

Diplomarbeit

OMEGA-3- FETTSÄUREN UND DEPRESSION

Eingereicht von

Julia Katharina Nagel

Geb. Dat.: 01.06.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

OA Dr. Martin Letmaier

Univ.- Prof. DDr. Johann Fabisch

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Gleich zu Beginn möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer, OA Dr. Martin Letmaier für die Ermöglichung dieser Diplomarbeit bedanken, ebenso für die Freundlichkeit und Unterstützung, welche er mir stets entgegengebracht hat.

Weiterer Dank gilt ebenfalls meinem Zweitbetreuer Univ.- Prof. DDr. Johann Fabisch.

Ebenso danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt ermöglicht haben, nicht nur finanziell, sondern auch mit tatkräftiger Unterstützung in allen Lebenslagen. Speziell meinem Vater möchte ich hier noch einmal danken, der mir in chemischen Belangen für diese Arbeit wie ein Lexikon zur Seite stand.

Eine äußerst wichtige Stellung nimmt für mich auch meine Schwester ein, die während meines gesamten Studiums immer für mich da war.

Auch meinen Freunden möchte ich herzlich danken, nicht nur dass sie durch alle Höhen und Tiefen dieser 6 Studienjahre gemeinsam mit mir gegangen sind, sondern auch für die vielen schönen und spaßigen Momente, die wir miteinander erlebt haben.

Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Wirksamkeit der Behandlung einer Depression mit Omega-3- Fettsäuren, vorrangig mit den Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA).

Omega-3- Fettsäuren sind essentielle Fettsäuren, die über die Nahrung zugeführt werden. Ihnen werden viele positive Eigenschaften zugeschrieben, wie zum Beispiel antiinflammatorische Effekte und vorbeugende Wirkung auf Herz-Kreislauf- Erkrankungen. Das menschliche Gehirn besteht zu einem großen Anteil aus Omega-3- Fettsäuren, ihnen werden wichtige Rollen in der Signalübertragung, sowie einer ungestörten Membranfunktion zugeschrieben, also wichtigen Funktionen, die auch für psychische Gesundheit von großer Bedeutung sind.

Um zu evaluieren, ob die Gabe von Omega-3- Fettsäuren positive Auswirkungen auf eine Depression haben kann, wurden mit Hilfe einer PubMed- Recherche 11 randomisierte, placebokontrollierte Studien ermittelt und verglichen, welche sich mit der Wirkung von EPA, DHA oder einer Kombination von EPA und DHA auf depressive Menschen beschäftigten.

Dabei wurden vor allem in Studien, in denen eine Kombination von EPA und DHA verwendet wurde, gute Ergebnisse erzielt, EPA und vor allem DHA alleine zeigten weniger positive Effekte. Eine Kombination von Omega-3- Fettsäuren mit bestehender, antidepressiver Medikation zeigte sich in den ausgewählten Studien erfolgreich. Die durch Omega-3- Fettsäuren entstandene Nebenwirkungen waren sehr mild und selten.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ist jedoch weitere Forschung vonnöten, um die Ergebnisse zu festigen.

Abstract

This paper describes the possibility of treating depression with omega-3- fatty acids, above all with the fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA).

Omega-3- fatty acids are essential fatty acids which only can be brought to the human body by nutrition. Many positive health effects are accredited to omega-3- fatty acids such as anti- inflammatory effects and preventive effects on the cardiovascular system. The human brain consists to a high amount of omega-3- fatty acids. They play important roles in signal transduction and undisturbed membrane function which are of great relevance for mental health.

In order to evaluate if omega-3- fatty acids contain positive effects on depression, 11 randomized, placebo- controlled trials which evaluated the effect of EPA, DHA or a combination of EPA and DHA on depressed patients, were determined and compared using PubMed.

Comparing these studies, the best results were achieved with a combination of EPA and DHA. Studies which used EPA alone and above all those which used DHA alone showed less positive results. A combination of Omega-3- fatty acids with other antidepressant medication also showed positive effects. Side effects due to omega-3- fatty acids were mild and above all, rare.

Because of the heterogeneity of the studies more research is needed to confirm these findings.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Glossar und Abkürzungen.....	VIII
Einleitung.....	1
1 Omega-3-Fettsäuren.....	2
1.1 Chemischer Aufbau	2
1.2 Essentielle Fettsäuren.....	4
1.3 Die Stoffwechselwege von Omega-3 und Omega-6-Fettsäuren	5
1.4 Omega-3-Fettsäuren in Meeresfischen.....	6
1.5 Gesundheitliche Aspekte von Omega-3-Fettsäuren	7
1.6 Das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren in der menschlichen Nahrung im Wandel der Zeit.....	8
1.7 Omega-3-Fettsäuren im Gehirn	11
2 Depressive Störungen	15
2.1 Major Depression.....	15
3 Omega-3-Fettsäuren und depressive Störungen.....	17
3.1 Fisch als Nahrungsmittel und Depression- epidemiologische Daten ...	17
3.2 Messungen des Gehaltes an Omega-3-Fettsäuren im Körper in Verbindung mit Depression	20
3.3 Omega-3-Fettsäuren, das Herz-Kreislauf- System und Depression	21

Methoden	24
1 Einführung	24
2 Fragestellungen.....	24
3 Methodik.....	25
4 Überblick der in den Studien verwendeten Testverfahren zur Messung depressiver Symptomatik	27
Ergebnisse	30
1 Überblick über die zu vergleichenden Studien	30
2 Tabellarischer Überblick der einzelnen Studien	40
Diskussion der Ergebnisse	44
Schlusswort.....	48
Abbildungsverzeichnis	X
Literaturverzeichnis	XI

Glossar und Abkürzungen

PUFAs- Polyunsaturated fatty acids, mehrfach ungesättigte Fettsäuren

FS- Fettsäuren

ALA- Alpha- Linolsäure

LA- Linolsäure

EPH- Eicosapentaensäure

DPH- Docosapentaensäure

DHA- Docosahexaensäure

AA- Arachidonsäure

Einleitung

Omega-3- Fettsäuren werden oft von den Medien sowie auch in der Wissenschaft als die neuen „Alleskönner“ in Sachen Gesundheit gehandelt.

Viele positive gesundheitliche Eigenschaften werden Ihnen zugeschrieben. Diese sind mittlerweile fast schon in der breiten Bevölkerung bekannt. Viele Lebensmittel tragen bereits Hinweise auf der Verpackung, die bewerben, dass dieses Produkt, sei es nun das Alaska- Tiefkühl- Lachsfilet, oder eine Mischung verschiedener Nusssorten, Omega-3- Fettsäuren enthält. Positive Effekte, beziehungsweise vorbeugende Wirkung bei Herz- Kreislaufkrankheiten zum Beispiel, werden hier angepriesen.

So stehen Omega-3- Fettsäuren mitunter auch für eine ausgewogene, gesunde Ernährung, die in heutigen Zeiten vielen Menschen verloren gegangen ist.

Diese Arbeit soll nun den Bezug von Omega-3- Fettsäuren zum seelischen Wohlbefinden herstellen. „Du bist, was du isst“, bekommt man in den Medien oft zu hören. Bezieht sich dies auch auf die Depression?

Kann eine Ernährung, reich an Omega-3- Fettsäuren, den Gemütszustand einer Person verändern?

Bereits durchgeführte Forschungsergebnisse sollen hierbei näher beleuchtet, und vergleichend gegenübergestellt werden.

