

Ondersteuning bij depressie en cognitieve achteruitgang

Voeding heeft een onmiskenbare invloed op de stemming. Een gezond voedingspatroon, rijk aan essentiële vitamines, mineralen, aminozuren en vetzuren, draagt bij aan de bescherming tegen depressie. Voor de behandeling van depressie zijn goede (natuurlijke) mogelijkheden beschikbaar die veiliger zijn en minder bijwerkingen hebben dan reguliere antidepressiva. Ook in de preventie van cognitieve achteruitgang tijdens het ouder worden zijn er alternatieven voor medicatie beschikbaar, zoals Ginkgo biloba, krillolie en fosfatidylserine.

Depressie; complexe diagnose

Iedereen is wel eens terneergeslagen en/of lusteloos. Dit hoeft nog geen depressie te zijn. Depressie is een complexe diagnose die gesteld wordt met de DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994) ⁽¹⁾. Een depressieve stoornis kenmerkt zich door twee kernsymptomen: een depressieve stemming en/of duidelijke vermindering van interesse en plezier, die minimaal twee weken duurt en gepaard gaat met aanvullende symptomen, zoals slaapproblemen, concentratieproblemen en eetlustverandering. Subtypen van depressie zijn ingedeeld naar:

- aard; psychotische, melancholische, atypische kenmerken
- ernst; licht, matig, ernstig
- beloop; eenmalig, recidiverend, chronisch, seizoensgebonden, binnen vier weken na bevalling.

De DSM-IV onderscheidt naast deze subtypen van een depressieve stoornis ook dysthymie. Dit is een lichte vorm van depressie met depressieve stemming als enige kernsymptoom die minimaal twee jaar duurt ⁽¹⁾.

Etiologie van depressie

Depressie is een multicausale aandoening. Verschillende factoren predisponeren voor depressie, zoals erfelijke aanleg, stressvolle ervaringen in de vroege jeugd, persoonlijke eigenschappen en copingstijl. Andere factoren kunnen een depressie uitlokken of verdiepen zoals psychosociale stress, chronische ziekte, ongezonde voeding, nutriëntentekorten, medicijnen en toxines ^(1-4,9).

Symptomen van depressie

Naast de twee kernsymptomen depressieve stemming en verlies van plezier en/of interesse zijn er ook zeven aanvullende symptomen voor depressie. Dit zijn:

- gewichts- of eetlustverandering
- slapeloosheid of veel slapen
- agitatie of remming
- vermoeidheid
- gevoelens van waardeloosheid of onterechte schuldgevoelens
- besluiteloosheid of concentratieproblemen
- gedachten aan dood of suïcide of een suïcidepoging ⁽¹⁾.

De diagnose depressie wordt gesteld als een of beide kernsymptomen en totaal minimaal vijf van de negen symptomen aanwezig zijn. Drie subtypen van depressie zijn:

- depressie met psychotische kenmerken
- depressie met melancholische (vitale) kenmerken en
- depressie met atypische kenmerken ⁽¹⁾.

Bij dysthymie zijn er naast een depressieve stemming met een duur van minimaal twee jaar ook twee of meer aanvullende symptomen aanwezig:

- veel of weinig eten
- veel of weinig slapen
- vermoeidheid
- gebrek aan eigenwaarde
- concentratieproblemen of besluiteloosheid
- gevoelens van hopeloosheid ⁽¹⁾

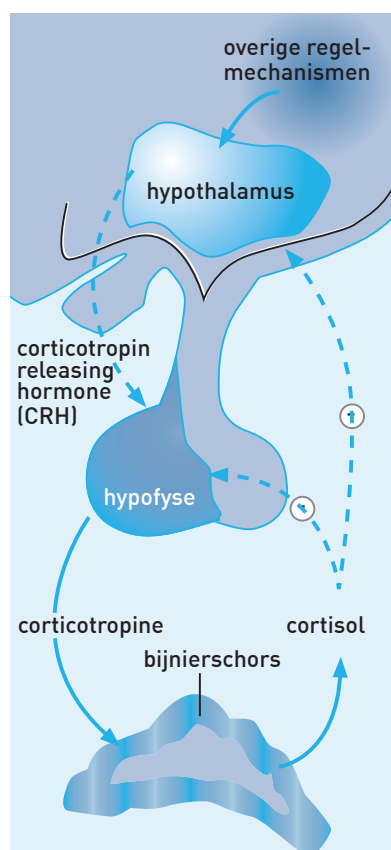
Iemand met dysthymie functioneert nog wel, maar ontbeert de nodige levenslust.

