

مقایسه اسیدهای چرب غیر اشباع در بیماران افسرده اقدام کننده به خودکشی و افراد سالم

محمدرضا خان محمدی^۱ (PhD)، فاطمه عبدی^{۲*} (MS)، رضا حاج حسینی^۳ (PhD)، محمود رفیعیان^۴ (PhD)

۱- گروه شیمی دانشگاه بین المللی امام خمینی قزوین

۲- دانشگاه پیام نور تهران

۳- گروه بیوشیمی دانشگاه پیام نور تهران

۴- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دریافت: ۸۸/۷/۱۶، اصلاح: ۸۸/۹/۱۸، پذیرش: ۸۸/۱۲/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: نقش اسیدهای چرب غیر اشباع بخصوص امگا-۳ در بسیاری از بیماریها به اثبات رسیده است. ولی وضعیت این اسیدهای چرب در افراد افسرده مشخص نیست. لذا در این مطالعه به مقایسه میزان اسیدهای چرب ایکوزاپنتائوئیک اسید (EPA) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) در بیماران افسرده و اقدام کننده به خودکشی و افراد سالم پرداخته شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد شاهدهی پس از بررسی افسردگی بیماران با تست بک، میزان اسیدهای چرب EPA و DHA در ۲۷ بیمار افسرده، ۳۲ بیمار اقدام کننده به خودکشی و ۳۵ فرد سالم، با روش کروماتوگرافی گازی اندازه گیری شده و سپس با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته ها: میزان DHA در افراد افسرده ($2/48 \pm 0/22$ میلی گرم در دسی لیتر)، اقدام کننده به خودکشی ($2/25 \pm 0/24$ میلی گرم در دسی لیتر) و در گروه کنترل ($4/6 \pm 0/13$ میلی گرم در دسی لیتر) بود ($p < 0/001$). ولی بین دو گروه افسرده و اقدام کننده به خودکشی اختلاف معنی داری دیده نشد. میانگین اسید چرب EPA در گروه اقدام کننده به خودکشی ($0/44 \pm 0/05$ میلی گرم در دسی لیتر) بود که کمتر از گروههای کنترل ($0/95 \pm 0/11$ میلی گرم در دسی لیتر) و افسرده ($0/84 \pm 0/20$ میلی گرم در دسی لیتر) بود ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که میزان EPA و DHA با اقدام به خودکشی در افراد افسرده، ارتباط نزدیکی دارد ولی افسردگی های ضعیف تر فقط با میزان DHA ارتباط داشته و با EPA بدون ارتباط می باشد.

واژه های کلیدی: افسردگی، اقدام به خودکشی، اسیدهای چرب غیر اشباع، کروماتوگرافی گازی.

مقدمه

اشباع هستند، که حدود ۲۰٪ وزن خشک مغز را تشکیل می دهند (۱و۲). لذا

محققین در سالهای اخیر به نقش این اسیدهای چرب در اعمال مغزی توجه زیادی نموده اند. نقش اسیدهای چرب غیر اشباع در بسیاری از بیماریها به اثبات رسیده است (۱). اثرات مفید امگا-۳ در درمان آلزایمر، اختلالات عدم توجه، اوتیسم،

اسیدهای چرب امگا-۳، اسیدهای چرب غیر اشباع (PUFA) هستند که گیاهان و غذاهای دریایی منبع اصلی آنها به حساب می آیند. ایکوزاپنتائوئیک اسید (EPA; Eicosapentaenoic acid) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA; Docosahexaenoic acid) از مهمترین اسیدهای چرب غیر

این مقاله حاصل پایان نامه دوره فوق لیسانس فاطمه عبدی دانشگاه پیام نور تهران می باشد.
* مسئول مقاله:

آدرس: تهران، خیابان استاد نجات الهی - دانشگاه پیام نور تهران، تلفن: ۰۲۱-۲۳۴۵۸۳۰۹.

e-mail: F_abdi20@yahoo.com

سابقه مصرف دارویی و سابقه خودکشی و... بود، تکمیل شد. مصاحبه بالینی جهت بررسی بیماریهای روانی توسط روانپزشک بوسیله تست اختلالات شخصیتی و تست بک انجام شد (۱۵) (این تست در افرادی که حامله نبوده و بیماریهای واضح دیگری نداشتند، انجام شد). از افرادی که براساس تست بک افسردگی داشتند به عنوان گروه مورد و افراد غیر افسرده بعنوان گروه شاهد با رضایت کتبی ۵ میلی لیتر خون گرفته شد و در لوله های حاوی EDTA جهت آنالیز اسیدهای چرب نگهداری شد. گلبولهای قرمز ۲ بار با نرمال سالین شستشو شدند تا لایه های گلبولها برداشته شوند. سپس گلبولهای قرمز در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند.

