

Omega-3 en -6 vetzuren.

Reeds rond de eeuwwisseling bestond het vermoeden dat er een relatie bestond tussen omega-3 en -6 vetzuren en SZ. Volgens de onderzoekers uit de groep van Peet ^{1 2} zou toediening van eicosapentaenoic zuur (EPA), één van de omega-3 vetzuren, de symptomen van patiënten met SZ aanzienlijk verminderen. De onderzoekers legden een verband met het gehalte aan arachidonzuur in rode bloedcellen. Fenton et al ³ stelden vast dat het effect van neuroleptica niet versterkt kon worden met EPA. Ook Emsley et al ⁴ vonden toen wel een positief effect van EPA. In 2006 stelden Freeman et al ⁵ vast dat de effecten bij SZ minimaal waren. Gedurende de jaren daarna werden meer wisselende resultaten gepubliceerd ^{6 7 8 9 10}. In 2016 publiceerden Clark et al ¹¹ hun studie waaruit bleek dat 70% van de personen uit een risicogroep die een laag gehalte aan omega-3 vetzuren in hun bloed hadden, binnen een jaar psychotische verschijnselen kreeg. Daarmee stond vast dat er een verband was, maar hoe dat verband was, werd nog niet duidelijk.

Twee artikelen ^{12 13} laten zien dat er nogal een geografische variatie is in het gehalte aan omega-3 vetzuren in het bloed. Deze wordt toegeschreven aan dieet gewoonten die regionaal verschillen. Beide artikelen geven ook aan dat omega-3 vetzuren gunstig zijn voor de gezondheid op vele terreinen; daarbij wordt ook een positief effect op celmembranen genoemd. Een samenhang met SZ werd helaas niet onderzocht.

In het hierboven reeds geciteerde artikel van Freeman et al worden 11 mogelijke werkingsmechanismen beschreven. Genoemd worden: (1) toegenomen serotonerge neurotransmissie ^a, (2) veranderingen in de functie van dopamine, (3) regulatie van corticotropine vrijmakende factor ^b, (4) remming van proteïne kinase ^c, (5) onderdrukking van de activiteit van secundaire boodschappers ^d, (6) beïnvloeding van de frequentie waarmee het hart klopt (7) toegenomen vertakkingen van uitsteeksels op de zenuwcel en vorming van verbindingen tussen zenuwcellen, (8) voorkómen van het afsterven van zenuwcellen, (9) toename van de doorbloeding van de hersenen, (10) reguleren van de mate waarin genen actief zijn, (11) beïnvloeding van ontsteking. De ook eerder geciteerde Paolo Fusar-Poli et al voegden daar nog een twaalfde mechanisme aan toe: inbouw in de membraan van de zenuwcel. In 2020 werd het onderzoek nogmaals herhaald door Mei-Chi Hsu et al ¹⁴, en ook hier werden wisselende uitkomsten gemeld. Deze auteurs zoeken de werking in invloed op oxidatieve processen in de hersenen. Geen van de bovengenoemde auteurs noemde de problemen met betrekking tot het passeren van de Bloed-Brein-Barrière (BBB), waarover het onder knop IV verder zal gaan.

De omega-3 en -6 vetzuren worden door de darmcel opgenomen, en daar óf met glycerol tot een triglyceride samengevoegd, en dan met de bloedstroom naar de lever vervoerd, van waar uit verdere verwerking plaatsvindt, óf met cholesterol tot een cholesterylester samengevoegd. Een deel van de cholesterylesters gaat ook naar de lever, een ander deel wordt ingesloten in een z.g. chylomicron, een soort vacuole die via de lymfbaan vervoerd wordt naar andere organen in het lichaam, waaronder de hersenen. Voor dit insluiten in het chylomicron zijn hulpstoffen en enzymen nodig; dit wordt nader toegelicht onder knop III; bij SZ gaat hier iets niet goed en dat verklaart het lage gehalte aan omega-3 en -6 vetzuren in het bloed. Wat er wel opgenomen wordt in het chylomicron komt o.a. bij de hersenen aan; daar moet het weer vrijgemaakt worden uit het chylomicron, en daarbij zijn weer hulpstoffen

^a Dit is overdracht van boodschappen met serotonine als neurotransmitter.