Pathofysiologie van depressie

Depressie kan beschouwd worden als een maladaptieve, versterkte stressreactie ⁽⁴⁾. In 85% van de gevallen gaat een periode van hevige stress vooraf aan een depressie ⁽⁵⁾. Verschillende systemen, waaronder (neuro)endocriene systemen, neurotransmittersystemen en het immuunsysteem interacteren hierbij op een complexe manier met het centrale stressregulatiesysteem; de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) ⁽⁵⁻⁸⁾. Kenmerkend voor depressie is hyperactiviteit van de HPA-as met een verhoogde CRH-spiegel (corticotropin-releasing hormoon) en een verhoogde (of normale/verlaagde) cortisolspiegel ^(4-6,9,10). HPA-as hyperactiviteit kan het gevolg zijn van een combinatie van factoren: een verhoogde CRH-activiteit, cortisolresistentie, een afwijkende stressreactiviteit en verandering in de secretieritmes (zie afbeelding 1) ^(4,11).

Bij chronische stress zorgt cortisolresistentie (het gevolg van langdurige verhoging van de cortisolspiegel) voor hyperactiviteit van de HPA-as en activering van het immuunsysteem met verhoging van pro-inflammatoire cytokines (met name IL-1, IL-6) ^(6,9,10,12). De laaggradige ontsteking draagt weer bij aan disregulatie van de HPA-as door het activeren

van de HPA-as, verhogen van de cortisolspiegel en induceren van cortisolresistentie^(6, 9, 10). Verhoogde spiegels van cortisol en pro-inflammatoire cytokines hebben negatieve effecten op de hersenstofwisseling en de hersenstructuren, welke onafhankelijk van elkaar, additief of synergetisch kunnen leiden tot een depressie^(6, 10). Pro-inflammatoire cytokines bevorderen de vorming van stemmingsverlagende, neurotoxische metabolieten uit L-tryptofaan, ten koste van de vorming van serotonine en melatonine^(6, 13). Depressieve klachten zijn mede het gevolg van een veranderde (vaak verlaagde) concentratie en/of activiteit van monoamine neurotransmitters (serotonine, dopamine, noradrenaline) in hersengebieden die een interactie hebben met de HPA-as^(6, 10, 13-16).



Afbeelding 1 HPA-as en structuren die betrokken zijn bij de regulatie van de HPA-as⁽⁴⁾

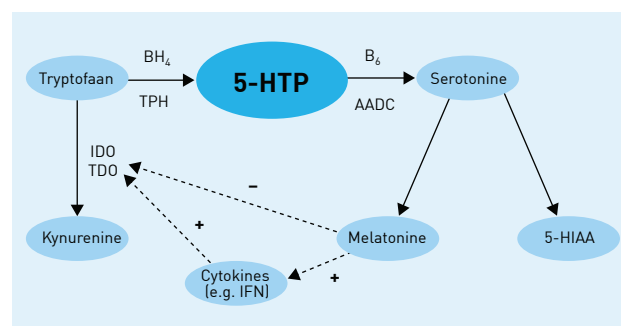
Voeding en voedingsstoffen bij depressie

Voeding beïnvloedt de stemming⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Wetenschappers hebben bijvoorbeeld een positieve associatie gevonden tussen suikerconsumptie en depressie en een negatieve associatie tussen het drinken van groene thee en depressie^(20, 21). In Brits bevolkingsonderzoek is vastgesteld dat een ongezond voedingspatroon, gekenmerkt door veel zoete desserts, chocolade, gefrituurd voedsel, vleeswaren, geraffineerde granen en volvette zuivel, een risicofactor is voor depressie, terwijl volwaardige voeding met veel groenten, fruit en vis beschermend werkt⁽¹⁹⁾. Volwaardige voeding heeft geen ontstekingsbevorderend effect en is rijker aan antioxidanten en essentiële voedingsstoffen zoals foliumzuur en langeketen omega-3-vetzuren, die belangrijk