1 Omega-3-Fettsäuren

1.1 Chemischer Aufbau

Omega-3-Fettsäuren zählen zu den essentiellen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs). Im Gegensatz zu den gesättigten Fettsäuren, welche über keine Doppelbindungen zwischen ihren Kohlenstoffbindungen verfügen, besitzen ungesättigte Fettsäuren eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoff- Atomen (C-Atomen) (1). Diese liegt bei ungesättigten Fettsäuren in cis- Konfiguration vor, was dazu führt, dass deren Kohlenstoffketten, anders als bei gesättigten Fettsäuren, wo diese gerade sind, eine geknickte Formation aufweisen.

Die hydrophoben Enden dieser Ketten scheinen in der Zellmembran in einer einander umwickelnden Form vorzuliegen (2).

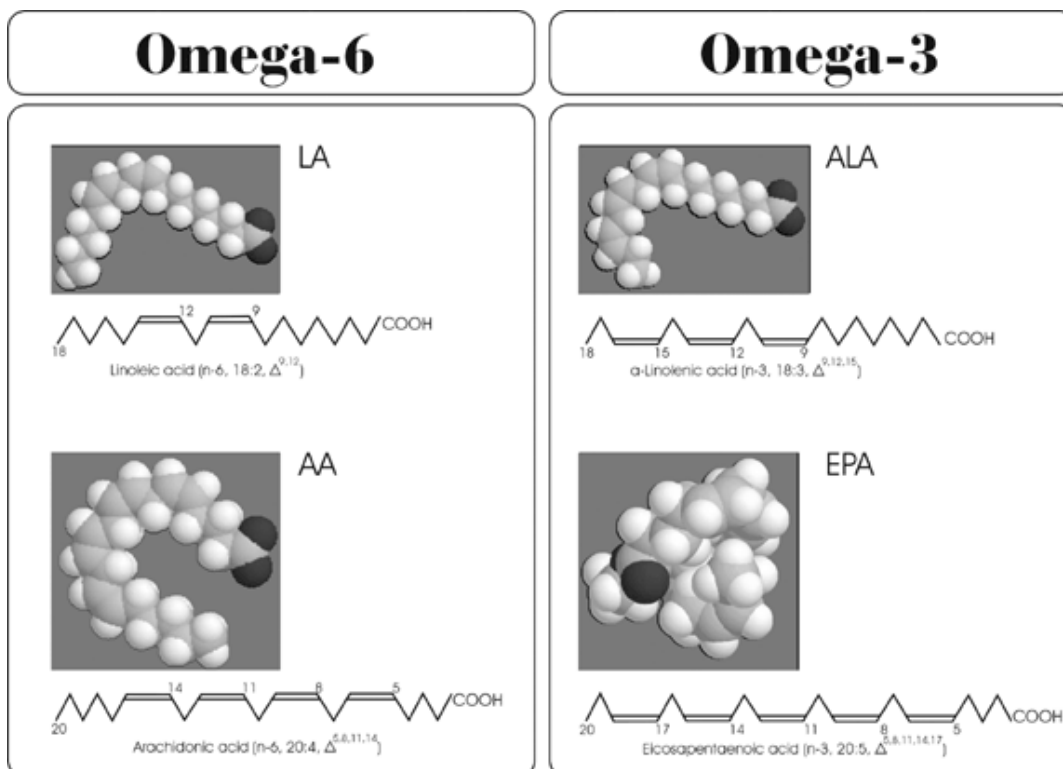


Abb1: Atommodelle ausgewählter, essentieller Fettsäuren, besonders starke Umwicklung der Kohlenstoffketten bei der EPA. Entnommen aus Haag, „Essential fatty acids and the brain“, genaue Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis.

Je mehr Doppelbindungen eine ungesättigte Fettsäure aufweist, desto stärker fallen die Knickungen aus und desto mehr Platz nimmt die Fettsäure ein, wenn sie in Zellmembran- Phospholipide eingebaut wird. Daher liegen ungesättigte Fettsäuren in öligem oder flüssigem Zustand vor, weiters wird ihnen durch diese Eigenschaften eine Veränderung der Fluidität und der Funktionalität der Zellmembranen zugeschrieben (2).

Die meisten ungesättigten Fettsäuren sind einfach ungesättigt, was bedeutet, dass nur eine Doppelbindung im Molekül besteht. Das häufigste Beispiel hierfür wäre die cis-9-ungesättigte Ölsäure ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$). Mehrfach ungesättigte Fettsäuren verfügen also folglich über mehr als eine Doppelbindung (3). Bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren können, aufgrund ihrer chemischen Struktur, zwei große Gruppen unterschieden werden: Omega-3-Fettsäuren ($n=3$) und Omega-6-Fettsäuren ($n=6$). Omega-3 oder $n=3$ bedeutet hierbei, dass die erste Doppelbindung drei Kohlenstoffatome vom Methylende („Omega- Ende“) des Moleküls entfernt liegt. Dasselbe Prinzip gilt für Omega-6-Fettsäuren (4).