جداسازی فسفولیپیدهای جدار گلبولهای قرمز و متیل استر کردن اسیدهای چرب به روش Bligh & Dyer انجام شد (۶). از نمونه های تغلیظ شده یک میکرولیتر به دستگاه گاز کروماتوگرافی (SHIMADZU مدل 15C Japan) تزریق شد. ستون مورد استفاده در این مطالعه از نوع Capillary با قطبیت زیاد SPTM-2560 به طول ۱۰۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی متر، ضخامت فیلم ۰/۲ میکرومتر، دارای فاز ثابت ۷۰٪ CPS و مجهز به Flame Ionization Detector استفاده گردید. برای آنالیز استر متیل اسیدهای چرب از فشار گاز حامل (هلیوم) $\psi 32$ ، سرعت جریان ستون ۲۰ سانتیمتر بر ثانیه، دمای ابتدایی ستون ۱۴۰ و دمای نهایی ۲۴۰ درجه سانتیگراد با شیب دمایی ۴ سانتیگراد در دقیقه که ۱۵ دقیقه در ۲۴۰ سانتیگراد ثابت نگه داشته شد، استفاده گردید. دمای انژکتور و دتکتور ۲۵۰ درجه سانتیگراد و مدت کل برنامه ۴۵ دقیقه تعیین گردید. استرهای متیل اسیدهای چرب استاندارد جداگانه به دستگاه تزریق و سطح زیر منحنی و زمان بازداری آنها محاسبه گردید. شناسایی پیک های نمونه ها از طریق مقایسه با پیک های کروماتوگرام مخلوط استاندارد صورت گرفت.

مواد مورد استفاده: هگزان، دی کلرومتان، کلروفرم، متانول، سدیم هیدروکسید، BF₃ اتری، آب مقطر، پتاسیم کلراید (۰/۰۵ مولار) و سولفات منیزیم بدون آب از شرکت مرک آلمان و مواد استاندارد مربوط به استرهای متیل اسیدهای چرب غیراشباع از شرکت سیگما خریداری شد. اطلاعات با استفاده از آزمون student's t-test تجزیه و تحلیل و $p < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

از ۲۷ بیمار افسرده، ۱۵ نفر زن و ۱۲ نفر مرد، از ۳۲ بیمار اقدام کننده به خودکشی ۲۰ نفر زن و ۱۲ نفر مرد و از ۳۵ فرد سالم ۲۰ نفر زن و ۱۵ نفر مرد بودند که در دامنه سنی ۷۰-۱۶ سال قرار داشتند. گروههای سالم و بیمار از نظر سن و جنس توزیع یکسانی داشتند و تفاوت معنی داری بین آنها نبود. از افراد گروه افسرده ۲۹/۸٪ و از افراد گروه اقدام کننده به خودکشی ۵۰٪ افسردگی شدید داشتند. اسید چرب DHA در افراد افسرده و اقدام کننده به خودکشی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری پایین تر بوده است ($p < ۰/۰۰۱$) ولی بین دو گروه افسرده و اقدام کننده به خودکشی اختلاف معنی داری دیده نشد (جدول ۱). میانگین اسید چرب EPA در گروه اقدام کننده به خودکشی $۰/۴۳ \pm ۰/۱۵$ میلی گرم در میلی لیتر بود که نسبت به گروه کنترل و یا نسبت به گروه افسرده کمتر

