polinsaturi, evidenziati a livello delle membrane fosfolipidiche eritrocitarie e neuronali ^{86 87}. I livelli d'acido arachidonico e di DHA nelle membrane delle emazie sono relativamente bassi negli schizofrenici cronici, rispetto a soggetti normali di controllo ⁸⁸.

Non manca la segnalazione di effetti clamorosamente terapeutici, del trattamento con l'estere etilico dell'EPA (E-EPA) in un paziente *drug-naive*, con

miglioramenti clinici drammatici dei sintomi positivi e negativi, in una schizofrenia, al suo primo esordio. La sintomatologia clinica sembra essersi correlata, in questo paziente, a una normalizzazione della composizione dei fosfolipidi di membrana degli eritrociti, con riequilibrio delle componenti n-3 e n-6, ma anche a una normalizzazione del contenuto in AA, probabilmente per inibizione della fosfolipasi A2 o per attivazione di una CoA-ligasi per gli acidi grassi ⁸⁹. Il recupero di questo paziente si è associato, inoltre, a una riduzione del *turnover* dei fosfolipidi di membrana, come evidenziato da uno studio seriale cerebrale alla MRI con fosforo-31 ⁹⁰.

In venti schizofrenici cronici, la supplementazione dietetica con 10 g/die di olio di pesce, a maggior contenuto di EPA, ha indotto un significativo miglioramento dei sintomi negativi (anedonia, affettività appiattita, apatia, rallentamento motorio), ma non variazioni significative dei sintomi positivi, alla *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Il miglioramento sintomatologico si è associato a un aumento dei livelli d'acidi grassi omega-3, negli eritrociti ⁹¹.

In uno studio su 19 giovani schizofrenici, alla loro ammissione, furono misurate le concentrazioni di PUFA a livello eritrocitario. La composizione dei fosfolipidi di membrana a livello eritrocitario sembra riflettere abbastanza fedelmente quella presente a livello neuronale. Fu somministrata la scala di Montgomery Asberg per la depressione e la PANSS. Vennero verificati, inoltre, aspetti dietetici, assetto ormonale e uso di cannabinoidi, essendo questi fattori che possono interferire sul metabolismo degli acidi grassi. Il DHA e gli acidi grassi C22: 5 n-3 e tutti gli acidi grassi n-9 risultarono significativamente più bassi nei pazienti, rispetto a soggetti sani di controllo. Non si trovarono, invece, significative differenze nel livello di AA. Le differenze di concentrazione degli acidi grassi non risultarono dipendere da variabili dietetiche, ormonali o da uso di cannabinoidi ⁹².

In uno studio, in doppio cieco contro placebo a gruppi paralleli, con dosi fisse e durata di 12 settimane, è stata investigata l'efficacia e la tollerabilità dell'E-EPA come trattamento *add on* in pazienti schizofrenici cronici gravi. Quaranta pazienti, con sintomi persistenti dopo almeno sei mesi di trattamento antipsicotico stabile, assunsero E-EPA o placebo in aggiunta al loro precedente trattamento farmacologico. A 12 settimane il gruppo trattato con E-EPA presentò una significativa riduzione del punteggio totale della PANSS, ma anche del punteggio di discinesia, rispetto al gruppo placebo. Secondo gli autori, l'EPA potrebbe essere considerato un trattamento aggiuntivo efficace e tollerato nella schizofrenia ⁹³.

In uno studio simile sono stati valutati gli effetti dell'E-EPA sulla sintomatologia psicopatologica persistente in pazienti che ricevevano diversi farmaci antipsicotici. Nello studio, 115 pazienti, affetti da

schizofrenia, definita secondo i criteri diagnostici del DSM-IV, assumevano rispettivamente: 31 clozapina, 48 un antipsicotico atipico e 36 un neurolettico. Placebo oppure 1,2 o 4 g/die di E-EPA furono dati in aggiunta alla terapia già in corso, per dodici settimane consecutive. L'E-EPA ridusse significativamente il livello di trigliceridi plasmatici, già elevati, soprattutto nei soggetti che assumevano clozapina. Nei soggetti che assumevano 2 g/die di E-EPA, si evidenziò un miglioramento della sintomatologia esplorata mediante PANSS, con effetti più evidenti nei soggetti in trattamento con clozapina. Fu evidenziata, inoltre, una correlazione diretta tra miglioramento sintomatologico e aumento negli eritrociti della concentrazione di AA⁹⁴.

Nell'ipotesi che lo stress ossidativo possa svolgere un ruolo nell'eziopatogenesi della schizofrenia è ragionevole supporre che l'assunzione dietetica di antiossidanti e omega-3 possa prevenire la malattia o almeno attenuarne la sintomatologia e migliorarne il decorso. Probabilmente, un'opportuna supplementazione dietetica può svolgere un effetto parzialmente terapeutico, anche nei pazienti più gravi, migliorando alcuni aspetti comportamentali e, soprattutto, riducendo il deterioramento cognitivo³⁸⁻⁴¹.

Una recente review Cochrane conclude la revisione sistematica della letteratura scientifica internazionale sull'argomento, sostenendo che l'uso degli acidi grassi polinsaturi omega-3, nella terapia della schizofrenia, resta ancora sperimentale. Più ampi e ben disegnati studi di verifica sono ancora necessari⁹⁵.

DEMENZA SENILE

Nel tessuto cerebrale, di pazienti affetti da morbo d'Alzheimer, sono state evidenziate differenze quantitative e qualitative nella composizione in acidi grassi, in particolare nella concentrazione di DHA, rispetto a soggetti normali di controllo di pari età. In uno studio sono stati studiati i livelli plasmatici totali di fosfolipidi, fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE) di lisofosfatidilcolina (LPC) in pazienti affetti da demenza senile di tipo Alzheimer (SDAT), altre forme di demenza (OD) o con deficit cognitivo senile non demenziale (CIND). Questi valori sono stati comparati a quelli ottenuti da un campione di soggetti anziani di controllo, con normali livelli cognitivi. I livelli plasmatici di fosfolipidi, di PC, di DHA, degli acidi grassi n-3, e il rapporto n-3/n-6 sono risultati significativamente più bassi nei soggetti con SDAT, OD e CIND. I livelli di DHA e di LPC sono risultati particolarmente ridotti, nei soggetti con CIND. Bassi livelli serici di DHA sembrano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di una demenza senile, presentandosi non solo nei pazienti affetti da SDAT, ma anche nei soggetti con altre forme di demenza o con semplice *impairment* cognitivo senile⁹⁶.

In uno studio, randomizzato contro placebo, della durata di sei mesi, sono stati valutati gli effetti dell'E-EPA in sette pazienti ospedalizzati, affetti da morbo di Huntington, in uno stadio (III) avanzato di malattia. Alla fine dello studio, tutti i pazienti trattati con E-EPA hanno presentato un miglioramento dei movimenti patologici oro-facciali, valutati mediante *Unified Huntington's Disease Rating Scale*, mentre tutti quelli in trattamento con placebo avevano presentato un netto peggioramento ($p < 0,03$). A un *follow-up*, con valutazione alla risonanza magnetica nucleare tridimensionale, è stata evidenziata una progressiva atrofia, nel gruppo trattato con placebo, mentre il gruppo trattato con E-EPA sembrava presentare, addirittura, un processo neuroplastico inverso⁹⁷. Ulteriori e più recenti evidenze cliniche confermano gli effetti protettivi, esercitati dagli omega-3, sul deterioramento cognitivo senile e demenziale⁹⁸⁻⁹⁹.