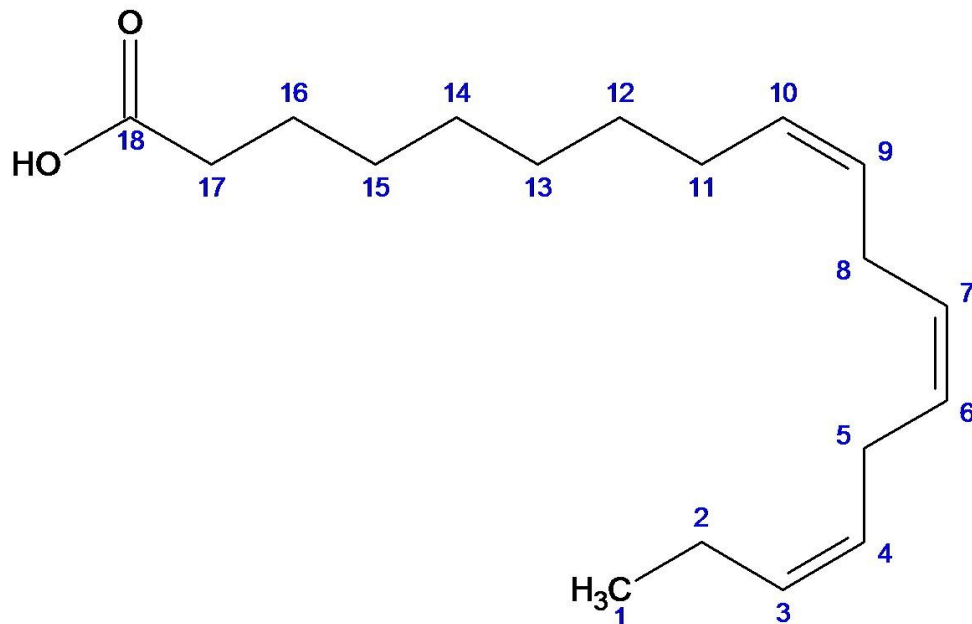


Abb2: Omega-3-Fettsäure (ALA, 18:3 n-3), eigenhändig gezeichnet

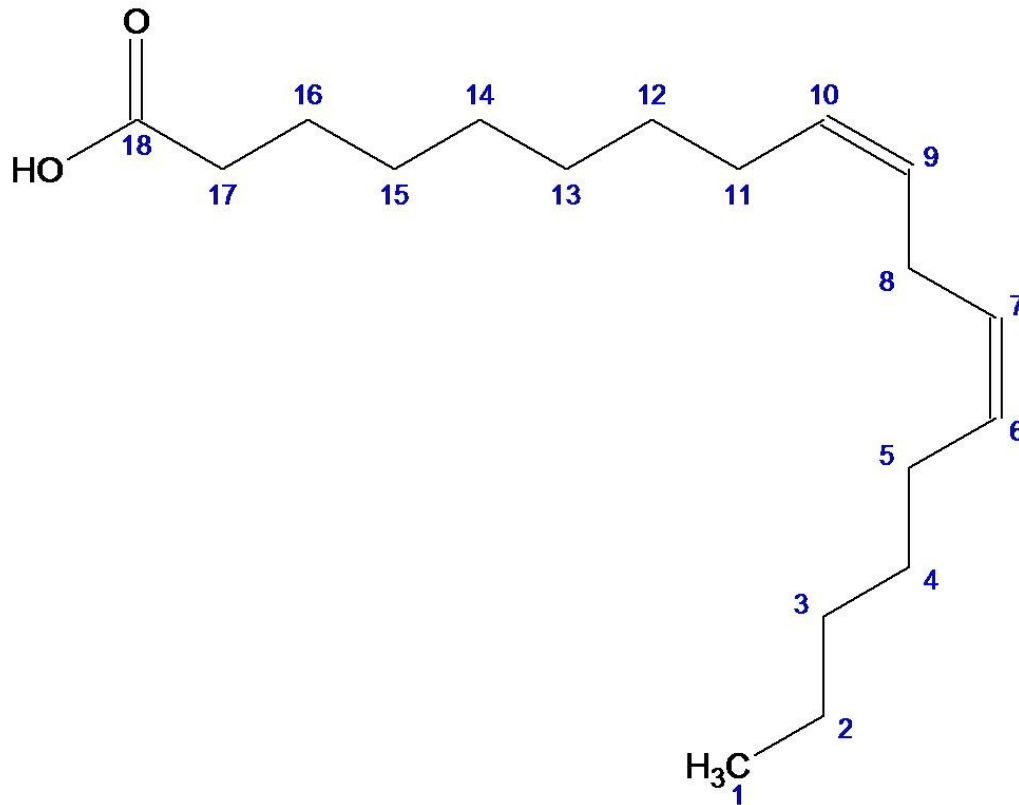


Abb3: Omega-6-Fettsäure (LA, 18:2 n-6), eigenhändig gezeichnet

1.2 Essentielle Fettsäuren

Unter allen Fettsäuren können zwei- die Omega-3- Fettsäure alpha-Linolsäure (ALA; 18:3 n-3), und die Omega-6- Fettsäure Linolsäure (LA; 18:2 n-6), nicht vom menschlichen Körper synthetisiert werden. Sie sind jedoch notwendig für das physiologische Funktionieren des menschlichen Organismus. Deshalb werden sie „essentielle“ Fettsäuren genannt (4). Essentielle, mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden manchmal auch als Vitamin F bezeichnet (3).

Durch die Aufnahme von ALA können alle anderen, wichtigen Omega-3- Fettsäuren aus dieser synthetisiert werden. Die Synthese findet in der Leber statt. Betrachtet man die gängigen Lebensmittel, ist die ALA vor allem in Grüngemüse, Sojabohnen- und Rapsöl enthalten. Den höchsten Gehalt an ALA findet man in Leinöl, welches jedoch von der breiten Bevölkerung meist nicht als gängiges Nahrungsmittel verwendet wird (4). Leinöl hat pro 100g einen Gehalt an ALA von durchschnittlich 53,3g, Rapsöl nur noch 9,3g, Sojabohnen-Öl kommt auf einen Gehalt von 6,8g pro 100g. Des Weiteren ist die ALA auch in Nüssen, wie

Walnüssen(9,1g/100g) und Butternüssen (8,7g/100g) zu finden (5). Die Omega-6-Fettsäure AL ist vor allem in Pflanzlichen Ölen wie Sonnenblumenöl, Distelöl oder Maiskeimöl enthalten, sowie in Getreide, tierischem Fett und Vollkornbrot (6).

1.3 Die Stoffwechselwege von Omega-3 und Omega-6-Fettsäuren

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren teilen sich dieselben Gruppen von Enzymen und durchlaufen denselben Oxidationsweg, während sie verstoffwechselt werden. Die ALA ist hierbei die Ausgangssäure für weitere Omega-3- Fettsäuren und die LA ist die Ausgangssäure für weitere Omega-6- Fettsäuren. Beide werden zu anderen langkettigen PUFAS verlängert und desaturiert. Unter den entstehenden Omega- 3- Fettsäuren sind zwei weitere wegen ihrer klinischen Relevanz von großer Bedeutung: die Eicosapentaensäure (EPA, 20:5 n-3) und die Docosahexaensäure (DHA, 22:6 n-3) (4).

Die Konversion der ALA zur DHA wird unter anderem durch 3 Enzyme bewerkstelligt, die Delta-5-Desaturase, die Delta-6-Desaturase und die Delta-4-Desaturase. Dabei wird von der ALA ausgehend sequenziell desaturiert und elongiert (siehe Abbildung 3). Für die Metabolisierung von Docosapentaensäure (DPA) zu DHA ist die Delta-4-Desaturase nicht zwingend notwendig, da diese Schritte auch durch mikrosomale Elongation von 22:5 n-3 zu 24:5 n-3, gefolgt von einer Desaturierung zu 24:6 n-3 und anschließend einer peroxisomalen Retrokonversion zu 22:6 n-3 (DHA) stattfinden können. Die Konversion von der ALA zu der EPA, der DPA und der DHA ist im Menschen begrenzt (5). Sie liegt geschätzter Weise für die EPA bei ca. 5% des ALA- Anteils, bei der DHA <0,5 %, wobei neuere Forschungen darauf hinweisen, dass dies variabler sein könnte, als angenommen, und bei Frauen im gebärfähigen Alter größer ist als bei Männern. Die Konversion kann weiters negativ beeinflusst werden durch das vermehrte Vorhandensein der Omega-6-Fettsäure LA, da hier, wie bereits angedeutet, dieselben Enzyme zuständig sind- es kann also zu einer kompetitiven Hemmung der Delta-5- und der Delta-6-Desaturase durch LA kommen (7).