zijn voor de hersenstofwisseling en stemming^(18, 22-25). Een enkelvoudig tekort aan een bepaalde vitamine of mineraal of een suboptimale inname van meerdere nutriënten kan de gevoeligheid voor depressie vergroten en het herstel van depressie bemoeilijken. Dit geldt voor B-vitamines, zoals vitamine B₁, foliumzuur, vitamine B₆, B₁₂ en choline, vitamine C, D en E, calcium, magnesium, selenium, ijzer, zink en chroom^(17, 26-40). Risicogroepen voor nutriëntentekorten waaronder ouderen, vegetariërs, zwangeren en zogende vrouwen zijn beter beschermd tegen een depressie met een multivitaminen- en mineralenpreparaat die op hun behoeften is afgestemd^(17, 41, 42).

5-HTP en L-tryptofaan

Tryptofaan en 5-HTP (5-hydroxytryptofaan uit *Griffonia simplicifolia*) hebben een stressverlagende en anti-depressieve werking door het verbeteren van de serotonine- en melatoninestatus in de hersenen⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Depletie van deze precursors kan een depressie uitlokken (vaak met angst en geïrriteerdheid), vooral bij mensen die gevoelig zijn voor depressie^(43, 46). Suppletie met 5-HTP heeft het voordeel boven tryptofaan dat een groter deel de hersenen bereikt en 5-HTP uitsluitend precursor is van serotonine (zie afbeelding 2)⁽⁴³⁾. De enzymen IDO en TDO (zie afbeelding 2) kunnen tryptofaan omzetten in kynurenine waardoor er minder tryptofaan beschikbaar is voor de synthese van serotonine. Deze enzymen worden gestimuleerd door pro-inflammatoire cytokines en cortisol, die verhoogd zijn bij (chronische) stress en depressie⁽⁴³⁾. De omzetting van tryptofaan in 5-HTP verloopt bovendien langzaam en wordt onder meer geremd door stress, insulineresistentie, vitamine B₆-tekort en magnesiumtekort⁽¹⁰³⁾. Er is wetenschappelijk bewijs uit preklinische en klinische studies dat het verdeeld over de dag innemen van 200-300 mg 5-HTP of 1-3 g L-tryptofaan helpt tegen depressie^(43, 47). Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration is voorzichtig positief over de effectiviteit van 5-HTP en L-tryptofaan bij depressieve stoornissen. Deze voorzichtigheid is vooral gebaseerd op de gebrekkige kwaliteit van de meeste humane studies⁽⁴⁸⁾.



Afbeelding 2 Biochemische regulatie van 5-HTP⁽⁴³⁾

AADC: aromatische L-aminozuurdecarboxylase,
 B₆: pyridoxine,
 BH₄: L-erythro-tetrahydrobiopterine,
 5-HIAA: 5-hydroxyindol-azijnzuur,
 5-HTP: 5-hydroxytryptofaan,
 IDO: indolamine-2,3-dioxygenase,
 IFN: interferon,
 TDO: tryptofaan-2,3-dioxygenase,
 TPH: tryptofaanhydroxylase.

S-adenosylmethionine (SAME)

Een van de best onderzochte voedingssupplementen tegen depressie is s-adenosyl-l-methionine (SAME) ⁽⁴⁹⁾. Gecontroleerde klinische studies hebben aangetoond dat SAME even effectief is tegen depressie als tricyclische antidepressiva zoals imipramine (150 mg/dag), na intraveneuze of intramusculaire toediening (150-400 mg/dag) of orale inname (1600 mg/dag) ^(49, 50). Orale doses SAME vanaf 200 mg per dag hebben een antidepressieve werking (superieur aan placebo) ⁽⁵⁰⁾. Belangrijk voordeel is dat SAME significant beter wordt verdragen dan tricyclische antidepressiva; daarnaast werkt SAME vaak sneller dan conventionele antidepressiva (binnen vier tot tien dagen) ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