Omega-3 e disturbi del tono dell'umore

La deplezione d'acidi grassi polinsaturi omega-3, in particolare di DHA, interferisce significativamente su numerosi e diversi parametri funzionali neuronali. Numerosi studi hanno evidenziato un possibile ruolo di questa deplezione nell'eziopatogenesi di numerose patologie nervose e mentali, e, soprattutto, della depressione. Alcuni dati sembrano dimostrare che l'utilizzo d'omega-3 può ridurre il rischio di depressione, tanto quanto il rischio di malattia coronarica¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

DEPRESSIONE

Dati epidemiologici confermano il sovrapporsi delle aree del mondo, con minori consumi alimentari di pesce, e quelle con maggiore incidenza della malattia depressiva¹⁰². La forte associazione tra malattia coronarica e depressione potrebbe trovare nella carenza di omega-3 un comune fattore patogenetico¹⁰³. Numerose evidenze indirette sembrano suggerire una correlazione tra deficit d'omega-3 e disturbi del comportamento. Il rapido ridursi dei lipidi circolanti, per effetto degli inibitori dell'idrossimetilglutarilCoenzimaA reductasi (HMG-CoA), si associa a numerosi disturbi psicopatologici. In un database norvegese il 15% degli effetti collaterali di tipo psichiatrico risulta essere indotto dalle statine. Questi effetti collaterali includono ansietà, aggressività, depressione dell'umore, nervosismo e disturbi del ritmo sonno-veglia⁹⁹⁻¹⁰⁴. Ulteriori dati sono stati raccolti rispetto alla relazione tra serotonina e omega-3. In pazienti gravemente depressi sono stati evidenziati bassi livelli di acido 5-idrossiindolacetico (5HIAA), un metabolita della serotonina, nel liquor, nonché bassi livelli di colesterolo circolante. Le terapie che riducono il colesterolo, sembrano associarsi significativamente a un più alto rischio di suicidio¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Alcuni studio-

si hanno sostenuto che i bassi livelli di colesterolo possono interferire sul *turnover* della serotonina. Le diete e le terapie che riducono i grassi circolanti, riducono anche i livelli d'acidi grassi polinsaturi essenziali. Sembra che i livelli d'acidi grassi essenziali circolanti correlino direttamente con i livelli di 5HIAA liquorali^{46 101 107 108}. Le aree geografiche, dove l'assunzione dietetica d'omega-3 è più alta, presentano, di converso, minore incidenza epidemiologica di depressione. L'alcolismo e il periodo *post-partum* sono condizioni cliniche caratterizzate da bassi livelli d'omega-3, nell'organismo. Entrambe queste condizioni cliniche si correlano a una più alta incidenza di disturbi dell'umore. In soggetti depressi sono stati evidenziati bassi livelli d'omega-3, soprattutto DHA, nei fosfolipidi eritrocitari, rispetto a soggetti sani di controllo¹⁰⁹. I pazienti depressi presentano, inoltre, un rapporto più alto tra AA ed EPA nel loro plasma e nei loro eritrociti^{110 111}. Questi dati, nel loro insieme, suggeriscono un possibile coinvolgimento dei livelli d'omega-3 nella patogenesi della depressione. I dati in nostro possesso sull'efficacia terapeutica degli omega-3 nel trattamento del disturbo depressivo sono ancora scarsi. Ciò nonostante, l'ipotesi di una loro efficacia è stata ripetutamente segnalata^{112 113}. La depressione sembra associarsi a un aumento relativo dei livelli d'acidi grassi n-6 rispetto a quelli n-3, con incremento del rapporto n-6/n-3, e una riduzione assoluta dei livelli plasmatici ed eritrocitari d'omega-3. In soggetti depressi, alcuni autori hanno evidenziato: A. una significativa alterazione del metabolismo ossidativo; B. una correlazione diretta con i livelli serici e fosfolipidici dei PUFA n-6; C. una correlazione inversa con i livelli serici e fosfolipidici di EPA e DHA. I trattamenti antidepressivi non sembrano agire sugli acidi grassi essenziali. Nella depressione grave, a livello fosfolipidico, la carenza di PUFA n-3 si associa a un incremento compensatorio di altri acidi grassi e di c22: 5n-6^{114 115}. L'alterazione del metabolismo fosfolipidico, evidenziato nella depressione, se non trattato specificamente, persiste anche dopo un trattamento antidepressivo clinicamente efficace, mantenendo, comunque, il suo potenziale patogenetico¹¹⁶. In un campione di 3204 finlandesi, sono stati studiati i sintomi depressivi, mediante *Beck's Depression Inventory*, e i consumi approssimativi d'omega-3, con questionari strutturati specifici per l'apporto dietetico di pesce. L'analisi statistica di regressione multipla, corretta per i potenziali fattori confondenti, ha confermato che la probabilità di avere sintomi depressivi è significativamente più alta tra i soggetti con basso consumo di pesce¹¹⁷. Alcuni autori hanno suggerito una supplementazione d'omega-3, in senso terapeutico, nel trattamento delle depressioni subcliniche, delle depressioni di lieve o media entità sindromica, nonché come integrazione terapeutica nel trattamento delle depressioni più gravi¹¹⁸.

Di recente, sono apparsi in letteratura studi sugli effetti terapeutici della supplementazione con E-EPA, nel miglioramento clinico del singolo paziente depresso. L'EPA è stato aggiunto alla terapia antidepressiva di un paziente grave con una storia di oltre sette anni di depressione, resistente ai trattamenti e con ripetuti episodi suicidari. L'aggiunta, al trattamento antidepressivo già in atto, di E-EPA ha indotto un marcato miglioramento dei sintomi depressivi, entro un mese dall'inizio. Durante i nove mesi successivi di trattamento e studio, in questo paziente, la concentrazione relativa dei fosfomonoesteri cerebrali aumentò del 53%, il rapporto tra fosfomonoesteri e fosfodiesteri aumentò del 79%, confermando un riequilibrato *turnover* di fosfolipidi¹¹⁹. Uno studio di *neuroimaging* ha dimostrato che il trattamento con E-EPA si accompagna a ristrutturazioni morfologiche cerebrali con riduzione, in particolare, del volume dei ventricoli laterali¹²⁰.

L'efficacia dell'E-EPA purificato, come terapia aggiuntiva nel trattamento della depressione ricorrente unipolare, è stata valutata da alcuni clinici. I risultati, ottenuti su un campione di venti pazienti, hanno confermato un sensibile e rilevante effetto dell'associazione, già a partire dalla terza settimana di trattamento¹²¹. In un altro studio sono stati trattati settanta pazienti, affetti da depressione persistente e resistente alle terapie. I pazienti ricevevano in doppio cieco E-EPA o placebo in aggiunta alla corrente terapia antidepressiva, già in atto. In questo studio, inoltre, gli effetti del trattamento aggiuntivo con E-EPA sono risultati più evidenti al dosaggio di 1000 mg/die, anziché al dosaggio di 2000 o 4000 mg/die¹²².

È stato ipotizzato, inoltre, uno specifico meccanismo d'azione degli omega-3 nel trattamento della depressione, per effetti indotti direttamente nella modulazione della proteina *C-AMP Response Element Binding* (CREB) e del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)¹¹³. L'associazione tra deficit d'omega-3 e depressione potrebbe rappresentare la corretta base interpretativa della robusta correlazione tra depressione e infarto miocardico¹⁰³. Molti dei quadri patologici, correlabili alla carenza di omega-3 presentano, infatti, tra i loro sintomi clinici, uno slivellamento depressivo dell'umore^{123 124}.

DEPRESSIONE POST-PARTUM

La depressione *post-partum* è stimata insorgere, nelle donne in fase di puerperio, con una prevalenza superiore al 20%. Fattori di rischio riconosciuti sono: 1) un'anamnesi positiva per depressione *post-partum*; 2) pregressi disturbi del tono dell'umore nella storia personale^{125 126}. La depressione *post-partum*, come definita dal DSM-IV, insorge con i sintomi di una depressione maggiore, entro un mese dal parto. Nella letteratura psichiatrica sono riportati limiti temporali d'insorgenza molto più ampi, che talora arrivano sino

a un anno dal parto. Una percentuale, tra il 25 e il 50%, di puerpere ha episodi di depressione, che durano oltre sei mesi. Le donne con una depressione *post-partum* presentano più alti livelli d'ansia e rispondono più tardi e meno bene alle terapie antidepressive, rispetto ai soggetti con depressione, non insorta nel puerperio¹²⁷. L'incidenza e la gravità sintomatologica della depressione *post-partum* sembra essere in crescita nei paesi occidentali¹²⁸.

La fisiologia della gravidanza prevede la mobilitazione degli acidi grassi polinsaturi, dai depositi materni al feto. Il DHA è trasportato attivamente, attraverso la placenta, mediante una proteina di legame, verso il feto, che richiede sufficienti livelli d'omega-3, per poter avere un normale sviluppo neurologico¹²⁹⁻¹³¹. Il DHA si accumula, nel nascituro, nei conii d'accrescimento nervoso durante lo sviluppo prenatale, prevalentemente esterificato sotto forma di fosfatidiletanolamina, esercitando, così, effetti neuroprotettivi e di riduzione dell'attività PLA2¹³².

È stato dimostrato che gli acidi grassi essenziali, soprattutto il DHA, durante la gestazione, decrescono progressivamente nella madre¹³³. I livelli di DHA nella madre possono ridursi di oltre il 50% ed essere ancora insufficienti, sino a oltre sei mesi dal parto⁴³⁻⁵¹. I parti multipli possono aggravare tale condizione⁴⁴. Una supplementazione dell'apporto dietetico di questi composti, in fase gravidica, risulta, conseguentemente, opportuna e necessaria, tanto per la madre quanto per il feto. Senza una supplementazione dietetica la madre tende a una relativa insufficienza d'omega-3, soprattutto, di DHA. L'allattamento può prolungare nel tempo questa carenza relativa d'omega-3¹³⁴. La deplezione di DHA, nella tarda fase gestazionale, nel periodo immediatamente successivo al parto e nella successiva fase d'allattamento, potrebbe contribuire all'insorgere della depressione *post-partum*. La dieta materna influenza i livelli di DHA nel latte materno. Sembra che l'apporto dietetico quotidiano di DHA nelle donne nord-americane sia di circa 40-50 mg, mentre è stato calcolato in 200 mg nella donne europee e in 600 mg nelle donne giapponesi. Il livello di DHA nel latte materno può essere considerato, in un certo senso, un *marker* biologico dell'equilibrio metabolico, in acidi grassi polinsaturi omega-3, della madre⁴³⁻¹³⁵.