^b Dit betreft het vrijkomen van een stof die de productie van bepaalde hormonen stimuleert.

^c Dit zijn stoffen die in de zenuwcel het transport van stoffen bevorderen.

^d Dit zijn stoffen die zich in de zenuwcel van A naar B bewegen.

nodig, dezelfde die nodig waren bij de opbouw van het chylomicron. De vrijgekomen omega-3 en -6 vetzuren moeten vervolgens de z.g. BBB passeren, ook daar zijn hulpstoffen bij nodig, waarvan er bij SZ te weinig zijn. Dit wordt onder knop IV nader beschreven. Vervolgens moeten de omega-3 en -6 vetzuren o.a. ingebouwd worden in de membranen in en om de zenuwcel, en ook daar zijn weer diezelfde hulpstoffen bij nodig waarvan er bij SZ niet voldoende zijn. Dit wordt nader toegelicht onder knop V.

Sommige van de bovengenoemde auteurs namen een (lichte) verbetering van de conditie van hun patiënten waar na toedienen van omega-3 en -6 vetzuren, anderen niet. Geen van de auteurs legde een verband met het ontbreken van de benodigde hulpstoffen, en met de problemen bij het passeren van de BBB. Peet et al lieten wel zien dat bij een ten opzichte van het normale dieet verhoogd gebruik van omega-3 en -6 vetzuren de concentratie er van in het bloed kan normaliseren, ondanks het genetische defect. Het is aannemelijk dat wanneer de concentratie in het bloed hoger is, er ook meer in de zenuwcel terecht komt ondanks de problemen bij de BBB, en daardoor aanleiding is tot (lichte) vermindering van symptomen. Dit verklaart de wisselende bevindingen van de verschillende onderzoekers.

¹ Malcolm Peet, Jan Brind, C.N. Ramchand, Sandeep Shah, G.K. Vankar. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Research 2001

² Malcolm Peet, David F. Horrobin. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms Journal of Psychiatric Research 2002

³ Fenton et al. A Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acid (Ethyl Eicosapentaenoic Acid) Supplementation for Residual Symptoms and Cognitive Impairment in Schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;

⁴ Emsley et al Randomized, Placebo-Controlled Study of Ethyl-Eicosapentaenoic Acid as Supplemental Treatment in Schizophrenia Am J Psychiatry 2002.

⁵ Freeman et al. Omega-3 fatty Acids: evidence Basis for treatment and Future Research in Psychiatry. J. Clin Psychiatry 2006

⁶ Gregor E Berger, Stephen J Wood, R Mark Wellard, Tina M Proffitt, Mirabel McConchie, G Paul Amminger, Graeme D Jackson, Dennis Velakoulis, Christos Pantelis and Patrick D McGorry Ethyl-Eicosapentaenoic Acid in First-Episode Psychosis. A 1H-MRS Study Neuropsychopharmacology (2008)

⁷ K. Akter et al. A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012

⁸ H Bentsen, K Osnes, H Refsum, DK Solberg and T Bøhmer A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia Transl Psychiatry (2013)

⁹ Emsley et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. Elsevier 2014.

¹⁰ Paolo Fusar-Poli, and Gregor Berger, Eicosapentaenoic Acid Interventions in Schizophrenia Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Studies J Clin Psychopharmacol 2012

¹¹ SR Clark, BT Baune, KO Schubert, S Lavoie, S Smesny, SM Rice, MR Schäfer, F Benninger, M Feucht, CM Klier, PD McGorry and GP Amminger . Prediction of transition from ultra-high risk to first-

episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers *Transl Psychiatry* 2016

¹² Martina Torrissen, Emmalee Gisslevik, Thomas E. Gundersen, Tore Bolstad, Ola Eide, Angela Maria Rizzo, Paul Clayton and Colin Robertson Global variations in omega-3 fatty acid status and omega-6:omega-3 ratios: insights from > 500,000 whole-blood dried blood spot samples *Lipids in Health and Disease* 2025

¹³ Ken D. Stark a,*, Mary E. Van Elswyk b, M. Roberta Higgins c, Charli A. Weatherford d, Norman Salem Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the bloodstream of healthy adults. *Progress in lipid research* 2016

¹⁴ Mei-Chi Hsu, Yung-Sheng Huang and Wen-Chen Ouyang Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids in Health and Disease* 2020