جنون و اضطراب نشان داده شده است (۵-۳). حذف اسیدهای چرب غیراشباع از مواد غذایی حیوانات آزمایشگاهی منجر به کاهش شدید DHA در لیپیدهای مغزی می شود. کاهش DHA در مغز نیز باعث تغییرات شگرفی در اعمال مغزی شده که می توان به تغییر اندازه نورونها، کاهش توانایی یادگیری و حافظه، کاهش پاسخ به محرک های چشائی و شنوائی و همچنین کاهش سطح فاکتور رشد عصبی اشاره کرد. همچنین اخیراً نشان داده شد که رتھای تغذیه شده با غذای فاقد امگا-۳، دچار افسردگی و حالت تهاجمی شده اند (۶). در یک مطالعه اپیدمیولوژیکی نسبتاً جامع به منظور بررسی نقش امگا-۳ در افسردگی نشان داده شد که میزان شیوع افسردگی در کشورهای مصرف کننده زیاد ماهی، نسبت به دیگر کشورها کمتر است (۷). میزان خودکشی نیز در افراد مصرف کننده زیاد ماهی، کمتر از دیگر افراد بوده است (۸). همچنین ارتباط معکوس بین میزان مصرف غذاهای دریائی و شیوع افسردگی بعد از زایمان مشاهده شده است (۹). اگر چه در مطالعات فوق علت یابی نشده و عوامل فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی به عنوان عوامل مداخله گر در نظر گرفته نشده است ولی می تواند باعث توجه بیشتر به نقش این دسته از اسیدهای چرب به افسردگی شود. علیرغم اینکه مطالعات اپیدمیولوژیکی و یا مطالعات حیوانی نقش بیولوژیکی مهمی را برای امگا-۳ در افسردگی نشان می دهند ولی مطالعات کلینیکی کمی در این زمینه وجود دارد. برخی از مطالعات بالینی نشان دادند که ۴ ماه مصرف امگا-۳ اثر مفیدی در بهبود اختلالات دو قطبی داشته است (۱۰).

در یک مطالعه اضافه کردن روزانه ۲ گرم EPA به داروهای ضد افسردگی بیماران، تاثیر خوبی در بهبودی این بیماران داشته است (۱۱). علائم افسردگی همراه با سندرم قبل از قاعدگی نیز با غذاهای دریائی حاوی اسیدهای غیر اشباع غنی از EPA بهبود یافته است (۱۲). در یک گزارش مورد نیز یک بیمار افسرده مقاوم به دارو با مصرف روزانه ۴ گرم EPA در طی یک ماه رو به بهبود رفته و پس از ۹ ماه علائم افسردگی کاملاً بر طرف شده است (۱۳).

ارتباط مستقیمی بین میزان اسیدهای چرب غیر اشباع سلولهای مغزی و گلبولهای قرمز وجود دارد و معمولاً برای تعیین وضعیت اسیدهای چرب غیر اشباع در مغز، میزان این مواد در پلاسما و یا گلبول های قرمز اندازه گیری می شود (۱۴). با توجه به مسائل فوق و نظر به اینکه حدود ۲۰٪ وزن خشک مغز را اسیدهای چرب غیراشباع تشکیل می دهند (۹)، به نظر می رسد در افراد افسرده میزان اسیدهای چرب غیراشباع بایستی کاهش پیدا کند. برای بررسی این موضوع، در این مطالعه میزان EPA و DHA در گلبولهای قرمز بیماران افسرده و افرادی که اقدام به خودکشی کرده اند در مقایسه با افراد عادی مورد مقایسه قرار گرفته است.

مواد و روشها

در این مطالعه مورد - شاهد ۳۵ فرد سالم، ۲۷ بیمار افسرده و ۳۲ فرد اقدام کننده به خودکشی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان بوعلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که بیماری افسردگی و اقدام به خودکشی آنها، توسط روانشناسان، روانپزشکان و پژوهشگران، تایید شده بود. به روش آسان انتخاب و پس از انجام تست بک وارد مطالعه شدند. اطلاعات با استفاده از مصاحبه و پرسشنامه که شامل حوادث استرس آور زندگی فردی، سابقه بیماری قلبی، بیماری جسمی و روانی و

($p < 0.001$) ولی میزان EPA در گروه افسرده نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۱).