L'apporto dietetico di DHA sembra correlare inversamente con l'incidenza di depressione *post-partum*⁴⁶⁻¹⁰²⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. I dati di prevalenza della depressione *post-partum* sono stati valutati su 14.532 soggetti, reclutati in 41 diversi studi. Questi dati sono stati comparati ai livelli di DHA, EPA e AA, nel latte materno, e ai consumi dietetici medi di pesce, riportati in 23 paesi. Più alte concentrazioni di DHA nel latte materno ($r = -0,84$, $p < 0,0001$, $n = 16$ paesi) e più alti consumi di pesce ($r = -0,81$, $p < 0,0001$, $n = 22$ paesi) correlano con una più bassa prevalenza di depressione

*post-partum*⁴⁶. Il contenuto di AA ed EPA nel latte materno sembra, invece, non essere correlato alla prevalenza di depressione. È evidente l'opportunità di valutare sperimentalmente l'efficacia degli acidi grassi polinsaturi omega-3, nella prevenzione e nel trattamento della depressione *post-partum*.

DISTURBI BIPOLARI

I disturbi bipolari dell'umore rappresentano una condizione psicopatologica relativamente frequente e clinicamente rilevante. Diverse osservazioni cliniche e alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione diretta, fra maggior consumo di cibi d'origine marina (pesce, crostacei ecc.) e ridotta prevalenza di disturbo bipolare. Sono state messe a punto ricerche, allo scopo di valutare l'eventuale efficacia e sicurezza di una supplementazione dietetica, con omega-3, nel trattamento di soggetti affetti da disturbo bipolare¹³⁵⁻¹³⁶.

Uno studio ha evidenziato marcati effetti di stabilizzazione dell'umore, dopo assunzione di DHA ed EPA, in soggetti bipolari. Sono stati reclutati trenta pazienti, con età compresa tra 18 e 65 anni, d'entrambi i sessi, affetti da disturbo bipolare I o II, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV, con almeno un episodio maniacale o ipomaniacale nell'ultimo anno. Circa il 40% dei pazienti arruolati in questo studio potevano essere considerati *rapid cyclers*. Tutti i pazienti hanno proseguito la terapia, farmacologia e/o psicoterapeutica, già in atto, con una supplementazione dietetica media di 9,6 g/die d'olio di pesce, ricco in omega-3, oppure con un'equivalente quantità d'olio d'oliva, utilizzato come placebo di confronto. I quindici pazienti trattati con olio di pesce, oltre che per qualche disturbo gastro-enterico (alitosi tipica, nausea ecc.) si sono differenziati, dal gruppo di controllo, per un significativo periodo di remissione della sintomatologia ($p = 0,002$) valutata mediante *Hamilton Depression Scale*, *Global Assessment Scale* e *Clinical Global Impression*. Non sono state evidenziate differenze, al contrario, alla *Young Mania Rating Scale*. Nel gruppo omega-3 si sono registrate due ricadute cliniche, rispetto alle nove ricadute del gruppo di controllo. È stato evidenziato, perciò, nei pazienti bipolari trattati con omega-3, un miglioramento della sintomatologia psicopatologica, nel breve termine, ma anche un effetto preventivo sulle ricadute, soprattutto su quelle depressive, piuttosto che sul recidivare di episodi ipomaniacali o maniacali¹³⁷. Altre ricerche hanno evidenziato un significativo miglioramento clinico dei soggetti con depressione bipolare, trattati con omega-3 rispetto a quelli, appartenenti a un gruppo di confronto, trattati con placebo¹³⁸. Gli autori di un altro studio hanno portato a termine un *trial* clinico "in aperto" su un campione di 10 pazienti con depressione bipolare, trattati per un mese con omega-3. L'analisi dei risultati ha mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia depressiva

in 8 dei 10 pazienti trattati. Tuttavia, è difficile trarre conclusioni generali da un'osservazione clinica condizionata sia dall'esiguità del campione (10 pazienti), sia dalla mancanza di un gruppo di controllo, trattato con placebo. Non sempre i dati clinici raccolti hanno fornito indicazioni univoche¹³⁹.

Un'elevata quota di pazienti, affetti da disturbo bipolare, presenta frequenti ricadute, nonostante l'efficacia terapeutica dei trattamenti specifici con stabilizzatori dell'umore, come litio e valproato. Tutti i farmaci, con effetto stabilizzatore sull'umore, sembrano inibire la trasduzione del segnale, a livello del primo o del secondo messaggero. Ciò avvalorare l'ipotesi che un aumento dei livelli d'attivazione neuronale svolge un importante ruolo nella fisiopatogenesi del disturbo^{33 34 140 141}. Numerose evidenze biochimiche confermano sia l'incorporazione tra i fosfolipidi di membrana degli acidi grassi essenziali omega-3 sia un loro ruolo cruciale nella trasduzione dei segnali a livello neuronale^{27 142}. L'azione degli omega-3 sembra associata a una soppressione dell'attività neuronale, come secondo messaggero, del fosfatidil-inositolo, essendo in ciò sovrapponibile a quella esercitata da valproato e litio. L'assunzione di grandi quantità d'omega-3 si correla, a livello neuronale, con una riduzione della trasduzione di segnali, associati al fosfatidil-inositolo, all'acido arachidonico e ad altri sistemi^{142 143}.

I dati clinici, presenti in letteratura, circa l'uso degli omega-3 nel trattamento dei disturbi bipolari, sono interessanti, sebbene quantitativamente limitati e non sempre univoci. Ulteriori ricerche saranno indispensabili, in futuro, per precisarne meglio l'eventuale efficacia in acuto e nel lungo termine, nella profilassi delle ricadute depressive ed espansive, e, soprattutto nella ricerca di specifici predittori di risposta favorevole. Diversi autori, tuttavia, sulla base di numerosi e diversi studi clinici, considerano la supplementazione dietetica con acidi grassi essenziali omega-3 ben tollerata e clinicamente efficace, nel migliorare il decorso dei disturbi dell'umore, in particolare della malattia bipolare, quanto meno nel breve termine^{122 137-139 144 145}.

Omega-3, stress e controllo degli impulsi

In uno studio su 41 studenti è stata valutata l'efficacia di un trattamento con capsule oleose ad alto contenuto di DHA, con circa 1,5 g/die di principio attivo, nei tre mesi prima degli esami. È stata confrontata l'ostilità espressa, valutata con metodo psicometrico, all'inizio del trattamento e alla sua fine, che coincideva all'incirca con gli esami stessi. Il gruppo di controllo, che assumeva capsule oleose con olio di soia, alla fine dello studio, cioè, in fase di stress da esame, presentava un incremento del 58% dell'ostilità espressa,

mentre il gruppo trattato con DHA presentava una riduzione degli stessi indici del 14%¹⁴⁶. In uno studio molto simile, effettuato in assenza di condizioni di stress esterno, non furono evidenziate differenze tra i due gruppi trattati con e senza omega-3¹⁴⁷. Ciò ha suggerito ad alcuni investigatori di valutare gli effetti del DHA su cortisolo e catecolamine, quindi sulla risposta allo stress.

In uno studio, disegnato per valutare gli effetti del DHA sulla risposta allo stress, alcuni studenti (4 maschi e 3 femmine) hanno assunto 10 capsule oleose al di, ad alto contenuto di DHA, per 9 settimane consecutive, durante le quali, furono sottoposti a 20 esami didattici stressanti. Un gruppo di controllo (4 maschi e 3 femmine) assunse capsule oleose analoghe non contenenti DHA. All'inizio e alla fine dello studio furono misurati i livelli plasmatici d'adrenalina, noradrenalina e cortisolo. Le concentrazioni di noradrenalina risultarono significativamente ridotte (-31%, $p < 0,03$) nel gruppo in trattamento con DHA. Le altre catecolamine non differirono significativamente. La frazione plasmatica d'adrenalina, rispetto alla noradrenalina, nei soggetti trattati con DHA aumentò significativamente (+78%, $p < 0,02$). Sawazaki et al. (1999), nelle loro conclusioni, hanno sostenuto l'opportunità di supplementare la dieta dei soggetti sottoposti a stress di lunga durata, con elevati quantitativi di DHA¹⁴⁸.