Als methyl donor is SAME betrokken bij de synthese van onder meer monoamine neurotransmitters (serotonine, dopamine, noradrenaline, adrenaline), membraanfosfolipiden, myeline, nucleïnezuuren en eiwitten ⁽⁵⁰⁾. Verder is SAME precursor van glutathion, de belangrijkste intracellulaire antioxidant, en polyamines, die celdgroei en celdifferentiatie reguleren en pijnstillende en ontstekingsremmende eigenschappen bezitten ⁽⁵²⁾. De antidepressieve activiteit van SAME is mede te verklaren door stimulering van de synthese van monoamine neurotransmitters, verhoging van de gevoeligheid van hun receptoren, verbetering van de viscositeit van neuronale membranen en beïnvloeding van pro-inflammatoire cytokines ^(49, 52-55). SAME wordt bij voorkeur in combinatie met cofactoren (vitamine B₆, B₁₂ en foliumzuur) ingenomen.

Sint-janskruid (Hypericum perforatum)

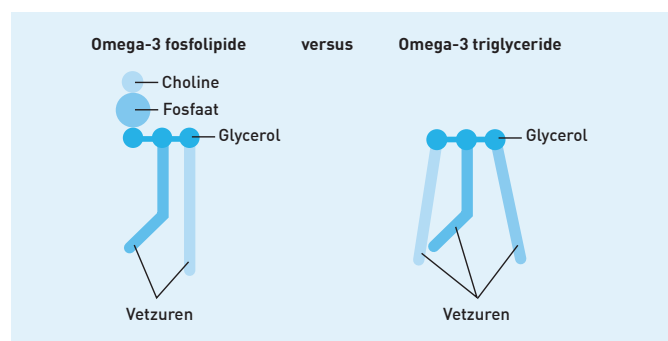
Het (gestandaardiseerde) extract van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) heeft een aangetoonde antidepressieve werking ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. De gezaghebbende Cochrane Collaboration heeft in 2008 29 klinische studies (5489 patiënten, studieduur 4-12 weken) beoordeeld, waarin de werkzaamheid van sint-janskruidextract bij milde tot matig ernstige depressie is vergeleken met een placebo of standaard antidepressiva ⁽⁶¹⁾. De meta-analyse concludeert dat sint-janskruidextract significant effectiever is dan een placebo en ten minste even effectief als standaard antidepressiva. Sint-janskruidextract onderscheidt zich van reguliere antidepressiva door het vrijwel ontbreken van bijwerkingen (anders dan een placebo) en een beter veiligheidsprofiel ^(61, 62). Wel dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met medicijnen, zoals de anticonceptiepil ^(57, 63, 64). Sint-janskruidextract gemaakt van de bovengrondse delen bevat tien of meer bestanddelen die bijdragen aan het effect; het extract wordt meestal gestandaardiseerd op hypericine en pseudohypericine (0,05-0,3%) ^(56, 57, 65). De gebruikelijke dagdosis is 500 tot 1200 mg ⁽⁶¹⁾. De antidepressieve werking van sint-janskruidextract is mede gebaseerd op verhoging van de serotonerge, noradrenerge en dopaminerge neurotransmissie en modulatie van het immuunsysteem ^(56, 57, 66).

Omega-3-vetzuren

De hersenmassa bestaat voor 60% uit lipiden, met name fosfolipiden. Deze fosfolipiden hebben een hoog gehalte aan essentiële langeketen omega-3-vetzuren (DHA, docosahexaeenzuur en EPA, eicosapentaeenzuur) en omega-6-vetzuren (arachidonzuur, alfa-linoleenzuur). Deze vetzuren dienen in de juiste hoeveelheid en verhouding in hersenweefsel aanwezig te zijn om een normale structuur en functie te waarborgen ⁽⁶⁷⁾. Bij veel mensen schiet de inname van langeketen omega-3-vetzuren uit vette vis tekort, wat onder meer in verband is gebracht met een grotere kans op depressie (waaronder postpartum depressie) ⁽⁶⁷⁻⁷²⁾. Dit komt mede door verstoring van de serotonerge en dopaminerge neurotransmissie in de frontale cortex en verhoging van pro-inflammatoire cytokines met neuroinflammatie ^(68, 73, 74). Depressieve mensen hebben significant lagere bloedspiegels van omega-3-vetzuren (totaal), EPA en DHA dan mensen die niet depressief zijn ⁽⁶⁸⁾. Uit klinische studies blijkt dat suppletie met langeketen omega-3-vetzuren symptomen van depressie, waaronder cognitieve disfunctie, verlicht ^(67-69, 75-79). Een dosis van 2,1 - 4,5 g EPA en DHA (in een verhouding van 2:1) is mogelijk optimaal voor de behandeling van depressie ⁽⁶⁹⁾. Er zijn aanwijzingen dat suppletie met krillolie effectiever is dan visolie. De reden hiervoor is dat krillolie bestaat uit omega-3-fosfolipiden, terwijl visolie uit omega-3-triglyceriden bestaat (zie afbeelding 3). Fosfolipiden worden beter opgenomen in de hersenen dan de triglyceriden ⁽⁶⁷⁾.