جدول شماره ۱. مقدار دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) و ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) در گروه های مورد مطالعه بر حسب mg/ml پلاسما

نوع اسید	گروه	تعداد	Mean±SD
	کنترل	۳۵	۱/۱۳±۴/۸۵
DHA	افسرده a	۲۷	۰/۶۴±۲/۴۶
	خودکشی a	۳۲	۰/۷۲±۲/۲۴
	کنترل	۳۵	۰/۳۲±۰/۹۵
EPA	افسرده	۲۷	۰/۴۸±۰/۸۳
	خودکشی b	۳۲	۰/۱۵±۰/۴۳

a= $p < 0.001$ نسبت به گروه کنترل

b= $p < 0.05$ نسبت به گروه های کنترل و افسرده

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد که سطح EPA و DHA در افراد اقدام کننده به خودکشی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری دارد ولی در افراد افسرده فقط مقدار DHA کمتر از گروه کنترل می باشد و مقدار EPA با گروه کنترل از نظر آماری تفاوت ندارد. مطالعه مشابهی در مقالات یافت نشد تا مورد مقایسه قرار گیرد ولی بررسی های MRI مغز نشان داد که حجم مناطقی از مغز در افراد افسرده کاهش پیدا کرده است (۱۶ و ۱۷) که با توجه به اینکه سهم زیادی از توده مغز مربوط به اسیدهای چرب غیر اشباع است احتمالاً این کاهش حجم مغزی ناشی از کاهش اسیدهای چرب غیر اشباع می باشد. هیپوکمپ و نوکلئوس اکومینس دو قسمت اصلی درگیر در افسردگی هستند که در افراد افسرده این دو قسمت دچار آتروفی می شوند (۱۹ و ۱۸). اینکه افسردگی به چه طریقی باعث کاهش PUFA و یا کاهش بعضی از مناطق مغز شده و یا اینکه آیا داروهای ضد افسردگی موجود تأثیری در برگشت مناطق تحلیل رفته می گذارند یا نه مشخص نیست.

آنچه مشخص است اینکه مصرف ضد افسردگیهای سه حلقه ای، مهار کننده های مونوآمین اکسیداز و یا مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs) باعث نوروزن، بیان ژنی داخل سلولی، افزایش پلاستیسیته و طول عمر سلولهای عصبی دو منطقه مغزی فوق الذکر می شوند (۲۰) و افسردگی باعث مهار نوروزن این مناطق مغزی می گردد (۲۱). مصرف ضد افسردگیها باعث افزایش فاکتور رشد عصبی شده که به نوبه خود باعث پلاستیسیته و افزایش طول عمر سیستم عصبی می شود (۲۲). معمولاً در بیماران افسرده میزان سروتونین و نور آدرنالین مغز کاهش پیدا می کند و داروهای ضد افسردگی با افزایش یک یا هر دو این نوروترنسمیترها اثر ضد افسردگی خود را اعمال می کنند (۲۳). اتصال سروتونین به گیرنده های سروتونینی 5HT_{2a} باعث حرکت DHA و نوروزن می شود. برای پیوند نوروترنسمیتر به گیرنده و انجام اعمال داخل سلول یک سیالیت مشخص لازم است و امگا-۳ می تواند سیالیت نورونی را با جابجایی کلسترول از غشاء سلولی فراهم کند (۲۴ و ۲۵). کاهش مصرف اسیدهای چرب،

باعث کاهش امگا-۳ مغزی، کاهش Na⁺ K⁺ ATPase، کاهش سیالیت و کاهش قابل ملاحظه اندازه سلولی در هیپوکمپ می شود (۲۶). کاهش امگا-۳ مغز همچنین باعث کاهش فسفاتیدیل سرین قشر مغز موش شده و اضافه کردن روغن ماهی به غذای موش باعث افزایش فسفاتیدیل غشاء مغزی شده است (۲۷ و ۲۸). فسفاتیدیل سرین اثر ضد افسردگی داشته که احتمالاً ناشی از تسهیل انتقال عصبی می باشد (۲۹ و ۳۰). کاهش امگا-۳ مغزی همچنین باعث افزایش گیرندهای 5HT₂ قشر مغزی می شود که می تواند نشان دهنده کاهش عملکرد سروتونین باشد. همین مورد در افرادی که اقدام به خودکشی کرده اند نیز مشاهده شده است (۳۱ و ۳۰). کاهش مصرف امگا-۳ علاوه بر کاهش فاکتور رشد عصبی باعث کاهش جذب گلوکز مغزی و کاهش فعالیت سیتوکروم اکسیداز مغزی و همچنین کاهش عبور اسیدهای آمینه و سوکرز سد خونی مغز می شود (۳۲-۳۴). همه موارد فوق می توانند از عوامل موثر بر کاهش توده مغزی در بعضی از مناطق در افراد افسرده و اقدام کننده به خودکشی باشد. اگرچه نتایج این تحقیق نشان دهنده کمبود DHA در افراد افسرده یا کمبود EPA و DHA در افراد اقدام کننده به خودکشی است ولی مشخص نیست که افسردگی باعث کاهش اسیدهای چرب غیر اشباع و کاهش توده مغزی می شود و یا اینکه کاهش اسیدهای چرب باعث افسردگی می گردد که نیاز به انجام تحقیقات تکمیلی می باشد.