Uno studio, in doppio cieco, randomizzato contro placebo, eseguito su 231 giovani prigionieri, ha evidenziato una riduzione significativa (-26,3%, $p = 0,03$) degli atti d'aggressività, da parte dei soggetti che ricevevano una dieta arricchita con vitamine, minerali e acidi grassi essenziali, rispetto al gruppo di controllo¹⁴⁹.

ESPERIENZA CLINICA

In uno studio clinico controllato, in doppio cieco contro placebo, della durata d'otto settimane, la monoterapia con E-EPA si è dimostrata efficace nel trattamento di trenta donne affette di disturbo *borderline* di personalità (DBP)¹⁵⁰.

Sulla base d'evidenze scientifiche e cliniche, nei soggetti con DBP e nei soggetti schizotipici, si può affermare, in sintesi estrema, che è stata dimostrata l'efficacia terapeutica:

- degli antipsicotici, nel discontrollo percettivo-cognitivo;
- di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), carbamazepina, valproato e litio, nel discontrollo affettivo;
- degli anticonvulsivanti, SSRI e litio, nella disregolazione degli impulsi, inclusi i comportamenti autolesivi e l'abuso di sostanze¹⁵¹⁻¹⁵³.

Gli antipsicotici atipici, in particolare, sono indicati dalle linee guida dell'*American Psychiatric Association* (APA) nel trattamento dei soggetti con DBP, per

i disturbi formali e/o di contenuto del pensiero, per le idee prevalenti di riferimento, per i deliri persecutori, per lo psicoticismo e per l'autolesionismo. In una recente esperienza clinica, in pazienti con DBP, trattati per oltre nove mesi consecutivi, è stata evidenziata, clinicamente, una chiara efficacia della quetiapina nel controllo dei comportamenti impulsivi e autolesivi, con riduzione degli episodi psicotici e dell'ideazione suicidaria¹⁵⁴.

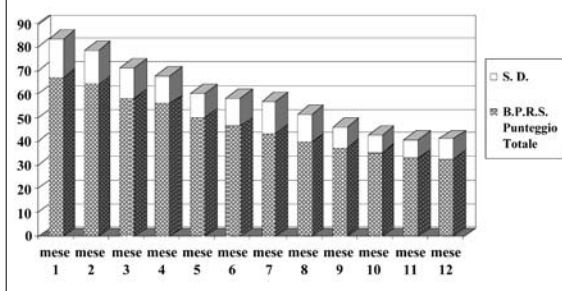
Nel rispetto dei criteri diagnostici del DSM-IV-TR, è stato selezionato un campione di venti pazienti ambulatoriali, affetti da disturbo *borderline* di personalità (14 maschi e 6 femmine, con età media di 32,24 anni [DS 12,45], storia clinica da 6 a 19 anni), con sintomatologia prevalente impulsiva e percettivo-cognitiva, afferenti al Centro di Salute Mentale di Genzano di Roma, del Dipartimento di Salute Mentale, articolazione dell'Azienda USL ROMA H.

I pazienti sono stati sottoposti alla somministrazione della *Diagnostic Interview for Borderline Patients* (DIB) punteggio medio = 8,75 range 7-10) all'inizio di uno studio pilota in aperto. Il campione di pazienti selezionato presentava un punteggio medio, alla scala d'impulsività della DIB, alto ($15,9 \pm 4,9$). La sintomatologia è stata valutata, in condizioni basali e ogni mese successivo, per dodici mesi consecutivi, utilizzando la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *Global Assessment Scale* (GAS) e l'*Aggression Questionnaire* (AQ).

La quetiapina, un antipsicotico con bassa potenza nell'antagonismo dopaminergico a livello dei recettori D2 e una potenza relativamente maggiore nell'antagonismo sui recettori serotoninergici 5HT2, sembra non possedere attività apprezzabile a livello dei recettori dopaminergici D1 e dei recettori colinergici muscarinici^{153 154}. Questo nuovo antipsicotico è stato somministrato per os, a dosi variabili da 600 mg/die a 900 mg/die (dosaggio medio 685,4 mg/die $\pm 98,8$ mg/die). La durata del trattamento è stata di sei mesi consecutivi con sola quetiapina. Successivamente il trattamento farmacologico è stato associato a una terapia in *add on* con E-EPA 2000 mg/die, per altri sei mesi. La *compliance* terapeutica è stata verificata mensilmente, con il conteggio delle pillole. Solo 6 pazienti hanno presentato un'occasionale mancata aderenza al trattamento, per non più di 4 giorni consecutivi. La sicurezza del trattamento è risultata ottima, con pochi e rari effetti collaterali (ipotensione ortostatica, sedazione, sonnolenza, costipazione) di minima intensità e durata, prevalentemente durante il primo mese di terapia con sola quetiapina. Mensilmente i pazienti erano sottoposti a esami ematochimici di controllo del quadro lipidico e della glicemia, nonché al controllo del peso corporeo.

La sintomatologia psicopatologica di questi pazienti, valutata mediante *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), si è progressivamente ridotta da una media

Fig. 1. *Brief Psychiatric Rating Scale*. Punteggio totale. *Brief Psychiatric Rating Scale*. Total score.



di 67,4 (DS 16,6) a una media di 46,9 (DS 11,7) ($p < 0,05$) dopo sei mesi di trattamento con sola quetiapina e a una media di 32,8 (DS 8,6) ($p < 0,01$) dopo ulteriori sei mesi di trattamento in *add on* con E-EPA (Fig. 1).

Il *Global Assessment Score* (GAS) è significativamente aumentato da una media di 30,5 (DS 6,6) a una media di 42,9 (DS 7,6) ($p < 0,05$) dopo sei mesi di trattamento con sola quetiapina e a una media di 49,6 (DS 8,5) ($p < 0,01$) dopo ulteriori sei mesi di trattamento in *add on* con E-EPA (Fig. 2).

L'*Aggression Questionnaire* (AQ) è composto di 29 *items*. Indaga quattro aspetti dell'aggressività: quella fisica (PA, 9 *items*); quella verbale (VA, 5 *items*); la rabbia (A, 7 *items*) e l'ostilità (H, 8 *items*). Lo strumento consente di valutare, non solo quanto un individuo è aggressivo, grazie al punteggio totale, ma anche, attraverso le *subscale*, come quest'aggressività si manifesta. Il punteggio totale può variare da 29 a 145¹⁵⁵. Nei pazienti studiati, il punteggio totale dell'AQ risulta ridursi, dopo sei mesi di trattamento con sola quetiapina, da 117,4 (DS 26,6) a 87,6 (DS 19,9) ($p < 0,05$), e ancor più dopo il trattamento in *add on* con E-EPA 57,8 (DS 22,6) ($p < 0,01$) (Fig. 3).

Dati i frequenti problemi di *compliance* che sorgono nel trattamento farmacologico di questi pazienti, la quetiapina potrebbe esser di particolare interesse cli-

Fig. 2. *Global Assessment Scale*. Punteggio totale. *Global Assessment Scale*. Total score.

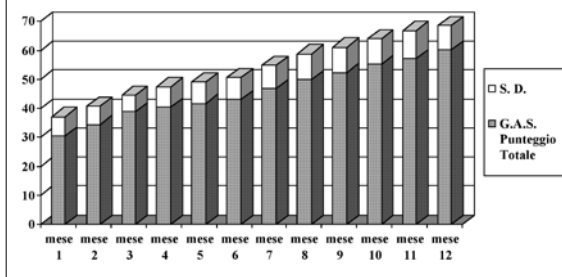
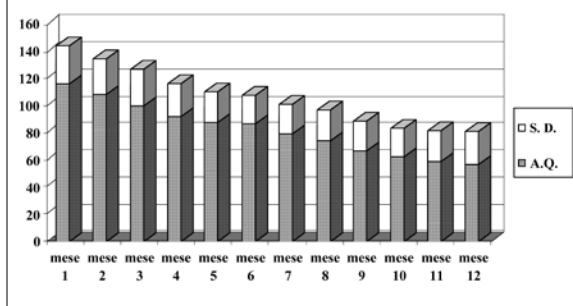
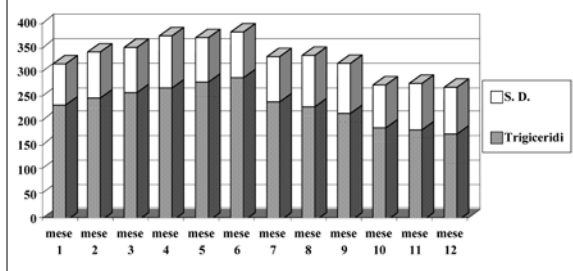