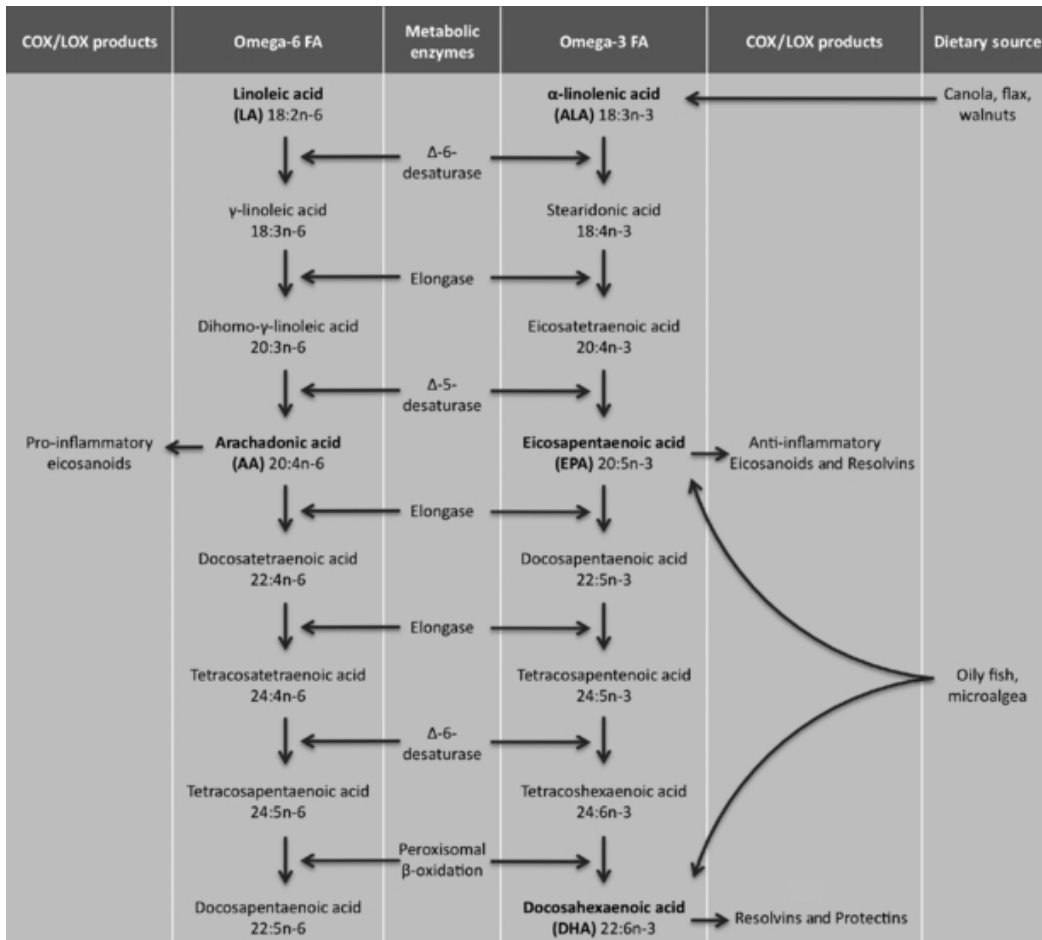


Abb4: Stoffwechselwege von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, entnommen aus Hegarty, Parker: Marine omega-3 fatty acids and mood disorders – linking the sea and the soul, genaue Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis.

1.4 Omega-3-Fettsäuren in Meeresfischen

Außer über die Aufnahme von ALA und über deren Verstoffwechslung können Omega-3-Fettsäuren jedoch auch noch in beträchtlichen Mengen durch den Verzehr von Meeresfischen aufgenommen werden. Dabei spielen vor allem fettreichere Fische wie Heilbutt, Makrele, Hering und Lachs eine Rolle. Hier sind die EPA und die DHA direkt enthalten (5). Diese Fische leben in tieferen, kälteren Gewässern. Sie können ebenfalls keine Omega-3-Fettsäuren herstellen, ernähren sich jedoch von speziellen Kaltwasser- Mikroalgen, welche reich an EPA und DHA sind (8). Dabei nehmen diese Fische auch bestimmte Bakterien auf, welche in der Lage sind, EPA und DHA zu produzieren, wie zum Beispiel *Shewanella* spp. und *Photobacterium*. Diese kommen ebenfalls in Tiefsee- Lebensräumen mit geringer

Wassertemperatur vor und werden in die Gedärme der Fische aufgenommen. Eine Erklärung für die PUFA- Synthese dieser Bakterien könnten die tieferen Temperaturen und der erhöhte hydrostatische Druck liefern, denn hier sind ungesättigte Fettsäuren vermehrt nötig, um die Membranfluidität aufrecht zu erhalten. Die hauptsächlich produzierten PUFAS dieser Bakterien sind EPA und DHA (6).

Fish species	n-3 (EPA+DHA) content (g) per 100 g of fish [†]	Amount of fish (g) required to provide 1 g EPA+DHA [‡]
Atlantic herring	2.01	50
Atlantic salmon	1.28–2.15	42.5–70.9
Sardines	1.15–2	50–87
Rainbow trout	1.15	87
Mackerel	0.4–1.85	54–250
Halibut	0.47–1.18	85–213
Tuna	0.28–1.51	66–357
Oyster	0.44	227
Flounder or Sole	0.4	204
Shrimp	0.32	313
Tuna (canned)	0.31	323
Cod	0.28	357
Haddock	0.24	417
Catfish	0.18	556
Scallop	0.2	500

Basiert auf Daten vom USDA Nutrient Data Laboratory (Die Menge an Fisch, die gegessen werden muss, um 1 Gramm EPA oder DHA bereitzustellen, ist eine grobe Schätzung, da der Ölgehalt stark Schwanken kann, abhängig von Art, Jahreszeit, Diät, Verpackungs- und Kochmethoden)

Abb5: Gehalt an EPA und DHA in bestimmten Fischarten, modifizierte Tabelle nach Wall et al, Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids, genaue Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis.

1.5 Gesundheitliche Aspekte von Omega-3-Fettsäuren

Bisher waren Omega-3- Fettsäuren vor allem wegen ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften bekannt. Die proinflammatorischen Eicosanoide Prostaglandin E2 (PGE2) und Leukotrien B4 (LTB4) sind Derivate der Omega-6- Fettsäure Arachidonsäure (AA). Die Omega- 3- Fettsäuren EPA und DHA können als kompetitive Inhibitoren der Konversion von der AA zu PGE2 und LTB4 fungieren. Es wurde eine verminderte Synthese von PGE2 und LTB4 unter vermehrtem

Konsum von Leinsamenöl oder Fischöl festgestellt (9). Erhöhter Omega-3-Fettsäuren- Konsum führt zur Ersetzung von Omega-6-Fettsäuren, vor allem AA, durch EPA und DHA in den Zellmembranen, vor allem jenen von Blutplättchen, Erythrozyten, Neutrophilen, Monozyten und Leberzellen. Dies führt in Folge zu einer verminderten Konzentration von Thromboxan A, einem potenten Thrombozytenaggregator und Vasokonstriktor und zu vermehrten Konzentrationen von Thromboxan A₃, einem schwächeren Thrombozytenaggregator und Vasokonstriktor. Aggregatorische und vasokonstriktorische Effekte werden also durch Omega-3-Fettsäuren abgeschwächt.

Außerdem kommt es zu einer Zunahme der Prostaglandinsynthese, nämlich der Prostaglandine PGI₂ und PGI₃, welche aktive Vasodilatoren und Thrombozytenaggregationshemmer sind.

Omega-3-Fettsäuren mit ihren folglich antientzündlichen, antithrombotischen, antiarrhythmischen und auch hypolipidämischen Eigenschaften wurden somit im Laufe der Zeit positive Auswirkungen auf die Gesundheit zugeschrieben (10).

Vor allem beim Einsatz von Omega-3-Fettsäuren bei der Prävention von koronarer Herzkrankheit sind positive Erfahrungen zu nennen, weiters bei arterieller Hypertension, Diabetes Mellitus Typ 2, Nierenerkrankungen, rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und COPD (10). Außerdem haben mehrere experimentelle Studien gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren Prozesse hemmen, welche die Entwicklung von Krebs fördern, zum Beispiel bei Brustkrebs, Colon-CA, Prostata-CA, Leber und Pankreaskrebs (11).