Cognitieve achteruitgang

Naarmate iemand ouder wordt, is het vaak moeilijker om dingen te onthouden en zich te concentreren. Uit divers onderzoek is gebleken dat er een negatief verband bestaat tussen omega-3-vetzuren en cognitie, maar ook dat supplementen als fosfatidylserine en Ginkgo biloba een positieve bijdrage kunnen leveren.



Afbeelding 3 Omega-3-vetzuur in de vorm van fosfolipide of triglyceride

Pathofysiologie cognitieve achteruitgang

De oorzaken van ouderdomsgerelateerd geheugenverlies zijn divers en gaan samen met biochemische en structurele veranderingen die in de loop van de jaren plaatsvinden. De totale hersenmassa vermindert met wel 100 g als we ouder worden. Er is een achteruitgang in de dichtheid van synapsen en er is een afname van neuronen.

Veranderingen in de lipidensamenstelling van de celmembraan, afname aan antioxidantactiviteit van enzymen en een verminderde synthese en afgifte van neurotransmitters, veroorzaken alle een voortschrijdende achteruitgang in cognitieve functie in de loop van de jaren^(112, 113). Het cholinerge systeem (door acetylcholine gecoördineerde systeem) speelt een belangrijke rol in cognitie. Acetylcholine is een neurotransmitter betrokken bij processen van het geheugen. Dementie hoort niet bij een normaal verouderingsproces, ongeveer 5% van de ouderen boven de 65 jaar dementeert (ouderdomsdementie en ziekte van Alzheimer).

Omega-3-vetzuren

Naast de rol die omega-3-vetzuren kunnen spelen bij de behandeling van depressie, zijn ze ook van belang bij cognitieve achteruitgang. Uit epidemiologisch onderzoek is namelijk gebleken dat omega-3-vetzurenconsumptie een negatief verband heeft met cognitieve achteruitgang en dementie^(104, 105). Daarnaast werd bij een analyse van de Zutphen Elderly Study ook ontdekt dat er bij een hogere inname van DHA/EPA minder sprake was van cognitieve achteruitgang⁽¹⁰⁶⁾. Ook het gebruik van supplementen met extra omega-3-vetzuren kan een verbetering geven op zowel alertheid als geheugenfunctie⁽¹⁰⁷⁾.

Fosfatidylserine

Fosfatidylserine is een fosfolipide in celmembranen, met de hoogste concentratie in zenuwweefsel^(80, 81). Fosfatidylserine is onder meer betrokken bij de intercellulaire communicatie, het transport van voedingsstoffen langs de celmembraan, de afgifte van neurotransmitters en de zenuwprikkeloverdracht^(80, 82). Suppletie met fosfatidylserine verbetert de glucosetofwisseling in de hersenen, ondersteunt de serotonerge, noradrenerge, dopaminerge en cholinerge neurotransmissie en heeft stressverlagende en antidepressieve effecten^(80, 82-89). DHA (docosahexaëenzuur) uit vis- of krillolie is een belangrijke synergist van fosfatidylserine⁽⁹⁰⁾. Verschillende klinische studies hebben aangetoond dat fosfatidylserine denkfuncties ondersteunt die achteruitneigen te gaan met het ouder worden, zoals geheugen, leren, verbale vaardigheid en concentratie^(83, 89, 91). De (therapeutische) dosis fosfatidylserine varieert meestal tussen 100 en 500 mg per dag⁽⁸⁵⁾.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba-extract heeft verbetering laten zien bij cognitieve disfunctie. Dit komt doordat Ginkgo-extract de cerebrale doorbloeding verbetert. De Japanse notenboom of Ginkgo biloba bestaat ten minste 250 miljoen jaar en is daarmee de oudste levende boomsoort op aarde. Uit oude Chinese farmacopees is bekend dat het medicinale gebruik van Ginkgo biloba-bladeren en -zaden duizenden jaren teruggaat. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) noemt in haar monografie over ginkgobladd onder andere dat het effectief is bij cerebrovasculaire insufficiëntie zoals cognitieve