Fig. 3. *Aggression Questionnaire*. Punteggio totale. *Aggression Questionnaire. Total score.*



nico, in rapporto agli scarsi effetti extrapiramidali indotti. I risultati raggiunti, in quest'esperienza clinica, circa l'efficacia della quetiapina nel trattamento dei soggetti con DBP, vanno considerati solo indicativi e preliminari. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire se specifici sottogruppi di pazienti, affetti da DBP, possano essere più sensibili a questo specifico trattamento farmacologico. Nella nostra esperienza, l'associazione d'omega-3, in particolare di E-EPA, al trattamento con quetiapina sembra avere effetti terapeutici sinergici, sulle dimensioni psicopatologiche del BDP. L'effettiva sinergia del trattamento in *add on* con omega-3, nella terapia dei pazienti *borderline*, andrebbe comunque validata e verificata in studi clinici controllati. In particolare, i dati raccolti sembrano confermare che il trattamento in *add on* con omega-3 sortisce specifici e vantaggiosi effetti anche nel controllo della cosiddetta sindrome metabolica, indotta dagli antipsicotici atipici, con riduzione del livello di trigliceridemia (Fig. 4). Non si sono verificati, dopo trattamento in *add on* con E-EPA, variazioni apprezzabili del peso corporeo, né dei livelli di colesterolemia e di glicemia. Il controllo, degli effetti metabolici di una terapia farmacologica, è particolarmente importante, quando il trattamento va prolungato per intervalli di tempo relativamente lunghi e quando la psicopatologia si associa a bassi livelli di *compliance*

Fig. 4. Variazioni del livello di trigliceridemia. *Variations in serum levels of triglycerides.*



terapeutica e stili di vita "a rischio", come nel caso dei pazienti con DBP. Saranno necessari e opportuni, in futuro, studi clinici controllati contro placebo, così come confronti con altri antipsicotici atipici o classi differenti di farmaci, per valutare il rapporto rischio/beneficio, per ciascuno dei farmaci, potenzialmente efficaci, nel trattamento a lungo termine del DBP.

OMEGA-3 ED EFFETTI METABOLICI DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI

La presenza di una sindrome metabolica (SM) rappresenta un importante fattore di rischio per il diabete e per le malattie cardio-vascolari. La prevalenza di questa sindrome tra i pazienti in trattamento con antipsicotici atipici è stata di recente valutata, in maniera estensiva, su 430 pazienti schizofrenici, che afferivano all'ospedale psichiatrico universitario di Lovanio in Belgio. La sindrome metabolica può essere diversamente definita in accordo con i criteri diagnostici adottati. In accordo con i criteri del *National Cholesterol Education Program* (NCEP, *Adult Treatment Protocol*, ATP-III) presentava questa sindrome il 28,4% dei pazienti. Adottando i criteri diagnostici dell'*International Diabetes Federation* (IDF) la percentuale raggiungeva il 36%. In ogni caso, la sindrome metabolica era presente in almeno il doppio dei pazienti trattati, rispetto a soggetti di controllo di pari età, provenienti dalla stessa popolazione¹⁵⁶.

La SM è stata valutata, in un altro studio, in rapporto all'assetto metabolico lipidico. I risultati di questo studio hanno confermato l'influenza esercitata, sull'insorgenza della SM, da tre fattori: A. un basso livello ematico d'acido linoleico (LA); B. un alto consumo dietetico di grassi saturi; C. un insufficiente apporto di PUFA n-3¹⁵⁷.

In un recente articolo scientifico, è stato evidenziato che l'insorgere della SM in pazienti trattati con antipsicotici atipici è direttamente legato all'incremento ponderale, con effetti connessi tanto all'adiposità, quanto al metabolismo glicidico. Gli antipsicotici che inducono maggiore incremento ponderale, come olanzapina e clozapina, si associano a un rischio nettamente più alto per l'insorgere di una SM¹⁵⁸.

Ventotto pazienti, in trattamento con clozapina, sono stati sottoposti a un regime dietetico con supplementazione di omega-3 (1,8 g di EPA e 1,2 g di DHA/die). L'assetto lipidico è stato valutato, in uno studio in aperto, prima e dopo quattro settimane di assunzione d'omega-3. Il trattamento in *add on* con omega-3 ha ridotto del 22% il livello di trigliceridi, inducendo un incremento del colesterolo totale del 6,6% e un incremento del colesterolo LDL di circa il 22%¹⁵⁹.

Un aumentato apporto d'omega-3 può migliorare le alterazioni nella trasduzione del segnale insulinico e prevenire alterazioni dell'omeostasi glucidica, evitando l'insorgere di un diabete mellito di tipo 2. Questi effetti

sono largamente mediati dagli acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA n-3) e dai loro effetti sul muscolo e sul fegato. I PUFA n-3 riducono i triacilgliceroli plasmatici e migliorano il profilo lipoproteico, riducendo la frazione delle piccole, dense e aterogene lipoproteine a bassa densità (LDL), ma non del colesterolo LDL ¹⁶⁰.

Probabili meccanismi d'azione degli omega-3 e limiti al loro uso

Le citochine sono importanti mediatori biologici. La loro produzione è, perciò, strettamente controllata. Un'eccessiva produzione di citochine contribuisce alla patogenesi di malattie acute e croniche di tipo infiammatorio, autoimmune, aterosclerotico e neoplastico. Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che la produzione delle citochine può essere ridotta, dagli acidi grassi polinsaturi essenziali a lunga catena n-3. Gli omega-3 sono efficaci nel ridurre la severità sintomatologica di diverse malattie autoimmuni, infiammatorie, aterosclerotiche e dell'anoressia indotta da citochine. La riduzione delle citochine, se eccessiva, può, però, inficiare un'opportuna risposta immunitaria. Inoltre, un aumento dell'apporto d'omega-3 senza un'adeguata protezione antiossidante potrebbe non essere sufficiente nel ridurre la formazione di radicali liberi e la perossidazione lipidica. Una tale condizione può associarsi a una riduzione delle funzioni mediate dalle cellule T e dell'attività delle cellule *natural killer*, nonché della citotossicità macrofagica ¹⁶¹. Il delicato equilibrio, esistente a livello cerebrale, tra omega-3 e sistemi antiossidanti, potrebbe spiegare alcuni effetti clinici, apparentemente paradossali, in cui dosi inferiori d'omega-3 ottengono effetti migliori su alcuni parametri sintomatologici, in condizioni psichiatriche, rispetto a dosi più alte. Gli effetti negativi di un eccesso d'omega-3 sono equilibrati da un adeguato apporto d'antiossidanti, per esempio, di vitamina A, di vitamina C e di vitamina E. I dati sperimentali supportano l'ipotesi che un incremento dietetico, dell'apporto d'acidi grassi polinsaturi n-6, può aumentare la perossidazione lipidica neuronale. Anche quest'effetto può essere contrastato dall'apporto dietetico di antiossidanti. L'effetto d'apporti dietetici eccessivi d'omega-3 sulla perossidazione neuronale è tuttora incerto. In alcuni studi clinici, i soggetti con diete più ricche di PUFA n-3 e n-6, in ogni modo, presentavano un'incidenza di patologie aterosclerotiche più bassa rispetto ai gruppi di controllo. Ciò nonostante una dieta con un apporto calorico di lipidi superiore al 10% non è raccomandabile, per gli effetti negativi indotti su altri elementi dell'omeostasi metabolica. Al di sotto di questa percentuale nessun'evidenza è stata trovata su eventuali effetti negativi dell'assunzione dietetica di PUFA n-6 o n-3 ¹⁶².

Conclusioni e prospettive

L'utilizzo di medicine complementari e pseudo-alternative, nei pazienti affetti da disturbi mentali è, purtroppo, una pratica diffusa e frequente. Questi rimedi complementari non sempre hanno un'evidenza scientifica, che ne giustifichi l'uso, mancando spesso evidenze, non solo della loro efficacia, ma, talora, anche della loro innocuità ¹⁶³.

Le evidenze scientifiche sin qui raccolte sull'efficacia clinica, come terapia aggiuntiva, degli acidi grassi polinsaturi omega-3, in diversi quadri psicopatologici, per quanto interessanti sono lontane dall'essere esaustive.