1.6 Das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren in der menschlichen Nahrung im Wandel der Zeit

Nach Schätzungen von Studien über altsteinzeitliche Ernährung und Ernährung moderner Jäger-Sammler- Völker, konsumierten diese viel weniger gesättigte Fettsäuren, als Menschen unserer heutigen Zeit. Außerdem war das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren ungefähr 1: 1-2. Heutzutage, im Rahmen einer westlichen Ernährung beträgt dieses Verhältnis 1:20-30 (10). Dies ist auf eine Veränderung der Lebens- und Ernährungsweise des modernen Menschen

zurückzuführen. Altsteinzeitliche Jäger und Sammler ernährten sich vor allem von Fleisch, pflanzlichen Produkten, Eiern, Fisch, Nüssen und Beeren. Mit der Veränderung des Lebenswandels der Menschen, veränderte sich auch die Zusammensetzung der Fette, welche diese konsumierten. Vor allem zum Zeitpunkt der industriellen Revolution ist ein großer Sprung im Konsum gesättigter Fette im Vergleich zu Omega-3-Fettsäuren zu verzeichnen. Durch den sozioökonomischen Wandel in den letzten 100-150 Jahren und den Drang, immer mehr Lebensmittel, mit immer größerer Variabilität zu immer kleineren Preisen zu erzielen, veränderte sich auch der Omega-3- Gehalt in Nahrungsmitteln, der von Natur aus in diesen Produkten höher war. Dies ist zu einem Großteil auf die Veränderungen des Tierfutters in den modernen Agrar- und Fischfarmen zurückzuführen. Außerdem wurde ein starker Rückgang im Fischkonsum, vor allem in westlichen Ländern, verzeichnet. Die Nahrungszufuhr von Omega-6-Fettsäuren wurde unter anderem auch stark durch den vermehrten Konsum von Getreide, welches reich an dieser Fettsäure ist, sowie die Verwendung bestimmter Speiseöle, heraufgesetzt (11).

Als Beispiel für eine westliche Ernährung nimmt zum Beispiel der durchschnittliche, amerikanische Bürger pro Tag 0,7- 1,6g Omega-3- PUFAs zu sich, wobei der Hauptbestandteil hier die ALA ist und der Anteil an direkter EPA/DHA, wie durch Fisch, bei weniger als 0,1- 0,2 g liegt (12). In einer Untersuchung von Blasbalg et. al., welche Veränderungen im Konsum von essentiellen Fettsäuren in den USA im Zeitraum von 1909 bis 1999 erforschte, zeigte sich, dass sich der Gehalt an EPA und DHA in gängigen Lebensmitteln, welche 1909 und im Vergleich 1999 in den USA produziert wurden, in den meisten verringert hatte. (13)

Sojabohnen- Öl wurde als weitaus größte Quelle für einen Anstieg von LA und Omega-6-Fettsäuren in der Nahrung angeführt. Der Verbrauch pro Kopf stieg um mehr als das 1000-fache (13).

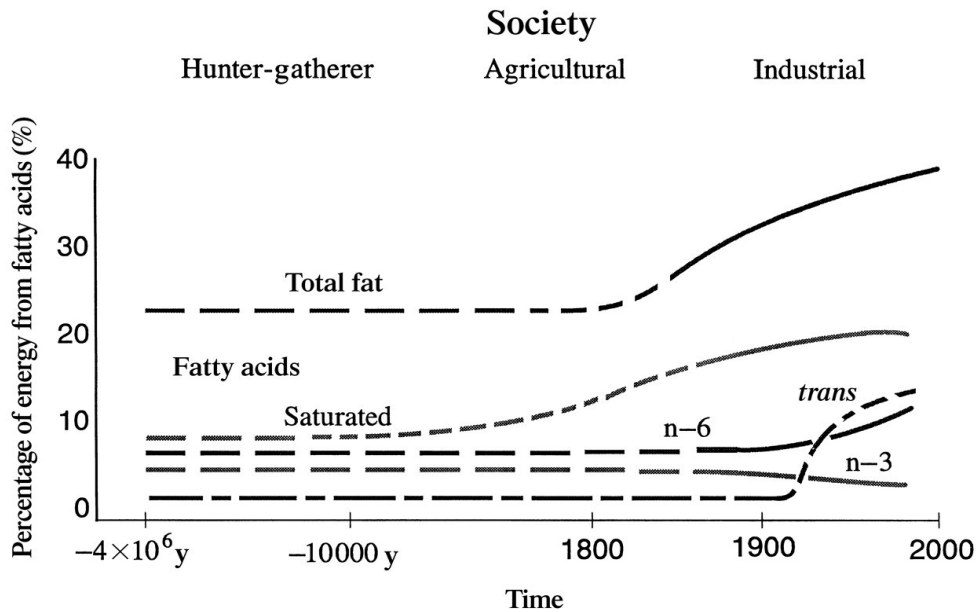


Abb6: Veränderungen in der Aufnahme von Fetten im Laufe der menschlichen Entwicklung, entnommen aus Simpopoulos, *Essential fatty acids in health and chronic disease*, genaue Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis

Anders ist es zum Beispiel in Japan. Japan ist eines der Länder mit der geringsten Fettaufnahme pro Tag und Kopf- durchschnittlich etwas unter 60g/Tag, das wären 26% der aufgenommenen Gesamtenergie pro Tag. Als Vergleich dazu kann man der obigen Grafik entnehmen, dass die durchschnittliche Fettaufnahme in industriellen Ländern bei ca. 40% der aufgenommenen Gesamtenergie liegt. Mit 26% kommt der durchschnittliche Japaner nahe an die Empfehlung des Ministry of Health and Welfare, wie viel Prozent der aufgenommenen Energiemenge pro Tag anteilig Fett sein sollte, heran, nämlich 25%. Genau ist nicht abzuschätzen, was für Veränderungen dies für die körperliche Gesundheit mit sich bringt, es wird jedoch angenommen, dass diese Tatsache zumindest teilweise in die hohe Lebenserwartung in Japan hineinspielt, die derzeit durchschnittlich die höchste der Welt ist. Das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren beträgt in Japan ungefähr 1:4. Dies ist auf den höheren Anteil an Meeresfischen, sowie die Verwendung von Ölen reich an Omega-3-Fettsäuren zurückzuführen. In den letzten Jahren wurde in Japan jedoch ein Rückgang des Fischkonsums und eine Verwestlichung der Ernährung, vor allem bei jüngeren Menschen, festgestellt,

ebenso sind koronare Herzkrankheit und Krebserkrankungen als Todesursache im Anstieg begriffen (14).

Viele Studien zeigen, dass das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren gesenkt werden sollte. Jedoch lässt sich momentan keine einheitliche Empfehlung für die optimale, zu konsumierende Menge an Omega-3-Fettsäuren feststellen. Der ungefähre Schätzwert der Menge an Omega-3-Fettsäuren, die in Europa pro Tag verzehrt werden, beträgt 0,1-0,5 g/Tag. Für viele Länder gelten unterschiedliche Empfehlungen, so zum Beispiel für Frankreich 500mg/ Tag, in Norwegen 1-2g/ Tag. Die WHO empfiehlt einen Verzehr von etwa 0,3- 0,5g/ Tag. Die International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) erachtet eine Menge von 0,5g/ Tag als sinnvoll. Laut der American Heart Association (AHA) sollten Patienten mit KHK 1g EPA+ DHA /Tag konsumieren (11), eine Publikation der European Food Safety Authority postuliert, dass ein täglicher Konsum von 2-4g/ Tag zum Senken von Triglyceridspiegeln notwendig ist (11). Generelle Uneinigkeit herrscht im Hinblick auf die Maximaldosis. Um den erhöhten Bedarf von Omega-3-Fettsäuren zu steigern, sollte mehr Fisch gegessen werden (11). Andere Möglichkeiten, die in Erwägung gezogen wurden, sind die künstliche Anreicherung von Tierfutter mit EPA und DHA oder Nahrungsergänzungsmittel (15).