achteruitgang, vasculaire dementie en Alzheimer. Ginkgo biloba-extract is in klinisch onderzoek effectief gebleken bij de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie of gemengde vormen van dementie. Onderzoek laat zien dat Ginkgo biloba-extract cognitieve en sociale functies bij patiënten met multiple vormen van dementie kan stabiliseren of verbeteren⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾. Ginkgo kan ook ingezet worden ter verbetering van cognitieve vermogens bij ouderen met milde ouderdomsgerelateerde geheugenstoornissen⁽¹¹²⁾. De geadviseerde dagdosis is meestal 120 tot 240 mg per dag.

Conclusie

Samengevat kan er worden vastgesteld dat er voor zowel depressie als cognitieve achteruitgang een reeks supplementen beschikbaar is die een effectieve bijdrage kunnen leveren. Als er sprake is van een depressie kan een volwaardig voedingspatroon gecombineerd met één of meerdere supplementen voor een significante verbetering zorgen. Ook het remmen van cognitieve achteruitgang als gevolg van het ouder worden kan met behulp van de juiste supplementen voor elkaar gebracht worden.

Referenties

1. Richtlijnherziening van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie bij volwassenen (eerste revisie). Versie 2010. <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Richtlijnen-A-t-m-D/?p=402>
2. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-70.
3. Halbreich U. Major depression is not a diagnosis, it is a departure point to differential diagnosis - clinical and hormonal considerations (a commentary and elaboration on Antonejevic's paper). *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):16-22; author reply 23-4.
4. Young E. Stress, the HPA Axis and Depressive Illness. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009:543-548.
5. Brummelte S, Galea LA. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(5):766-76.
6. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.04.011
7. Baune B. Conceptual challenges of a tentative model of stress-induced depression. *PLoS ONE* 2009;4:e4266.
8. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54:24-7.
9. Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58(3):175-189.
10. Antonijevic IA. Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiology? *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):1-15.

