

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

ω3 系多価不飽和脂肪酸の精神科臨床への応用

中込 和幸¹⁾, 山田 武史¹⁾, 松村 博史²⁾, 佐々木 夏子³⁾, 朴 盛弘¹⁾

1) 鳥取大学医学部脳神経医学講座精神行動医学分野, 2) 松江市立病院精神科, 3) 南部町国民健康保険西伯病院精神科

1. はじめに

近年わが国では、生活習慣の欧米化により、生活習慣病患者の増加が社会問題として注目されている。とくに食生活においては、動物性脂肪分や摂取カロリーの増大、カルシウムや野菜の摂取不足、塩分の過剰摂取のほか、魚などに含まれる ω3 系不飽和脂肪酸の摂取量の低下がその要因として挙げられている。

一方、生活習慣病はうつ病をはじめとする精神疾患の合併率が高いことも指摘されている。したがって、生活習慣の見直しは、生活習慣病予防ばかりでなく、国民のメンタルヘルスの向上にも寄与するものと考えられる。さらに、ω3 系不飽和脂肪酸は、精神疾患の治療においても注目されており、とくに気分障害については、最近の CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) のガイドライン²⁸⁾では、うつ病の増強療法として、エビデンスレベルは 1 (少なくとも 2 つ以上の十分なサンプル数を用いた RCT で有効性が証明)、エキスパートの意見を取り入れた推奨レベルでは、軽度から中等度のうつ病に対してセカンドラインに位置づけられている。ω3 系不飽和脂肪酸のうちで、治療に用いられる脂肪酸は、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、あるいはその併用である。

不飽和脂肪酸は、脂肪酸のうち、炭素鎖に二重結合、三重結合を含むものを指しており、2 つ以上含むものを多価不飽和脂肪酸 (PUFA) とよん

でいる。多価不飽和脂肪酸は生体内で合成することはできないため、体外から摂取する必要がある。必須脂肪酸とよばれており、ω3 系と ω6 系に分類される (図 1)。それぞれ α リノレン酸 (ALA)、リノレン酸 (LA) から鎖長延長酵素 (elongase)、不飽和化酵素 (desaturase) によって変換されるが、その変換酵素は共通しているため、それぞれの系は競合する。一方、α リノレン酸から EPA や DHA に変換されるものはわずかであるため、EPA や DHA を豊富に含む魚を摂取する必要がある。

脂肪酸はリン酸と結合することでリン脂質を形成し、細胞膜の主要な構成成分をなしている。飽和脂肪酸、単価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸 (ω6 系 < ω3 系) の順に細胞膜の流動性は高くなり、ω3 系不飽和脂肪酸を多く摂取することによって、神経細胞膜の酵素、受容体、イオンチャンネルなどの蛋白の構造や機能を介して、細胞信号系を促進する。ちなみに ω3 系不飽和脂肪酸のうち、DHA は脳内の脂肪酸のうち約 15 % を占めるが、EPA は約 0.2 % にすぎない³⁰⁾。

一方、ω6 系不飽和脂肪酸のアラキドン酸 (AA) は、リボキシゲナーゼやシクロオキシゲナーゼ (COX) によって代謝されて、炎症性エイコサノイドであるプロスタグランジン (PG; 2-series)、トロンボキサン (TX; 2-series)、ロイコトリエン (LT; 4-series) に変換される (図 2)。これらは概して炎症作用に関与する物質である。一方、ω3 系不飽和脂肪酸である EPA