علیرغم اطلاعات خوبی که ارتباط بین امگا-۳ و افسردگی را نشان می دهد اطلاعات بسیار کمی در رابطه با تأثیر مثبت امگا-۳ یا دیگر اسیدهای چرب غیر اشباع در افسردگی وجود دارد. در یک بیمار افسرده مقاوم به دارو، پس از یکماه مصرف روزانه ۴ گرم EPA بهبودی قابل ملاحظه ای در علائم افسردگی بیمار مشاهده شد و پس از ۹ ماه مصرف علائم بیماری کاملاً بهبود یافته و تغییرات ساختمانی مغزی برگشت قابل ملاحظه ای را نشان داد (۱۳). این مسئله می تواند نشان دهنده این حقیقت باشد که چگونه اسید چرب امگا-۳ می تواند بر آتروفی مغزی که ناشی از افسردگی است، تأثیر گذار باشد. همین مسئله می تواند گویای این حقیقت باشد که اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است اثر ضد افسردگی خوبی داشته باشند. یک مورد گزارش شده نشان داد که مصرف همزمان ۲ گرم روزانه امگا-۳ با داروهای استاندارد پس از سه هفته تأثیر خوبی در رفع علائم بیماری در قطبی داشته است (۱۱). اگر اسیدهای چرب اشباع در رفع افسردگی موثر باشند سوال دیگری مطرح می شود و آن اینکه آیا همه اسیدهای چرب در ایجاد و یا رفع افسردگی به یک نسبت موثر هستند؟ نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان EPA و DHA در افراد اقدام کننده به خودکشی نسبت به گروه کنترل کم شد ولی در افراد افسرده فقط DHA کاهش یافته است. این نتایج نشان می دهد که در افسردگی های بسیار شدید که منجر به خودکشی می شوند هر دو اسیدهای چرب غیر اشباع فوق اهمیت دارند ولی در افسردگی های ضعیف تر فقط DHA اهمیت دارد. این مسئله می تواند نشان دهنده نقش مهمتر DHA باشد که البته با تحقیقات تکمیلی بایستی روشن شود. بهترین دوز موثر هر یک از اسیدهای چرب غیر اشباع و یا مخلوطی از آنها نیز موضوعی است که در صورت موثر بودن این مواد در افسردگی بایستی مشخص گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات بی دریغ پرسنل اورژانس بیمارستان بوعلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین بخصوص روانشناسان و روانپزشکان آن بیمارستان آقایان دکتر سیدحسین قافله باشی، دکتر فرشید عظیمی، دکتر محمد فلاح زاده و دکتر فرهاد شاملو که اجازه استفاده از اطلاعات پرونده و خون بیماران را به ما داده و

کمال همکاری را در انجام این تحقیق داشتند، همچنین از آقای دکتر مسعود نیک فرجام، روانپزشک، که از راهنمایی های ایشان در نگارش مقاله استفاده شد تشکر و قدردانی می گردد.

Comparison of Polyunsaturated Fatty Acids in Depressed Patients Attempted Suicide with Healthy Controls

M.R. Khanmohammadi (PhD)¹, F. Abdi (MSc)^{2*}, R. Haji Hoseini (PhD)³, M. Rafieian (PhD)⁴

1. Chemistry Department, Faculty of Science, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

2. Faculty of Science, Payam Noor University, Tehran, Iran

3. Biochemistry Department, Faculty of Science, Payam Noor University, Tehran, Iran

4. Medical Plants Research Center, Shahre Kord University of Medical Sciences, Iran

J Babol Univ Med Sci;12(3); Aug-Sep 2010

Received: Oct 8th 2009, Revised: Dec 9th 2009, Accepted: Mar 10th 2010.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) especially omega-3 has been explored in many diseases. However, the profile of PUFA in depressed patients is not established. The aim of this study was to measure the amount of DHA (Docosahexaenoic acid) and EPA (Eicosapentaenoic acid) in depressed and suicide group, compared to control group.