11. Burke HM, Davis MC, Otte C et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846-56.
12. Miller GE, Chen E, Sze J et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NfκB signaling. *Biol Psychiatry* 2008;64:266-72.
13. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry* 2005;20:S302-S306.
14. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:327-337.
15. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12(suppl 1):2-19.
16. Delgado PL. Depression: The case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 6):7-11.
17. Leung BM, Kaplan BJ. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link - a review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(9):1566-75.
18. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):305-11.
19. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE et al. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*. 2009;195(5):408-13.
20. Westover AN, Marangell LB. A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? *Depress Anxiety* 2002;16:118-20.
21. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S et al. Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1615-22.
22. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS et al. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:67-73.
23. Selhub J, Bagley LC, Miller J et al. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 614-20S.
24. Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom* 2004;73:334-9.
25. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998;351:1213.
26. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508-12.
27. Cardoso CC, Lobato KR, Binfaré RW et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):235-42.
28. Kaplan BJ, Crawford S, Field C et al. Vitamins, minerals and mood: A scientific review. *Psychol Bull*. 2007;133:747-760.
29. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr*. 2005;135:267-272.
30. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(S5):12-7.
31. Copen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1):59-65.
32. Lazarou C, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: an overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract*. 2010;16(3):161-6.
33. Zieba A, Kata R, Dudek D et al. Serum trace elements in animal models and human depression: Part III. Magnesium. Relationship with copper. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15(8):631-635.
34. Spallholz J, Tatum L, Boylan M et al. Improvement in depression scores of elderly subjects given selenium supplements. *J Amer Diet Assoc*. 2005;105:A-26.
35. Rayman M, Thompson A, Warren-Perry M et al. Impact of selenium on mood and quality of life: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):147-54.
36. Merete C, Falcon LM, Tucker KL. Vitamin B6 is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(3):421-7.
37. Robinson DJ, O'Luanigh C, Tehee E et al. Associations between holotranscobalamin, vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms in community-dwelling elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010, Jul 9. DOI: 10.1002/gps.2530
38. Maes M, De Vos N, Pioli R et al. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord*. 2000;58(3):241-6.
39. Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A et al. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. *Physiol Behav*. 2008;95(3):365-9.
40. Kohatsu W. Nutrition and depression. *Explore (NY)*. 2005;1(6):474-6.
41. Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and depression: Implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biol Psychiatry*. 2005;58:679-685.
42. Gariballa S, Forster S. Effects of dietary supplements on depressive symptoms in older patients: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2007;26(5):545-51.
43. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther*. 2006;109(3):325-38.
44. Detanico BC, Piato AL, Freitas JJ et al. Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *Eur J Pharmacol*. 2009;607(1-3):121-5.
45. Firk C, Markus CR. Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. *Clin Nutr*. 2009;28(3):266-71.
46. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349:915-919.
47. L-Tryptophan. Monograph. *Altern Med Rev*. 2006;11(1):52-6.
48. Shaw KA, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003198. DOI: 10.1002/14651858.CD003198.
49. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(S5):18-22.
50. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1158S-61S.
51. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAMe) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1172S-6S.

52. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (S-AdoMet): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1151S-7S.
53. Bottiglieri T, Laundry M, Martin R, et al. S-Adenosylmethionine influences monoamine metabolism. *Lancet* 1984;2:224.
54. Agricola R, Dalla Verde G, Urani R, and et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of major depression complicating chronic alcoholism. *Curr Ther Res* 1994;55(1):83-92.
55. Ancarani E, Biondi B, Bolletta A, and et al. Major depression complicating hemodialysis in patients with chronic renal failure: a multicenter, double-blind, controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine versus placebo. *Curr Ther Res* 1993;54(6):680-686.
56. Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:356-61.
57. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;153(4):402-14.
58. Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. *Hypericum perforatum*: a "modern" herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. *Clinical Pharmacokinetics* 2006;45:449-68.
59. Caccia S. Anti-depressant-like components of *hypericum perforatum* extracts: an overview of their pharmacokinetics and metabolism. *Current Drug Metabolism* 2005;6:531-43.
60. Kasper S, Caraci F, Forti B et al. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.07.005
61. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3.
62. Schulz V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine.* 2006;13(3):199-204.
63. Mills E, Montori V, Wu P et al. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ* 2004;329:27-30.
64. Henderson L, Yue Q, Bergquist C et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:349-356.
65. Reichling J, Hostanska K, Saller R. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) - multicomponent preparations versus single substances. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2003;10(suppl 1):28-32.
66. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F et al. Interleukin-6 involvement in antidepressant action of *Hypericum perforatum*. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34(S1):S8-10.
67. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev.* 2007;12(3):207-27.
68. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68(2):140-7.
69. McNamara RK. Evaluation of docosahexaenoic acid deficiency as a preventable risk factor for recurrent affective disorders: current status, future directions, and dietary recommendations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;81(2-3):223-31.
70. Freeman MP. Complementary and alternative medicine for perinatal depression. *J Affect Disord.* 2009;112(1-3):1-10.
71. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003;69(4):237-43.
72. 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.
73. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75(4-5):259-69.
74. Layé S. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82(4-6):295-303.
75. 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;159:477-479.
76. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:211-218.
77. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1056-61.
78. Parker G, Gibson NA, Brotchie H et al. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163(6):969-978.
79. Freeman MP, Davis MF, Sinha P et al. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2008;110(1-2):142-148.
80. Pepeu G, Pepeu IM, Amaducci L. 1996. A review of phosphatidylserine pharmacological and clinical effects. Is phosphatidylserine a drug for the ageing brain? *Pharmacol Res* 33(2): 73-80.
81. Kidd PM. 1999. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev* 4: 38-43.
82. Vance JE, Steenbergen R. 2005. Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog Lipid Res* 44: 207-234.
83. Phosphatidylserine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2008;13(3):245-7.
84. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. 2003. "Brain specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 19: 957-975.
85. Kingsley M. Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports Med.* 2006;36(8):657-69.
86. Castilho JC, Perry JC, Andreatini R et al. Phosphatidylserine: an antidepressive or a cognitive enhancer? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(4):731-8.
87. Maggioni M, Piccotti GB, Bondiolotti GP et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;81:265-270.
88. Brambilla F, Maggioni M, Panerai AE et al. 1996. Beta-endorphin concentration in peripheral blood mononuclear cells of elderly depressed patients - effects of phosphatidylserine therapy. *Neuropsychobiology* 1996;34(1):18-21.
89. Kidd PM. Phosphatidylserine; membrane nutrient for memory. A clinical and mechanistic assessment. *Alt Med Rev* 1996;1(2):70-84.
90. Kim HY, Akbar M, Kim YS. Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signaling promoted by docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82(4-6):165-72.
91. Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R et al. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;47(3):246-55.