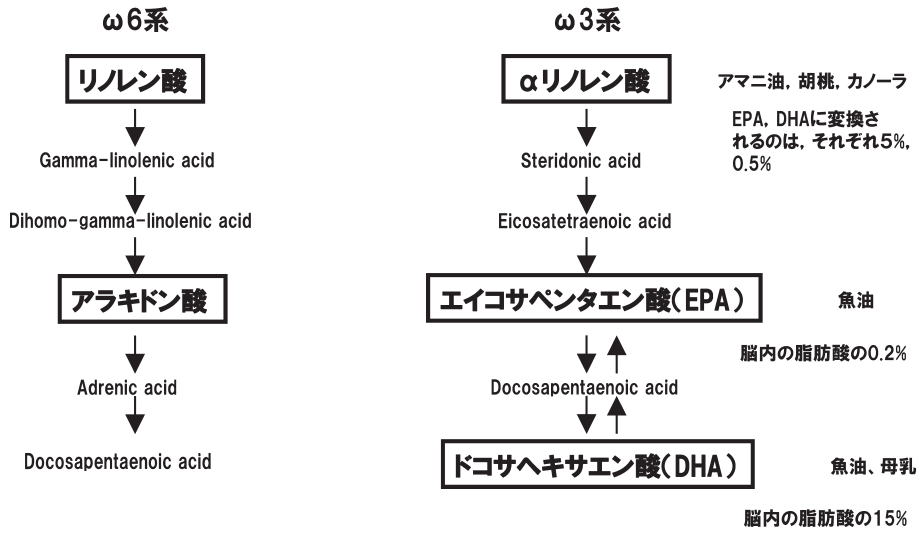


図1 不飽和脂肪酸の代謝系

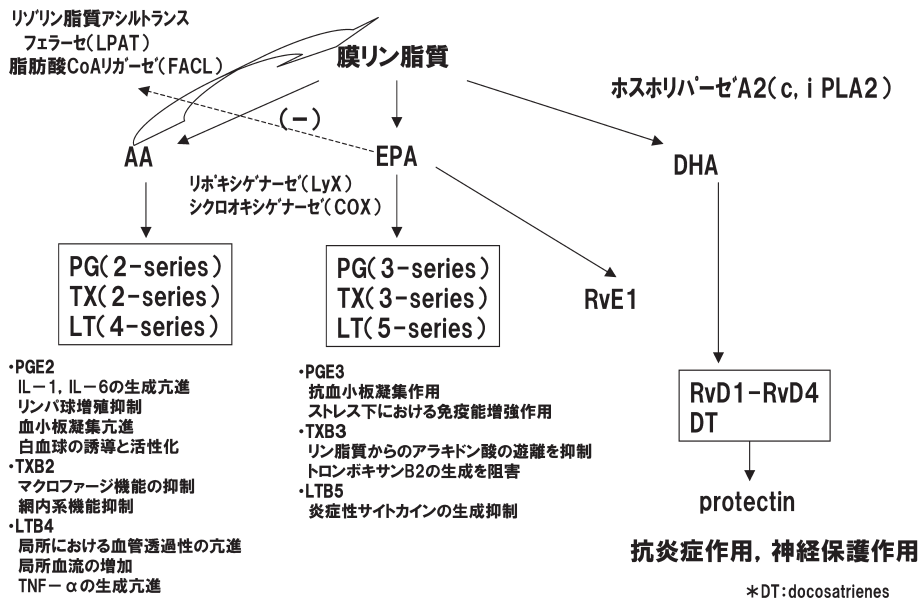


図2 エイコサノイド，ドコサノイド

からは PG (3-series), TX (3-series), LT (5-series) が産生され、抗炎症作用、免疫増強作用に寄与する。また、EPA からは抗炎症作用をもつリゾルビン (RV : E-series), DHA からはドコサノイドと総称される RV (D-series) および

ドコサトリエン (DT, neuroprotectin) とよばれる抗炎症作用、神経保護作用をもつ物質が産生されることも最近明らかにされている³³⁾。ここでも ω3 系と ω6 系は競合作用をもつが、EPA は高濃度によって AA の膜リン脂質への取り込みを促

表1 気分障害に対する ω 3系PUFAの有効性(二重盲検RCT)

研究	診断	N	ω 3系PUFA	デザイン	期間(週)	結果
Peet & Horrobin, 2002	MDD; 抗うつ薬抵抗性	70	EPA, 1, 2, or 4g/day	併用	12	1g/day > 偽薬
Nemets, et al., 2002	MDD; 抗うつ薬抵抗性	20	EPA, 2g/day	併用	4	> 偽薬
Su, et al., 2003	MDD; 2名を除いて抗うつ薬服用中	28	EPA+DHA, 9.6g/day (2; 1)	併用	8	= 偽薬
Marrangell, et al., 2003	MDD	36	DHA, 2g/day	単剤	6	= 偽薬
Silvers, et al., 2005	MDD; 2ヶ月間同量の抗うつ薬服用中	77	EPA+DHA, 0.6, 2.4g/day	併用	12	= 偽薬
Stoll, et al., 1999	BD	30	EPA+DHA, 6.16, 3.36g/day	併用 (単剤8名)	4 \leq	> 偽薬 (寛解期間)
Keck, et al., 2002	BD; Dep & RC	Dep59, RC62	EPA, 6g/day	併用	16	= 偽薬
Frangou, et al., 2006	BD; Dep	75	EPA, 1 or 2g/day	併用	12	> 偽薬 (1g/day=2g/day)

進するリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ (LPAT) を阻害することによってAAのレベルを低下させ、低濃度では脂肪酸CoAリガーゼ (FACL) の活性を高めることで、逆にAAのレベルを上昇させるとの報告もみられ、そのメカニズムは複雑である^{3,17,24}。

本稿では、その他の精神疾患も含めて、その有効性に関する臨床試験の結果を紹介し、作用機序に関するいくつかの仮説についても触れる。

2. 気分障害

双極性障害を含めた、うつ症状に対するRCTの主だったものを表1に示した。8つの偽薬対照RCTのうち、4つで有意な効果が示されている。有効性が示された研究は、いずれも抗うつ薬との併用であり、EPAの用量は1~2g/dayと比較的少量か、比較的高用量でDHAとの併用が行われている。メタアナリシスの結果、エフェクトサイズは0.91(95%信頼区間0.41-1.42)であり、有意な効果が認められている。

このうち、最も大きなエフェクトサイズを示し

たNemetsら²³⁾の研究では、小児うつ病に対する効果を検証している。16週の二重盲検偽薬対照RCTにて、平均年齢が約10歳の小児20名(EPA+DHA群10名、偽薬群10名)を対象として、CDRS (child depression rating scale), CDI (child depression inventory), CGI (clinical global improvement) のスコアを用いて評価を行っている。その結果、いずれの指標においても、EPA+DHA群で偽薬群に比して有意な改善効果が認められた。サンプル数が少ないこと、併存疾患が多様であること、などの問題点はあるものの、抗うつ薬の使用が困難である小児うつ病における臨床応用の可能性が示されたことは意義深い。

同様に、薬物の使用が困難なケースとして、妊婦のうつ病、産褥期うつ病が挙げられる。Freeman⁸⁾は母乳に含まれるDHA濃度が低いあるいは魚の摂取量が少ないと、産褥期うつ病の発症率が高くなることを報告している。さらに、胎児の脳はとくに妊娠第3期から出産後にかけて著しい発達を遂げるが、この時期にDHAが欠乏すると

表2 統合失調症に対する ω 3系PUFAの有効性（二重盲検RCT）

研究	診断	N	ω 3系PUFA	デザイン	期間(週)	結果
Peet, et al., 2001	Sc	45	EPA, 2g/day, or DHA, 2g/day	併用	12	EP>偽薬 EP>DHA
		26	EPA, 2g/day	単剤, 必要時抗 精神病薬追加	12	>偽薬, 抗精神病薬の 必要性も低下
Fenton, et al., 2001	Sc	87	EPA, 3g/day	併用	16	=偽薬
Peet, et al., 2002	Sc	115	EPA, 1g/day, 2g/day, or 4g/day	併用	12	2 g/day>偽薬 (クロザピン併用時)
Emsley, et al., 2002	Sc	40	EPA, 3g/day	併用	12	>偽薬 TDの改善
Emsley, et al., 2006	Sc, SA/TD	84	EPA, 2g/day	併用	12	=偽薬 一過性のTD改善

視覚障害や認知障害をきたすことが動物実験で実証されており、妊娠、授乳期にDHAを十分摂取することが児の発達にとってきわめて重要であることが示唆されている²¹⁾。しかし、現時点で得られるRCTについては、健常妊婦138名を対象とした二重盲検RCT (DHA 200 mg/day)²⁰⁾や産褥期うつ病患者59名を対象とした二重盲検RCT (DHA+EPA)⁹⁾があるが、いずれも結果は否定的であった。

3. 統合失調症

1970年代より、統合失調症の病態仮説として、「膜リン脂質仮説」が提唱されている。そのもととなるのは、「統合失調症はPGの過剰、減少に起因する」というFeldberg⁵⁾やHorrobin¹⁵⁾の仮説である。その仮説は、発熱によって精神病症状が寛解を得られた症例や統合失調症患者がPGを介した痛みや炎症に耐性があること、統合失調症患者に関節リウマチの発症率が低いこと、哺乳類の髄液中にPGE1を注入すると、カタレプシーが惹起されるといった観察に依拠している。Horrobin¹⁵⁾は、ホスホリパーゼ(PLA)やCOXの機能レベルとともに(図2参照)、不飽和脂肪酸の摂取量によって、PGのレベルが影響を受けると考えた。その他、赤血球膜などにおける