1.7 Omega-3-Fettsäuren im Gehirn

Verglichen mit allen Organen des menschlichen Körpers, besitzt das Nervensystem den größten Anteil an Lipiden (16). Das Trockengewicht des Gehirns eines erwachsenen Menschen besteht zu 50- 60% aus Lipiden, davon sind etwa 35% PUFAs. Unter den PUFAs weisen die AA und die DHA die höchste Konzentration auf (2).

Es ist erwiesen, dass PUFAs essentiell für die Membranfluidität sind, vor allem in neuronalen Zellen, und somit eine wichtige Rolle in der neuronalen Signalübertragung spielen (17). Omega-3-Fettsäuren können diese Fluidität erhöhen, indem sie Cholesterin aus der Zellmembran verdrängen. Eine hohe Fluidität ist wichtig für die Bindung von Neurotransmittern und die

Signalübertragung in der Zelle. Die DHA wird durchgängig von Astrozyten ausgeschieden, so dass das Neuron von Omega-3-Fettsäuren umgeben ist (18). PUFAs können weiters Ionenkanäle modulieren, zum Beispiel die von Ca^{2+} und Na^+ (2).

Eine große Rolle spielen Omega-3-Fettsäuren, vor allem die DHA, auch in der Entwicklung des Gehirns. In einer Studie über die Entwicklung des Gehirns bei Rattenembryos war auffällig, dass die DHA ein paar Tage vor der Geburt noch einmal stark anstieg, im Vergleich zu den anderen Fettsäuren, bei welchen kein höherer Bedarf festzustellen war. Die Phospholipide, die den größten Gehalt an DHA aufweisen, sind Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylinositol. Dabei stieg in den letzten Tagen vor der Geburt der Anteil an DHA, welcher in Phospholipide eingebaut wurde, um das Zweifache an. Diese pränatale Ansammlung von DHA korreliert gut mit dem Zeitpunkt der Synaptogenese. Im Gehirn erwachsener Ratten sind die Synapsen besonders mit DHA angereichert (19).

Auch bei der Hirnentwicklung nach der Geburt scheinen Omega-3-Fettsäuren- wieder insbesondere die DHA- eine wichtige Rolle zu spielen. Das Beifügen von 0,36% DHA und 0,72% AA zu Säuglingsmilchnahrung in den ersten 4 Lebensmonaten war unter anderem mit einem durchschnittlichen Anstieg im Mental Development Index des Bayley Scales- einem pädiatrischen Entwicklungstest- von 7 Punkten gegenüber einer Kontrollgruppe verbunden (20). Es sollte jedoch auch beachtet werden, dass in der heutzutage viel verwendeten, künstlichen Säuglingsnahrung meist viel weniger Omega-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, enthalten sind, als in natürlicher Muttermilch, wie sie ein normal gestilltes Neugeborenes zu sich nimmt. Dies führt zu einer mehrfach beschriebenen Abnahme, vor allem der DHA- Konzentrationen im Cortex von Früh- als auch termingerecht geborenen Säuglingen ((21) (22)). Diese verminderte Anreicherung von DHA kann auch Auswirkungen auf die Sehbahn von Säuglingen haben, wie die Studie von Makrides et al. (22) zeigt. Säuglinge, die von ihren Müttern gestillt wurden, hatten höhere DHA- Spiegel, gemessen in Erythrozyten per Gaschromatographie und schnitten besser bei der Untersuchung ihrer visuell evozierten Potentiale ab, als gleich alte Säuglinge, die mit Muttermilchersatznahrung großgezogen wurden und auch niedrigere DHA-

Spiegel aufwiesen (22). Nicht nur bei Säuglingen zeigten sich positive Auswirkungen des Stillens und der damit verbundenen vermehrten Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren. Ein positiver Effekt ist wohl auch noch bei Kindern im Alter von 7 bis 8 Jahren nachweisbar im Sinne von signifikanten Unterschieden im IQ zwischen Kindern, die gestillt wurden und Kindern, deren Mütter sich entschieden hatten, ihre Kinder nicht zu stillen, oder denen dies nicht möglich war. Gestillte Kinder hatten durchschnittlich einen signifikant höheren IQ, dabei kam es aber nicht darauf an, ob sie wirklich an der Brust der Mutter gestillt wurden, oder die Muttermilch in der Flasche erhielten. Dieser Unterschied war auch noch festzustellen, nachdem die Mütter nach sozioökonomischem Status abgeglichen worden waren (23).

Auch im Gehirn ist das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren von Bedeutung. Eine Nahrungszufuhr, welche arm an Omega-3-Fettsäuren ist, führt zum vermehrten, kompensatorischen Einbau von Omega-6-Fettsäuren in Hirnzellen. Die antiinflammatorische Wirkung der Omega-3-Fettsäuren durch die Inhibition bestimmter Zytokine, wie TNF- α und IL-1 β wird dadurch vermindert. Vermehrtes Vorhandensein dieser Zytokine, aber auch von PGE2 und Thromboxan A2, wurde bei depressiven Patienten festgestellt. Die Membranfluidität wird herabgesetzt. Weiters führt ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren zu einer Verminderung von Phosphatidylserin im Gehirn, welchem eine antidepressive Wirkung bei Erwachsenen zugeschrieben wird. Weitere Effekte sind unter anderem eine verminderte Glukoseaufnahme von Neuronen, ein Herabsetzen der Blut-Hirnschrankenintegrität, einer ungefähr 40-prozentigen Verminderung der Expression von Na⁺K⁺-ATPase der Nervenenden- einem Enzym, welches den Ionentransport bei der Nervenleitung kontrolliert. Ebenso beobachtet wurden eine signifikante Reduktion der Zellkörpergröße der hippocampalen CA1-Pyramidenneuronen, wie auch die Herabsetzung der durchschnittlichen Dichte der synaptischen Vesikel in diesem Bereich, was mit der Hypothese des Einflusses auf die mentale Entwicklung, beziehungsweise des Lernens in Verbindung gebracht werden kann (18).

Außerdem scheinen Omega-3-Fettsäuren die Spiegel von Serotonin und Dopamin im Gehirn zu beeinflussen. Wurde Ferkeln Futter, arm an DHA und AA, zugeführt,

fand sich eine verminderte Konzentration von Dopamin und Serotonin in deren frontalem Cortex (24). Gleiches wurde auch bei Ratten festgestellt (5). Als Erklärungsversuch hierfür wird die Produktion von Eicosanoiden genannt, welche unter anderem die Ausschüttung von Neurotransmittern beeinflussen (5). Genaue Mechanismen sind jedoch bislang nicht bekannt.

2 Depressive Störungen

Depressive Störungen zählen zu den affektiven Störungen. Unipolare depressive Störungen machen ungefähr 65% dieser Gruppe aus, während 30% der Erkrankungen bipolar mit depressiven und manischen Episoden einhergehen. Ca. 5% der Patienten durchleben rein manische Verläufe (25).

Klinisch lassen sich bei den unipolaren Störungen weiters 3 Gruppen unterscheiden:

1. Depressive Episode/ rezidivierende depressive Episode, im DSM-IV auch als Major Depression bezeichnet
2. Dysthymia, darunter ist eine anhaltende, chronisch depressive Verstimmung zu verstehen, im DSM-IV als Dysthyme Störung bezeichnet
3. Depressive Störungen, welche die Kriterien für eine leichte depressive Episode oder eine Dysthymia nicht erfüllen, im DSM-IV als Minor Depression/ recurrent brief depression bezeichnet (25)

2.1 Major Depression

Nach dem DSM-IV ist Major Depression definiert als ein mindestens zwei Wochen andauernder Zustand starker gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit an normalerweise gerne durchgeführten Tätigkeiten, kombiniert mit vier oder mehr der folgenden Symptome: Schlafstörungen, unangebrachte Schuldgefühle, Verlust des Selbstwertgefühls, Veränderungen des Appetits, Energielosigkeit oder verminderte Energie, verminderte Konzentrationsfähigkeit, psychomotorische Veränderungen im Sinne von Agitation oder Antriebshemmung oder Suizidgedanken.

Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter liegt in den Mittzwanzigern und die durchschnittliche Dauer einer Episode beträgt 6- 9 Monate (4). Die WHO listet Major Depression als vierthäufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit weltweit und laut Hochrechnungen könnte sie 2020 die zweithäufigste Ursache sein (26). In der Prävalenzstudie von Bromet et al von 2011 wurde die Prävalenz von Major

Depression in 10 Ländern mit durchschnittlich hohem (Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, USA), und in 8 Ländern mit durchschnittlich niedrigerem Einkommen (Brasilien, Kolumbien, Indien, Libanon, Mexiko, Südafrika, Ukraine, China) untersucht. Hierbei ergab sich bei den Ländern mit höherem Einkommen eine durchschnittliche Lebenszeitprävalenz von 14,6%, in den Ländern mit niedrigerem Einkommen von 11,1% (26).

3 Omega-3-Fettsäuren und depressive Störungen

Wenn Omega-3-Fettsäuren so wichtig für Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns sind- sei es durch Beeinflussung der neuronalen Membranen, Rezeptoren oder Transmitter- liegt die Vermutung nahe, dass sie vielleicht auch die Stimmung beeinflussen könnten. Die Veränderung des menschlichen Essverhaltens vor allem der westlichen Gesellschaft über das letzte Jahrhundert, mit einer stark gesteigerten Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren, läuft zeitlich parallel mit einer Zunahme der psychiatrischen Erkrankungen (27). Bezug nehmend auf diese Veränderungen könnte man einen Mangel an Omega-3-Fettsäuren mit einer Zunahme von Depressionen in Verbindung bringen, vergleichsweise könnte sich ein genügendes Angebot an Omega-3 günstig auf die Stimmung auswirken.

3.1 Fisch als Nahrungsmittel und Depression- epidemiologische Daten

Hibbeln stellte 1998 die These auf, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Fischkonsum in gewissen Regionen dieser Welt, und deren niedrigeren Depressionsraten geben könne (28). Dies wurde untersucht unter dem Gesichtspunkt, dass vor allem DHA besonders gehäuft in Nervengewebe vorkommt und dessen Funktionen beeinflusst, wie oben bereits beschrieben- und dem Wissen, dass in Meerestischen EPA und DHA direkt enthalten sind (28). Dabei bezogen sich Hibbelns Untersuchungen hinsichtlich regionaler Verteilungen von Depression auf epidemiologische Daten einer Erhebung von Weissman et al. (29), welche er als am meisten verlässlich bezeichnete. Die Daten zum Fischkonsum der einzelnen Regionen wurden aus ökonomischen Daten bezogen, hierbei wurde der gesamte Fischfang der Region plus Importe minus Exporte berechnet. Dabei war in Japan der höchste Fischkonsum zu finden, dieser lag pro Jahr bei durchschnittlich ca. 140 Pfund pro Kopf. Im Vergleich dazu fand sich im damaligen Westdeutschland ein Konsum pro Kopf und Jahr von ungefähr 30 Pfund. Dies ist natürlich ungenauer und allgemeiner, als wäre dies mit individuellen Fragebögen über Essverhalten erhoben worden. Hibbeln räumt außerdem ein, dass diese Unterschiede betreffend die verschiedenen Regionen,

wo vor allem in Japan, Taiwan und Korea die geringsten Prävalenzen einer Major Depression auftraten, nicht sofort nur mit dem unterschiedlichen Fischkonsum gleichzusetzen seien. Kultur und Lebensstil spielten hier sicherlich ebenfalls eine entscheidende Rolle (28).

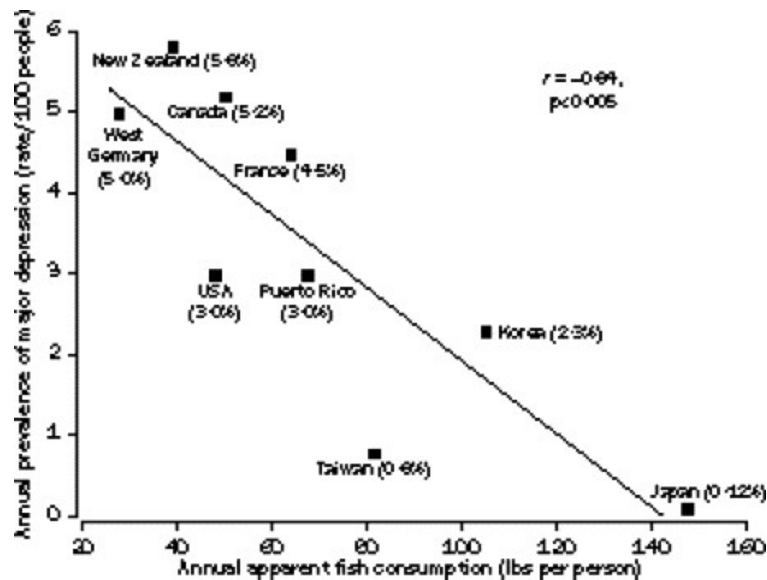


Abb7: Grafische Darstellung des epidemiologischen Zusammenhangs von Fischkonsum und Prävalenz einer Major Depression bei ausgesuchten Ländern von Hibbeln et al., *Fish consumption and major depression*. Rechts unten Japan mit dem höchsten Fischkonsum in Pfund pro Person und Jahr und der niedrigsten, jährlichen Prävalenz einer Major Depression pro 100 Personen. Genauere Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis.

Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Studien, welche Fischkonsum in Verbindung mit dem Auftreten von Depressionen untersuchten. So zum Beispiel eine finnische Studie, bei der retrospektiv eine Jahrgangskohorte des Geburtsjahres 1966 im Alter von 31 vor allem in Hinsicht auf ihren Konsum an Fisch in den letzten 6 Monaten befragt wurden. Gleichzeitig wurde per Fragebogen die Lebenszeitprävalenz einer depressiven Episode erhoben. Das Ergebnis zeigte, dass weibliche Individuen, welche weniger Fisch zu sich nahmen, statistisch signifikant häufiger an einer depressiven Episode litten als weibliche Individuen, welche mehr Fisch aßen. Bei Männern zeigte die Studie jedoch kein signifikantes Ergebnis (30). Ähnliches beschrieb eine Studie von Raeder et al., dabei wurde vor allem der Verzehr von Lebertran in der durchschnittlichen, norwegischen Bevölkerung im Hinblick auf die Prävalenz depressiver Episoden