92. Rai D, Bhatia G, Sen T et al. Anti-stress effects of Ginkgo biloba and Panax ginseng: a comparative study. *J Pharmacol Sci*. 2003;93(4):458-64.
93. Ward CP, Redd K, Williams BM et al. Ginkgo biloba extract: cognitive enhancer or antistress buffer. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72:913-922.
94. Hartley DE, Heinze L, Elsabagh S et al. Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with Ginkgo biloba. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75(3):711-20.
95. Shah ZA, Sharma P, Vohora SB. Ginkgo biloba normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(5):321-5.
96. Walesiuk A, Braszko JJ. Preventive action of Ginkgo biloba in stress- and corticosterone-induced impairment of spatial memory in rats. *Phytomedicine*. 2009;16(1):40-6.
97. Stough C, Clarke J, Lloyd J et al. Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:131-4.
98. Polich J, Gloria R. Cognitive effects of a Ginkgo biloba/vinpocetine compound in normal adults: systematic assessment of perception, attention and memory. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:409-16.
99. Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(6):267-77.
100. Scholey AB, Kennedy DO. Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers: differential interactions with cognitive demand. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(1):35-44.
101. Schubert H, Halama P. Primär therapieresistente depressive Verstimmung älterer Patienten mit Hirnleistungsstörungen: Wirksamkeit der Kombination von Ginkgo-biloba-extrakt EGb 761 antidepressiva. *Geriatric Forschung* 1993;3:45-53.
102. Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of Sex and Marital Therapy* 1998;24:139-143.
103. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev*. 1998;3:271-280.
104. Kalmijn, S., E. J. Feskens, et al. (1997). "Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men." *Am J Epidemiol* 145(1): 33-41.
105. Kalmijn, S., L. J. Launer, et al. (1997). "Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study." *Ann Neurol* 42(5): 776-82.
106. Van Gelder, B. M., M. Tijhuis, et al. (2007). "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): 1142-7.
107. Kotani, S., E. Sakaguchi, et al. (2006). "Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction." *Neurosci Res* 56(2): 159-64.
108. Hopfenmuller, W. (1994). "(Evidence for a therapeutic effect of Ginkgo biloba special extract. Meta-analysis of 11 clinical studies in patients with cerebrovascular insufficiency in old age)." *Arzneimittelforschung* 44(9): 1005-13.
109. Kleijnen, J. and P. Knipschild (1992). "Ginkgo biloba for cerebral insufficiency." *Br J Clin Pharmacol* 34(4): 352-8.
110. Le Bars, P.L., F.M. Velasco, et al. (2002). "Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease." *Neuropsychobiology* 45(1): 19-26.
111. Oken, B. S., D. M. Storzbach, et al. (1998). "The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease." *Arch Neurol* 55(11): 1409-15.
112. Forstl, H. (2000). "Clinical issues in current drug therapy for dementia." *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 Suppl 1: S103-8.