LA, AA, DHAレベルの低下⁶⁾、PGE2レベル上昇を介してみられるナイアシンによる顔面の紅潮がみられにくい¹⁶⁾、膜リン脂質から多価不飽和脂肪酸を切り離す酵素であるPLA2活性の上昇¹²⁾、背側前頭前皮質において、膜リン脂質の前駆物質であるホスホモノエステラーゼ(PME)レベルの低下、膜リン脂質が分解されて産生されるホスホジエステラーゼ(PDE)レベルの上昇²⁷⁾など、統合失調症における膜リン脂質の異常を示唆する所見が得られている。そこで、神経細胞膜の柔軟性を高める ω 3系不飽和脂肪酸は、統合失調症治療において期待されるところであるが、その有効性は必ずしも支持されていない(表2)。例えば、Peetら²⁵⁾は、試験終了時のPANSS得点が偽薬に比してEPA群で有意に低下していた、PANSS得点が25%以上改善した比率が偽薬群やDHA群よりEPA群で高かった、このことからEPAの有効性を主張しているが、PANSS得点のベースラインからの変化についての検討は行われていない。また、同じくPeetら²⁶⁾は、EPA 2 g/dayがクロザピンと併用した際に、PANSS得点のベースラインからの変化が偽薬群に比して有意に高かったと報告しているが、その他の用量(1 g/day, 4 g/day)や抗精神病薬(定型、クロザピン以外の非定型)との併用では、偽

薬群より成績が低下しており、有効性については疑問符が付けられる。

いずれにしても、まだ研究の数自体が少なく、より洗練された方法を用いて、多数症例を用いた検討が今後望まれる。

4. 認知症

認知症予防に ω 3 系不飽和脂肪酸が有用であることを示唆する報告は少なくない。

アルツハイマー病患者の前頭葉灰白質および海馬で、DHA 含有量が低いことが死後脳研究から明らかにされた³⁴⁾。さらに、65~94 歳の高齢者 815 名を 3.9 年間追跡した疫学研究の結果、週に 1 回以上魚を食べる人は、ほとんど食べない人に比べてアルツハイマー病発症の危険性が 60 % 減少 (RR=0.4, 95 % CI; 0.2-0.9) することが報告された²²⁾。 ω 3 系不飽和脂肪酸のうち、DHA の摂取量がアルツハイマー病発症と最も強く関連することも明らかにされた。さらに、血漿中ホスファチジルコリン (PC)-DHA 濃度が高い群 (75 % ile 以上) は、低い群 (25 % ile 以下) に比して、あらゆる理由による認知症の発症危険率が 47 % 減少 (RR=0.53, 95 % CI: 0.29-0.97) するとの報告もみられる³²⁾。70~89 歳の男性 210 名を対象とした研究で、1990~1995 年の間に魚を多く食べる人が食べない人に比べて、認知機能の減衰が目立たなかったと報告されている³⁶⁾。その研究では、EPA+DHA の推定摂取量と認知機能の減衰の間に直線関係が認められ、380 mg/day 以上の EPA+DHA 摂取 (週に 2~3 回、魚を食べる程度) が認知機能の低下の予防につながったと報告されている。縦断的に行われたロッテルダム大規模研究 (n=5386) では、初期の結果は魚の消費と認知症、とくにアルツハイマー病との負の関連性が示唆されたが¹⁹⁾、6 年後の解析結果からは、両者の関係について否定的な結果が示された⁴⁾。

一方、174 名の軽度~中等度のアルツハイマー病患者を対象に、二重盲検偽薬対照 RCT を用いて、EPA+DHA の有効性について 6 ヶ月間で評

価した研究では、EPA+DHA による認知機能の減衰を予防する効果は認められなかった¹¹⁾。しかし、ごく軽度のアルツハイマー病患者 (MMSE>27, n=32) に対しては、EPA+DHA は偽薬に比して、認知機能を保持する有意な効果が認められた。

上記のように、結果については不一致がみられ、明瞭な結論は得られていない。魚の摂取量・頻度と教育年数との関係など、多くの交絡因子が影響を及ぼしている可能性が示唆される。

5. 注意欠陥多動症候群 (ADHD)