La ricerca circa il loro meccanismo d'azione risulta, al contrario, molto stimolante, fornendoci l'occasione per approfondire le nostre conoscenze su aspetti neurobiologici d'estrema rilevanza, relativi al ruolo dei lipidi in un tessuto, quello nervoso, in cui la loro presenza anatomica e funzionale è preponderante. Probabilmente, la prossima e imminente introduzione in terapia di farmaci, derivati dagli endocannabinoidi, molecole lipidiche, con specifici effetti di modulazione neuronale, riporterà l'attenzione di molti clinici e ricercatori, sul possibile ruolo svolto dalle membrane fosfolipidiche e dalla loro complessa fisiopatologia nell'eziopatogenesi di molti e diversi quadri psicopatologici. I fosfolipidi di membrana svolgono un ruolo essenziale, nel regolare il potenziale d'azione, la trasduzione dei segnali a livello sinaptico e i complessi meccanismi dell'eccitazione o dell'inibizione neuronale. I canali di membrana, i recettori, i trasportatori e molte altre proteine di membrana sono, direttamente o indirettamente, influenzati dalla membrana fosfolipidica, in cui sono funzionalmente immersi. L'attività fisiologica di molte di queste molecole è regolata dalla fosforilazione proteica, per l'azione svolta da una classe d'enzimi denominata proteinkinasi. Gli effetti benefici, spesso sovrapponibili, d'alcuni antipsicotici atipici, d'alcuni antidepressivi e d'alcuni anticonvulsivanti, ma anche degli acidi grassi omega-3 e d'alcuni cannabinoidi, potrebbero avere un loro importante e comune meccanismo d'azione negli effetti indotti sulle proteinkinasi, con conseguenti adattamenti morfo-funzionali delle membrane neuronali. Questi cambiamenti potrebbero aiutare la cellula a mantenere una condizione di relativa omeostasi eccitatoria. Ciò renderebbe ragione, inoltre, degli effetti di tipo neuroprotettivo esercitati da queste diverse sostanze. Un meccanismo d'azione comune, di questo genere, potrebbe giustificare, inoltre, l'efficacia di queste sostanze in condizioni cliniche e psicopatologiche relativamente distanti tra loro, sul piano nosografico e patologico, quali demenze, schizofrenia, disturbi dell'umore e malattie cerebrovascolari.

È verosimile che il vasto spettro dei disordini psichiatrici correlabili alla carenza d'omega-3 possa trovare,

in futuro, un'interpretazione meno dietetica e più correttamente genetica, in rapporto agli enzimi coinvolti nel metabolismo degli acidi grassi, ma anche in rapporto ai complessi aspetti strutturali e funzionali, propri di questi composti, a livello neurobiologico, nelle varie strutture citoplasmatiche e di membrana del tessuto nervoso^{123 124}.

Gli effetti degli omega-3 nella prevenzione e nel controllo della sindrome metabolica, aggravata dall'uso d'antipsicotici atipici, sono probabilmente mediati dall'attività di fattori di trascrizione e dall'espressione di geni coinvolti nella sintesi e nell'ossidazione lipidica. Numerosi altri effetti degli omega-3 possono contribuire a ridurre la pericolosità clinica della sindrome metabolica, quali la modulazione dell'infiammazione, l'attività esercitata sull'aggregazione piastrinica e sulla funzione endoteliale, nonché sulla pressione arteriosa. Gli studi di comparazione degli effetti sulla SM dei due principali omega-3 sono molto limitati.

È, tuttavia, ipotizzabile che il DHA sia efficace tanto quanto l'EPA nella correzione di numerosi fattori di rischio. Ovviamente l'uso del PUFA n-3 potrebbe essere considerato all'interno di una strategia più ampia di cambiamento dello stile di vita, che dovrebbe includere una dieta equilibrata con un buon apporto di pesce e la pratica regolare di un'attività motoria, continua, moderata e non stressante^{2 5 164}.

Alla luce di quanto detto, in questo breve *excursus*, si può concludere con la considerazione che a livello biologico, soprattutto a livello biochimico e cellulare, non esiste alcuna distanza tra psichiatria e neurologia e, ancor più, tra psichiatria e medicina^{55 165}. Forse, abbiamo ancora qualche lezione da apprendere dai grandi maestri spirituali indiani, estensori delle *Upanishad Vediche*, che migliaia d'anni or sono, sorprendentemente, scrivevano: "... costituita di cibo, mio caro, è la mente ..." (Chandogya Upanishad, VI, 5, 4).

Bibliografia

- ¹ Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. *N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med 2002;112:298-304.
- ² Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. *Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med 2002;346:1113-8.
- ³ Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al.; GISSI-Prevenzione Investigators. *Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione*. Circulation 2002;105:1897-903.
- ⁴ Kang JX, Leaf A. *Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids*. Am J Clin Nutr 2000;71:202-7.
- ⁵ Connor WE. *Importance of n-3 fatty acids in health and disease*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl.1):171-5.
- ⁶ Horrocks LA, Yeo YK. *Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA)*. Pharmacol Res 1999;40:211-25.
- ⁷ Peet M, Glen I, Horrobin DF, editors. *Phospholipid spectrum disorder in psychiatry*. Carnforth. Marius Press 1999.
- ⁸ Rudin DO. *The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra*. Biol Psychiatry 1981;16:837-50.
- ⁹ Rudin DO. *The dominant diseases of modernized societies as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate beriberi*. Med Hypotheses 1982;8:17-47.
- ¹⁰ Burr ML. *Lessons from the story of n-3 fatty acids*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl.1):397-8.
- ¹¹ Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. *Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl.1):179-88.
- ¹² Salem N. *Omega-3 fatty acids: molecular and biochemical aspects*. New protective roles for selected nutrients. New York. Alan E. Liss. 1989.
- ¹³ Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. *Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system*. Lipids 2001;36:945-59.
- ¹⁴ Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N Jr. *Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans*. J Lipid Res 2001;42:1257-65.
- ¹⁵ James MJ, Gibson RA, Cleland LG. *Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production*. Am J Clin Nutr 2000;71:343-8.
- ¹⁶ De Caterina R, Liao JK, Libby P. *Fatty acid modulation of endothelial activation*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl.1):213-23.
- ¹⁷ Simopoulos AP. *Essential fatty acids in health and chronic disease*. Am J Clin Nutr 1999;70(Suppl.3):560-9.
- ¹⁸ Mahadik SP, Evans DR. *Essential fatty acids in the treatment of schizophrenia*. Drugs of Today 1997;33:5-17.
- ¹⁹ Mitchell DC, Gawrisch K, Litman BJ, Salem N Jr. *Why is docosahexaenoic acid essential for nervous system function?* Biochem Soc Trans 1998;26:365-70.
- ²⁰ Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. *Workshop on the Essentiality of and Recommended Dietary Intakes for Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids*. J Am Coll Nutr 1999;18:487-9.
- ²¹ Simopoulos AP. *Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids*. Poult Sci 2000;79:961-70.
- ²² Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. *A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants*. Dev Med Child Neurol 2000;42:174-81.
- ²³ Birch EE, Hoffman DR, Castaneda YS, Fawcett SL, Birch DG, Uauy RD. *A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age*. Am J Clin Nutr 2002;75:570-80.
- ²⁴ Champoux M, Hibbeln JR, Shannon C, Majchrzak S, Suomi SJ, Salem N Jr, et al. *Fatty acid formula supplementation*