METHODS: In a case-control study the amount of DHA and EPA in blood of 27 depressed patients, 32 attempted to suicide patients and 35 normal people were measured by gas-chromatography and then compared.

FINDINGS: The amount of DHA in depressed and attempted to suicide patients and control group was 2.48 ± 0.22 , 2.25 ± 0.24 and, 4.6 ± 0.13 mg/ml, respectively ($p < 0.001$). However, there was not significant difference between depressed and attempted to suicide patients in this regard. The amount of EPA in attempted to suicide patients (0.44 ± 0.05 mg/ml) was less in comparison to depressed (0.84 ± 0.20 mg/ml) or control (0.95 ± 0.11 mg/ml) groups ($p < 0.001$).

CONCLUSION: It seems that there is a relation between the amount of DHA or EPA and attempt to suicide in depressed patients. However, in less severe depressed patients just DHA is changed, not EPA.

KEY WORDS: *Depressive patients, Suicide, Unsaturated fatty acids, Gas-chromatography.*

*Corresponding Author;

Address: Payam Noor University, Ostad Nejatollahi St, Tehran, Iran

Tel: +98 21 22458309

E-mail: f_abdi20@yahoo.com

References

1. Uauy R, Valenzuela A. Marine oils: the health benefits of n-3 fatty acids. *Nutrition* 2000;16(7-8):680-4.
2. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, et al. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rer Nutr Diet* 1991;66:103-17.
3. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325(7370):932-3.
4. 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 Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 2002;26(2):233-9.
5. Mamalakis G, Kafatos A, Tornaritis M, Alevizos B. Anxiety and adipose essential fatty acid precursors for prostaglandin E1 and E2. *J Am Coll Nutr* 1998;17(3):239-43.
6. DeMar JC Jr, Ma K, Bell JM, Igarashi M, Greenstein D, Rapoport SI. One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. *J Lipid Res* 2006;47(1):172-80.
7. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998;351(9110):1213.
8. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, et al. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:512-513.
9. 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(1-3):15-29.
10. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):407-12.
11. 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(3):477-9.
12. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev* 2003;8(2):171-9.
13. 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(8):560-3.
14. Horrobin DF. Phospholipid metabolism and depression: the possible roles of phospholipase A2 and coenzyme A-independent transacylase. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(1):45-52.
15. Beck AT, Kovacs M, Weissman A, et al. Assessment of suicidal intention: the scale for suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47(2):343-52.
16. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):273-9.
17. Steingard RJ, Renshaw PF, Hennen J, et al. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2002;52(5):413-17.
18. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisen AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34(1):13-25.
19. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45(9):1085-98.
20. Vaidya VA, Duman RS. Depression—emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull* 2001;57:61-79.
21. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):755-65.

22. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70-75.
23. Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(4):434-9.
24. Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M, Samuel D. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77(12):7463-7.
25. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Modulation of learning and neuronal membrane composition in the rat by essential fatty acid preparation: time-course analysis. *Neurochem Res* 1998;23(5):627-34.
26. Bourre JM, Bonneil M, Clement M, et al. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;48(1):5-15.
27. Hamilton L, Greiner R, Salem N Jr, Kim HY. N-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids* 2000;35:863-869.
28. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, et al. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr* 1998;128(12):2512-19.
29. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(3):265-70.
30. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996;66(4):1582-91.
31. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983;1(8318):214-16.
32. Ikemoto A, Kobayashi T, Watanabe S, Okuyama H. Membrane fatty acid modifications of PC 12 cells by arachidonate or decosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem Res* 1997;22(6):671-8.
33. Ximenes da Silva A, Lavalie F, Gendrot G, Guesnet P, Alessandri JM, Lavalie M. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2002;81(6):1328-37.
34. Bourre JM, Dumont O, Durand G. Brain phospholipids as dietary source of (n-3) polyunsaturated fatty acids for nervous tissue in the rat. *J Neurochem* 1993;60(6):2018-28.