いくつかの研究で、血漿や赤血球膜における多価不飽和脂肪酸濃度 (DHA, ω 3 系, AA) が ADHD で低下しているとの報告が散見される²⁹⁾。不飽和脂肪酸のうち、AA は多少とも身体的な健康と関連するのに対して、行動や学習障害については、診断を超えて ω 3 系不飽和脂肪酸が関連するとの報告もある³⁵⁾。ある研究によれば、 ω 3 系不飽和脂肪酸の分解が酸化ストレスの増大によって進行し、ADHD の症状の発現、増悪に關与する可能性が示唆されている³¹⁾。

初期の投与試験は、もっぱら ω 6 系不飽和脂肪酸を用いたものであり、有意な効果は認められなかった^{1,2)}。一方、 ω 3 系不飽和脂肪酸については、オープン試験ながら、亜麻仁油を用いて ADHD 児の多動が改善した¹⁸⁾、 ω 3 系不飽和脂肪酸が健康成人の注意機能を改善した、などの報告がある⁷⁾。

ADHD を対象とした RCT は少ない。Voigt ら³⁷⁾ は、6~12 歳の 63 名の ADHD 児を対象に、DHA 345 mg/day と偽薬を用いて、その経過を 4 ヶ月間追跡した。その転帰評価には Child Behaviour Checklist, Conner's rating scale を用いて行われたが、両者に有意差は認められなかった。また、Hirayama ら¹⁴⁾ は、6~12 歳の 40 名の ADHD 児を対象に、 ω 3 系不飽和脂肪酸添加食 (およそ DHA 510 mg/day, EPA 100 mg/day) とオリーブ油を加えた対照食を用いて、追跡期間 2 ヶ月にて、注意、多動、衝動性のほか、様々な

認知機能について比較を行ったところ、視覚短期記憶、ビジランス (commission error) については、むしろ対照食が ω 3系不飽和脂肪酸添加食より有意に成績が上回り、その他の指標では両者の間に有意差は認められなかった。著者らは、同じデータについて再解析を行ったところ (攻撃性についての両親と教師の評価を足し合わせる)、攻撃性については、 ω 3系不飽和脂肪酸によって低下する可能性が示された¹³⁾。

その他にも小児発達障害関連疾患に対する臨床試験はいくつか認められるが、対象に多様な病態が混在しているものが多い。今後、より厳密な臨床診断のもとで多数例を対象とした臨床試験が行われることが望まれる。

6. その他の作用機序仮説および今後の展望

各疾患の項でも記したが、 ω 3系不飽和脂肪酸の作用機序については多くの仮説が提唱されており、まだその実態は明らかでない。Freemanら¹⁰⁾の総説によれば、精神疾患に対する ω 3系不飽和脂肪酸の有効性に関する生物学的メカニズムとして、(1)セロトニン系神経伝達系の亢進、(2)ドーパミン系神経機能の変化、(3)コルチコトロピン放出因子 (CRF) の調節、(4)蛋白リン酸化酵素 C (PKC) の抑制、(5)ホスファチジルイノシトール関連のセカンドメッセンジャー活性の抑制、(6)迷走神経を介した心拍数変動の調節、(7)樹状突起の分岐、シナプス形成の増加、(8)神経アポトーシスの予防、(9)脳血流量の増大、(10)遺伝子発現の調節、(11)EPA と AA の酵素競合およびそれに伴う炎症反応の減少、が挙げられている。今後は、作用機序を明らかにするとともに、EPA 量、EPA と AA の比率などの設定、トリグリセリドよりリン脂質の形で投与する方が生物学的利用能が高くなるのか³⁸⁾といった基質による違いについてなど基礎的な研究を重ねていくことは、より洗練された方法での臨床試験を実現化する上でも重要である。また何よりも、不飽和脂肪酸に限らず、メンタルヘルスと食生活、生活習慣との関連に多くの精神科医が関心をもつことが望まれる。