- and neuromotor development in rhesus monkey neonates. *Pediatr Res* 2002;51:273-81.
- 25 San Giovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. *Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants*. *Pediatrics* 2000;105:1292-8.
 - 26 Rapoport SI, Chang MC, Spector AA. *Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain*. *J Lipid Res* 2001;42:678-85.
 - 27 Schiefermeier M, Yavin E. *N-3 deficient and docosa-hexaenoic acid-enriched diets during critical periods of the developing prenatal rat brain*. *J Lipid Res* 2002;43:124-31.
 - 28 Crawford M. *Placental delivery of arachidonic and docosa-hexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants*. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl.1):275-84.
 - 29 Richards MP, Pettitt PB, Stiner MC, Trinkaus E. *Stable isotope evidence for increasing dietary breadth in the European mid-Upper Paleolithic*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6528-32.
 - 30 Nunez EA. *Fatty acids involved in signal cross-talk between cell membrane and nucleus*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:429-34.
 - 31 Mirnikjoo B, Brown SE, Kim HF, Marangell LB, Sweatt JD, Weeber EJ. *Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids*. *J Biol Chem* 2001;276:10888-96.
 - 32 Chen G, Hasanat KA, Bebchuk JM, Moore GJ, Glitz D, Manji HK. *Regulation of signal transduction pathways and gene expression by mood stabilizers and antidepressants*. *Psychosom Med* 1999;61:599-617.
 - 33 Chen G, Masana MI, Manji HK. *Lithium regulates PKC-mediated intracellular cross-talk and gene expression in the CNS in vivo*. *Bipolar Disord* 2000;2:217-36.
 - 34 Seung Kim HF, Weeber EJ, Sweatt JD, Stoll AL, Marangell LB. *Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity in vitro*. *Mol Psychiatry* 2001;6:246-8.
 - 35 Venkatraman J, Meksawan K. *Effects of dietary omega-3 and omega-6 lipids and vitamin E on chemokine levels in autoimmune-prone MRL/MpJ-lpr/lpr mice*. *J Nutr Biochem* 2002;13:479-81.
 - 36 Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, Sthoeger ZM. *N-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity*. *Isr Med Assoc J* 2002;4:34-8.
 - 37 Rapoport SI, Bosetti F. *Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder?* *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:592-6.
 - 38 Mahadik SP, Scheffer RE. *Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;55:45-54.
 - 39 Mahadik SP, Mukherjee S. *Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review*. *Schizophr Res* 1996;19:1-17.
 - 40 Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. *Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis*. *Biol Psychiatry* 1998;43:674-9.
 - 41 Mahadik SP, Evans D, Lal H. *Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:463-93.
 - 42 Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, et al. *Evidence for the unique function of docosa-hexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain*. *Lipids* 1999;34(Suppl.1):39-47.
 - 43 Al MD, van Houwelingen AC, Kester ADM, Hasaart THM, De Jong AEP, Hornstra G. *Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status*. *Br J Nutr* 1995;74:55-68.
 - 44 Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. *Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome*. *Am J Clin Nutr* 2000;71:285-91.
 - 45 Matorras R, Ruiz JJ, Perteagudo L, Barbazan MJ, Diaz A, Valladolid A, et al. *Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy*. *J Perinat Med* 2001;29:293-7.
 - 46 Hibbeln JR. *Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis*. *J Affect Disord* 2002;69:15-29.
 - 47 Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, et al. *Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women*. *Pediatrics* 2001;108:E82.
 - 48 Olsen SF, Hansen HS, Sommer S, Jensen B, Sorensen TI, Secher NJ, et al. *Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark*. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1203-9.
 - 49 Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. *Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration*. *Lancet* 1992;339:1003-7.
 - 50 Petridou E, Koussouri M, Toupadaki N, Youroukos S, Papa-vassiliou A, Pantelakis S, et al. *Diet during pregnancy and the risk of cerebral palsy*. *Br J Nutr* 1998;79:407-12.
 - 51 Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. *Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies*. *Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team*. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:382-95.
 - 52 Olsen SF, Secher NJ. *Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study*. *BMJ* 2002;324:447-9.
 - 53 Wainwright PE. *Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms*. *Proc Nutr Soc* 2002;61:61-9.
 - 54 Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, et al. *The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids*. *Am J Clin Nutr* 2002;75:662-7.
 - 55 Manna V, Daniele MT, Pinto M. *Disedonia. Ruolo della disregolazione omeostatica edonica nelle dipendenze patologiche da sostanze ed in altri disturbi psicopatologici*. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2003;9:71-92.
 - 56 Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, Guilloteau D, Chalon S. *Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage*. *J Lipid Res* 2002;43:1209-19.
 - 57 Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada E. *Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents EEG and learning ability in rat*. *Behav Brain Res* 2002;131:193-203.

- ⁵⁸ Holman RT, Johnson SB, Ogburn PL. *Deficiency of essential fatty acids and membrane fluidity during pregnancy and lactation*. Proc Natl Acad Sci 1991;88:4835-9.
- ⁵⁹ Willatts P, Forsyth JS, Di Modugno MK, Varma S, Colvin M. *Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age*. Lancet 1998;352:688-91.
- ⁶⁰ Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. *The association between duration of breastfeeding and adult intelligence*. JAMA 2002;287:2365-71.
- ⁶¹ Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman B, Lammi-Keefe CJ. *Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning*. Am J Clin Nutr 2002;76:608-13.
- ⁶² Wainwright PE. *Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development?* Neurosci Biobehav Rev 1992;16:193-205.
- ⁶³ Richardson AJ, Puri BK. *The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:79-87.
- ⁶⁴ Richardson AJ, Puri BK. *A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:233-9.
- ⁶⁵ Richardson AJ, Ross MA. *Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:1-9.
- ⁶⁶ Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR. *Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems*. Physiol Behav 1996;59:915-20.
- ⁶⁷ Taylor KE, Richardson AJ. *Visual function, fatty acids and dyslexia*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:89-93.
- ⁶⁸ Taylor KE, Higgins CJ, Calvin CM, Hall JA, Easton T, McDaid AM, et al. *Dyslexia in adults is associated with clinical signs of fatty acid deficiency*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:75-8.
- ⁶⁹ Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. *Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl.1):327-30.
- ⁷⁰ Richardson AJ, Cox IJ, Sargentoni J, Puri BK. *Abnormal cerebral phospholipid metabolism in dyslexia indicated by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy*. NMR Biomed 1997;10:309-14.
- ⁷¹ Colquhoun I, Bunday S. *A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children*. Med Hypotheses 1981;7:673-9.
- ⁷² Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. *Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder*. Am J Clin Nutr 1995;62:761-8.
- ⁷³ Stordy BJ. *Dark adaptation, motor skills, docosahexaenoic acid, and dyslexia*. Am J Clin Nutr 2000;71:323-6.
- ⁷⁴ Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. JAMA 2002;288:1740-8.
- ⁷⁵ Aman MG, Mitchell EA, Turbot SH. *The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children*. J Abnorm Child Psychol 1987;15:75-90.
- ⁷⁶ Arnold LE, Kleycamp D, Votolato NA. *Gamma-linolenic acid for attention deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine*. Biol Psychiatry 1989;25:222-8.
- ⁷⁷ Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Pediatr 2001;139:189-96.
- ⁷⁸ Young GS, Conquer JA, Thomas R. *Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder*. Reprod Nutr Dev 2005;45:549-58.
- ⁷⁹ Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR. *Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders?* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:21-5.
- ⁸⁰ MacDonell LE, Skinner FK, Ward PE, Glen AI, Glen AC, Macdonald DJ, et al. *Increased levels of cytosolic phospholipase A2 in dyslexics*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000;63:37-9.
- ⁸¹ Slade M, Priebe S. *Are randomised controlled trials the only gold that glitters?* Br J Psychiatry 2001;179:286-7.
- ⁸² Connor WE, Neuringer M. *The effects of n-3 fatty acid deficiency and repletion upon the fatty acid composition and function of the brain and retina*. Prog Clin Biol Res 1988;282:275-94.
- ⁸³ Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, Horrobin D, Reynolds G. *Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients*. J Psychiatr Res 1995;29:227-32.
- ⁸⁴ Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE, Kelkar H. *Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis*. Schizophr Res 1996;19:19-26.
- ⁸⁵ Khan M, Evans D, Gunna V, Scheffer R, Parikh V, Mahadik S. *Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics*. Schizophr Res 2002;58:1-7.
- ⁸⁶ Rotrosen J, Wolkin A. *Phospholipid and prostaglandin hypothesis of schizophrenia*. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press 1987, p. 759-64.
- ⁸⁷ Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. *Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls*. Biol Psychiatry 1991;30:795-805.
- ⁸⁸ Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. *Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients and the clinical effects of dietary supplementation*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55:71-5.
- ⁸⁹ Richardson AJ, Easton T, Puri BK. *Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid*. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10:189-93.

- ⁹⁰ Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DF, Easton T, Saeed N, Oatridge A, et al. *Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes*. *Int J Clin Pract* 2000;54:57-63.
- ⁹¹ Laugharne JD, Mellor JE, Peet M. *Fatty acids and schizophrenia*. *Lipids* 1996;31(Suppl.1):163-5.
- ⁹² Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. *Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group*. *Biol Psychiatry* 2001;49:510-22.
- ⁹³ Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, Van Rensburg SJ. *Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1596-8.
- ⁹⁴ Peet M, Horrobin DF; E-E Multicentre Study Group. *A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms*. *J Psychiatr Res* 2002;36:7-18.
- ⁹⁵ Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. *Polysaturated fatty acid supplementation for schizophrenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD001257.
- ⁹⁶ Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. *Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment*. *Lipids* 2000;35:1305-12.
- ⁹⁷ Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, Corridan BJ, Richardson AJ, Hajnal JV, et al. *MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment*. *Neuroreport* 2002;13:123-6.
- ⁹⁸ Bourre JM. *Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing*. *J Nutr Health Aging* 2004;8:163-74.
- ⁹⁹ Bourre JM. *Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging*. *J Nutr Health Aging* 2005;9:31-8.
- ¹⁰⁰ Hibbeln JR, Palmer JW, Davis JM. *Are disturbances in lipid-protein interactions by phospholipase-A2 a predisposing factor in affective illness?* *Biol Psychiatry* 1989;25:945-61.
- ¹⁰¹ Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N Jr. *Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids*. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (Suppl.1):331-8.
- ¹⁰² Hibbeln JR. *Fish consumption and major depression*. *Lancet* 1998;351:1213.
- ¹⁰³ Severus WE, Littman AB, Stoll AL. *Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder*. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:280-93.
- ¹⁰⁴ Buajordet I, Madsen S, Olsen H. *[Statins: the pattern of adverse effects with emphasis on mental reactions. Data from a national and an international database]*. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997;117:3210-3.
- ¹⁰⁵ Golomb BA. *Cholesterol and violence: is there a connection?* *Ann Intern Med* 1998;128:478-87.
- ¹⁰⁶ Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. *Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500.
- ¹⁰⁷ Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem Jr N. *Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in CSF among healthy controls, early and late onset alcoholics*. *Biol Psychiatry* 1998;15;44:235-42.
- ¹⁰⁸ Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE, et al. *A replication study of violent and non-violent subjects: CSF metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids*. *Biol Psychiatry* 1998;44:243-9.
- ¹⁰⁹ Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. *Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients*. *Biol Psychiatry* 1998;43:315-9.
- ¹¹⁰ Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. *Fatty acid composition in major depression: decreased omega-3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids*. *J Affect Disord* 1996;38:35-46.
- ¹¹¹ Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. *Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression*. *Lipids* 1996;31(Suppl.):157-61.
- ¹¹² Mischoulon D, Fava M. *Docosahexaenoic acid and omega-3 fatty acids in depression*. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:785-94.
- ¹¹³ Logan AC. *Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression*. *Altern Med Rev* 2003;8 410-25.
- ¹¹⁴ Peet M. *Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:477-85.
- ¹¹⁵ Peet M, Stokes C. *Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders*. *Drugs* 2005;65:1051-9.
- ¹¹⁶ Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. *Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients*. *Psychiatry Res* 1999;85:275-91.
- ¹¹⁷ Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukka A, Viinamaki H, et al. *Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland*. *Psychiatr Serv* 2001;52:529-31.
- ¹¹⁸ Peet M, Horrobin DF. *A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:913-9.
- ¹¹⁹ Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. *Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover*. *Int J Clin Pract* 2001;55:560-3.
- ¹²⁰ Puri BK, Counsell SJ, Richardson AJ, Horrobin DF. *Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:91-2.
- ¹²¹ Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. *Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder*. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-9.