文 献

- 1) Aman, M.G., Mitchell, E.A., Turbott, S.H.: The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol*, 15 (1); 75-90, 1987
- 2) Arnold, L.E., Kleykamp, D., Votolato, N.A., et al.: Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry*, 25 (2); 222-228, 1989
- 3) Colquhoun, A., Ramos, K.L., Schumacher, R.I.: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid effects on tumour mitochondrial metabolism, acyl CoA metabolism and cell proliferation. *Cell Biochem Funct*, 19 (2); 97-105, 2001
- 4) Engelhart, M.J., Geerlings, M.I., Ruitenberg, A., et al.: Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology*, 59 (12); 1915-1921, 2002
- 5) Feldberg, W.: Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: a physiological hypothesis. *Psychiatr Med*, 6; 359-369, 1976
- 6) Fenton, W.S., Hibbeln, J., Knable, M.: Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47; 8-21, 2000
- 7) Fontani, G., Corradeschi, F., Felici, A., et al.: Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest*, 35 (11); 691-699, 2005
- 8) Freeman, M.P.: Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75; 291-297, 2006
- 9) Freeman, M.P., Davis, M.F., Sinha, P., et al.: Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo controlled study. *J Affect Disord*, 110 (1-2); 142-148, 2008
- 10) Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., et al.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 67; 1954-1967, 2006
- 11) Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jönhagen, M., Cederholm, T., et al.: Omega-3 fatty acid treatment in

174 patients with mild to moderate Alzheimer disease : OmegaAD study : a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 63 (10) ; 1402-1408, 2006

12) Gattaz, W.F., Kollisch, M., Thuren, T., et al. : Increased plasma phospholipase A activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 22 ; 421-426,

13) Hamazaki, T., Hirayama, S. : The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58 (5) ; 838, 2004

14) Hirayama, S., Hamazaki, T., Terasawa, K. : Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr*, 58 ; 467-473, 2004

15) Horrobin, D.F. : Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet*, 1 ; 936-937, 1977

16) Horrobin, D.F. : Schizophrenia : a biochemical disorder. *Biomedicine*, 32 ; 54-55, 1980

17) Horrobin, D.F., Jenkins, K., Bennett, C.N., et al. : Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid : collaboration and not antagonism is the key to biological understanding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66 (1) ; 83-90, 2002

18) Joshi, K., Lad, S., Kale, M., Patwardhan, B., et al. : Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74 (1) ; 17-21, 2006

19) Kalmijn, S., Launer, L.J., Ott, A., et al. : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42 (5) ; 776-782, 1997

20) Llorente, A.M., Jensen, C.L., Voigt, R.G., et al. : Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol*, 188 (5) ; 1348-1353, 2003

21) McCann, J.C., Ames, B.N. : Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*, 82 (2) ; 281-295, 2005

22) Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., et al. : Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60 (7) ; 940-946, 2003

23) Nemets, H., Nemets, B., Apter, A., et al. : Omega-3 treatment of childhood depression : a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry*, 163 (6) ; 1098-1100, 2006

24) Obajimi, O., Black, K.D., MacDonald, D.J., et al. : Differential effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids upon oxidant-stimulated release and uptake of arachidonic acid in human lymphoma U937 cells. *Pharmacol Res*, 52 (2) ; 183-191, 2005

25) Peet, M., Brind, J., Ramchand, C.N., et al. : Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 ; 243-251, 2001

26) Peet, M., Horrobin, D.F. : A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res*, 36 ; 7-18, 2002

27) Pettegrew, J.W., Keshavan, M.S., Panchalingam, K., et al. : Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex using in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 48 ; 563-568, 1991

28) Ravindran, A.V., Lam, R.W., Filteau, M.J., et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*, 2009 [Epub ahead of print]

29) Richardson, A.J. : Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry*, 18 ; 155-172, 2006

30) Ross, B.M., Seguin, J., Sieswerda, L.E. : Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness : which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis*, 18 ; 6-21, 2007

31) Ross, B.M., McKenzie, I., Glen, I., et al. : Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with atten-

tion deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci*, 6 (5) ; 277-281, 2003

32) Schaefer, E.J., Bongard, V., Beiser, A.S., et al. : Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease : the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*, 63 (11) ; 1545-1550, 2006

33) Serhan, C.N., Arita, M., Hong, S., et al. : Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*, 39 ; 1125-1132, 2004

34) Söderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., et al. : Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26 (6) ; 421-425, 1991

35) Stevens, L.J., Zentall, S.S., Abate, M.L., et al. : Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning,

and health problems. *Physiol Behav*, 59 (4-5) ; 915-920, 1996

36) van Gelder, B.M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., et al. : Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men : the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 85 (4) ; 1142-1147, 2007

37) Voigt, R.G., Llorente, A.M., Jensen, C.L., et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*, 139 (2) ; 189-196, 2001

38) Wijendran, V., Huang, M.C., Diau, G.Y., et al. : Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res*, 51 (3) ; 265-272, 2002