- ¹²² Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. *Omega-3 fatty acids and mood disorders*. Am J Psychiatry 2006;163:969-78.
- ¹²³ Horrobin DF, Bennett CN. *Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999;60:217-34.
- ¹²⁴ Horrobin DF, Bennett CN. *New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999;60:141-67.
- ¹²⁵ Pariser SF. *Women and mood disorders. Menarche to menopause*. Ann Clin Psychiatry 1993;5:249-54.
- ¹²⁶ Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. *Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl.2):29-33.
- ¹²⁷ Hendrick V, Altshuler L, Strouse T, Grosser S. *Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment*. Depress Anxiety 2000;11:66-72.
- ¹²⁸ Regan J, Alderson A. *Criminal responsibility or lack of cultural awareness? The Andrea Yates story*. Tenn Med 2002;95:337-9.
- ¹²⁹ Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. *Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids*. Life Sci 1998;63:235-40.
- ¹³⁰ Dutta-Roy AK. *Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta*. Am J Clin Nutr 2000;71:315-22.
- ¹³¹ Martin RE, Wickham JQ, Om AS, Sanders J, Ceballos N. *Uptake and incorporation of docosahexaenoic acid (DHA) into neuronal cell body and neurite/nerve growth cone lipids: evidence of compartmental DHA metabolism in nerve growth factor-differentiated PC12 cells*. Neurochem Res 2000;25:715-23.
- ¹³² Martin RE. *Docosahexaenoic acid decreases phospholipase A2 activity in the neuritis/nerve growth cones of PC12 cells*. J Neurosci Res 1998;54:805-13.
- ¹³³ Hornstra G, Al DM, Van Houwelingen AC, Foreman-van Drongelen M. *Essential fatty acids in pregnancy and early human development*. Eur J Obstet Gyn Reprod Biol 1995;61:57-62.
- ¹³⁴ Otto SJ, Van Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, et al. *Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study*. Eur J Clin Nutr 1997;51:232-42.
- ¹³⁵ Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. *Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition*. Eur J Clin Nutr 1996;50:352-7.
- ¹³⁶ Noaghiul S, Hibbeln JR. *Cross-national comparison of seafood consumption and rates of bipolar disorders*. Am J Psychiatry 2003;66:2222-7.
- ¹³⁷ Stoll AL, Severus E, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. *Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:407-12.
- ¹³⁸ Frangou S, Lewis M. *The Maudsley bipolar disorder project: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of ethyl-EPA as an adjunct treatment of depression in bipolar disorder*. Bipolar Disorders 2002;4:123-9.
- ¹³⁹ Oscher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. *Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study*. J Clin Psychiatry 2005;66:726-9.
- ¹⁴⁰ Stoll AL, Severus E. *Mood stabilizers: shared mechanisms of action at post-synaptic signal transduction and kindling processes*. Harvard Rev Psychiatry 1996;4:77-89.
- ¹⁴¹ Chen G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. *Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C alpha and epsilon in vitro*. J Neurochem 1994;63:2361-4.
- ¹⁴² Sperling RI, Benincaso AI, Knoell ST, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. *Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils*. J Clin Invest 1993;91:651-60.
- ¹⁴³ Tappia PS, Ladha S, Clark DC, Grimble RF. *The influence of membrane fluidity, TNF receptor binding, cAMP production and GTPase activity on macrophage cytokine production in rats fed a variety of fat diets*. Mol Cell Biochem 1997;166:135-43.
- ¹⁴⁴ Hirashima F, Parow AM, Stoll AL, Demopulos CM, Damico KE, Rohan ML, et al. *Omega-3 fatty acid treatment and T(2) whole brain relaxation times in bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:1922-4.
- ¹⁴⁵ Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. *Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder*. J Clin Psychiatry 2005;66:1613-4.
- ¹⁴⁶ Hamazaki T, Itomura M, Sawazaki S, Nagao Y. *Anti-stress effects of DHA*. Biofactors 2000;13:41-5.
- ¹⁴⁷ Hamazaki T, Sawazaki S, Nagasawa T, Nagao Y, Kanagawa Y, Yazawa K. *Administration of docosahexaenoic acid influences behavior and plasma catecholamine levels at times of psychological stress*. Lipids 1999;34(Suppl.1):33-7.
- ¹⁴⁸ Sawazaki S, Hamazaki T, Yazawa K, Kobayashi M. *The effect of docosahexaenoic acid on plasma catecholamine concentrations and glucose tolerance during long-lasting psychological stress: a double-blind placebo-controlled study*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1999;45:655-65.
- ¹⁴⁹ Gesch CB, Hammond SM, Hampson SE, Eves A, Crowder MJ. *Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial*. Br J Psychiatry 2002;181:22-8.
- ¹⁵⁰ Zanarini MC, Frankenburg FR. *Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Am J Psychiatry 2003;160:167-9.
- ¹⁵¹ Pintus A, Maggini C. *Linee-guida del trattamento farmacologico del disturbo borderline di personalità*. Nòos Aggiornamenti in Psichiatria 1995;1:111-9.
- ¹⁵² American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 2001;158(Suppl.10):1-52.
- ¹⁵³ Manna V, Daniele MT, Pinto M. *Farmacoterapia del disturbo borderline di personalità*. Giornale Italiano di Psicopatologia 2004;10:376-96.
- ¹⁵⁴ Manna V, Daniele MT, Pinto M. *Oltre i limiti della personalità limite. Ruolo dell'impulsività nel disturbo borderline di personalità*. Giornale Italiano di Psicopatologia 2005;11:74-86.

- ¹⁵⁵ Buss AH, Perry M. *The Aggression Questionnaire*. J Personal Soc Psychol 1992;63:452-8.
- ¹⁵⁶ De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication*. Schizophr Res 2006;83:87-93.
- ¹⁵⁷ Warensjö E, Sundström J, Lind L, Vessby B. *Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men*. Am J Clin Nutr 2006;84:442-8.
- ¹⁵⁸ Haupt DW. *Differential metabolic effects of antipsychotic treatments*. Eur Neuropsychopharmacol 2006;1(Suppl.3):149-55.
- ¹⁵⁹ Caniato RN, Alvarenga ME, Garcia Alcaraz MA. *Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine*. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:691-7.
- ¹⁶⁰ Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. *N-3 fatty acids and the metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr 2006;83(Suppl.6):1499-504.
- ¹⁶¹ Thies F, Nebe von Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. *Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged > 55 y*. Am J Clin Nutr 2001;73:539-48.
- ¹⁶² Eritsland J. *Safety considerations of polyunsaturated fatty acids*. Am J Clin Nutr 2000;71:197-201.
- ¹⁶³ Werneke U, Turner T, Priebe S. *Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety*. Br J Psychiatry 2006;188:109-21.
- ¹⁶⁴ Fugh-Berman A, Cott J M. *Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents*. Psychosom Med 1999;61:712-28.
- ¹⁶⁵ Ryback R. *Bioelectrical modulators and the cell membrane in psychiatric medicine*. Psychopharmacol Bull 2001;35:5-44.