untersucht. Hierbei fand sich ebenfalls eine positive Auswirkung eines vermehrten Konsums von Lebertran im Sinne einer reduzierten Prävalenz depressiver Episoden im Vergleich zu Individuen, welche weniger Lebertran zu sich nahmen. In dieser Studie wurden auch keine geschlechterspezifischen Unterschiede festgestellt (31). Eine groß angelegte, spanische Studie mit 7903 Teilnehmern, alles Universitätsabgänger männlichen und weiblichen Geschlechts, deutete ebenfalls in Richtung einer positiven Auswirkung von Fischkonsum auf die Prävalenz einer depressiven Episode beziehungsweise allgemein einer psychischen Störung (32). Erneute Untermauerungen der These vor allem in Bezug auf Frauen, zeigte eine weitere Studie mit 3317 afroamerikanischen und kaukasischen Teilnehmern beider Geschlechts (33). Positive Ergebnisse für das männliche Geschlecht fanden Souminen- Taipale et al. (34). In dieser finnischen Studie wurden vor allem Fischer und deren Familien untersucht und es ist nicht auszuschließen, dass der Reduktion der depressiven Episoden bei diesen Männern auch ein gewisser Lebensstil zugrunde liegt, der das Ergebnis positiv beeinflussen kann (34). Ebenso wurde das Ausmaß des Fischkonsums in jeder Studie unterschiedlich bewertet. Bei Timonen et al wurde nur der Konsum des letzten halben Jahres herangezogen (30), andere benutzten Fragebögen zum jeweiligen Essverhalten der Probanden über einen längeren Zeitraum (32) (34)). Trotz der jeweiligen Unterschiede der Studien, auch geschlechterspezifisch unterschiedliche Ergebnisse mit einbezogen, deutet vieles darauf hin, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf die psychische Gesundheit haben. Es existieren jedoch auch Studien, welche diese Hypothese nicht verifizieren können. So zum Beispiel bei Lucas et al. (35). Hier wurden 54 632 primär nicht depressive US- Bürgerinnen im Alter von 50-77 Jahren mittels Fragebogen zu ihrem Essverhalten befragt und das Auftreten von depressiven Episoden über einen Zeitraum von 10 Jahren festgehalten. Dabei zeigte sich, dass der Konsum von Fisch keinen protektiven Effekt für Depressionen hatte. Die gesteigerte Aufnahme von ALA und die reduzierte Aufnahme von LA zeigten hier jedoch einen schützenden Effekt (35). Hibbelns These hat sicherlich große Wellen geschlagen, allgemein zeigt sich jedoch ein heterogenes Bild, hier werden sicherlich noch mehr einheitliche, vergleichbare Studien mit großen Teilnehmerzahlen benötigt.

3.2 Messungen des Gehaltes an Omega-3-Fettsäuren im Körper in Verbindung mit Depression

Da anscheinend ein gewisser Effekt zwischen der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren- sei es nun in Fisch oder anderweitig in Nahrung- und Depression zu finden ist, liegt es nahe, eine Verbindung des Gehaltes an Omega-3-Fettsäuren im Körper und Depression, beziehungsweise psychischem Wohlbefinden herzustellen.

So taten dies zum Beispiel Edwards et al. (36). In dieser Studie wurde der Gehalt von Omega-3-Fettsäuren in den Zellmembranen von roten Blutkörperchen in zwei kleinen Gruppen von Probanden gemessen: 10 Patienten mit einer diagnostizierten Episode einer Major Depression unter antidepressiver Medikation und einer Gruppe von 14 vergleichbaren, gesunden Individuen. Von der Art und Menge der Nahrungsaufnahme her, waren beide Gruppen gleichzusetzen. Für die Analyse der roten Blutkörperchen wurde venöses Blut abgenommen, zentrifugiert, gefroren und die Zellmembran mittels Dünnschichtchromatografie und Gaschromatographie auf ihren Gehalt an Fettsäuren analysiert. Dabei zeigte sich eine signifikante Verarmung des Anteils an DHA, sowie des Gesamt-Omega-3-Anteils- in den Zellmembranen bei depressiven Patienten. Ebenso korrelierte die Stärke der Depression mit den gemessenen Werten der Omega-3-Fettsäuren. Bei Patienten mit schwereren Depressionen waren noch geringere Omega-3-Werte vorhanden (36). Studien an Tieren beschäftigten sich mit dem Gehalt von Omega-3-Fettsäuren in Gehirnzellen und depressiver Symptomatik. So wurde zum Beispiel der Gehalt an Fettsäuren in den Gehirnen zweier Gruppen junger Ratten untersucht, eine Gruppe durchlief hierbei vorher eine Diät arm an Omega-3-Fettsäuren, während die andere Gruppe adäquat ernährt wurde. In der nachfolgenden Analyse war zwar der Gesamtanteil an Phospholipiden in beiden Gruppen gleich, jedoch fand sich bei den Ratten mit Diät eine relative Reduktion von DHA um durchschnittlich 36%, dies wurde durch kompensatorische Erhöhung von Omega-6-Fettsäuren ausgeglichen. Weiters zeigten diese Ratten Verhaltensauffälligkeiten, vor allem im Sinne von aggressivem Verhalten (37). Dem Verhältnis von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren in der Phospholipid-Zusammensetzung kann also durchaus Bedeutung in Bezug auf eine eventuell

depressive Stimmungslage zugeschrieben werden. So auch in einer Studie von Conklin et al. (38), wo Probanden mit höherem AA- Gehalt und höherem AA: EPA-Verhältnis in der aus dem Serum gewonnenen Phospholipid- Zusammensetzung mehr depressive Symptomatik hatten als Probanden, bei denen das Verhältnis ausgeglichener war (38). Eine andere Studie, welche den präfrontalen Cortex menschlicher Gehirne untersuchte, zeigte in dieser Region im Vergleich zu gesunden Menschen bei depressiven Patienten postmortem eine verringerte Expression von Genen, welche für die Synthese langkettiger, ungesättigter Fettsäuren verantwortlich sind (39).

Diese positiven Studienergebnisse sind nicht homogen, es gibt auch Studien, welche keine Relation zwischen Fettsäure- Konzentrationen und Depression finden konnten (40), beziehungsweise nur eine positive Auswirkung auf das physische, nicht aber auf das psychische Wohlbefinden einer breiten Bevölkerungsschicht zeigten (41).

Es ist dabei jedoch auch in Betracht zu ziehen, dass die einzelnen Studien zu diesem Thema sehr unterschiedliche Designs hatten, in der Durchführung, sowie auch in der Zahl und Art der Teilnehmer. Allgemein lässt sich jedoch ein Trend in Richtung einer Rolle der Omega-3-Fettsäure- Konzentrationen im Körper in Verbindung mit Depression erkennen. Weitere größer angelegte, vergleichbare Studien könnten hier sicherlich noch mehr Aufschluss bringen.

3.3 Omega-3-Fettsäuren, das Herz-Kreislauf- System und Depression

Eine andere Richtung, von welcher her eine Verbindung zwischen Omega-3-Fettsäuren und Depression gezogen werden kann, findet sich im Bereich der Thematik der kardiovaskulären Erkrankungen. Herzerkrankungen und die Depression werden schon seit Jahrhunderten in der Geschichte und Literatur miteinander verbunden, wie es sich zum Beispiel in dem Ausdruck „ein gebrochenes Herz“ zeigt. Depression und Gefäßkrankheiten, vor allem die koronare Herzkrankheit (KHK), sind zwei der Gesundheitsprobleme mit hoher Prävalenz (42). Wenn eine geringe Aufnahme, beziehungsweise das geringe Vorhandensein an Omega-3-Fettsäuren Depressionen begünstigt, und ebenso

eine geringe Aufnahme oder Vorhandensein von Omega-3-Fettsäuren die koronare Herzkrankheit begünstigt, dann wäre es wohl naheliegend, dass zwischen Depression und KHK eine Relation bestehen könnte.

Hiermit setzten sich 1995 Hibbeln und Salem auseinander. In ihrem Artikel wird ebenfalls diese These vertreten und anderen Studienergebnissen gegenübergestellt, welche zeigen, dass ein niedriger Cholesterinspiegel Depression und Aggression begünstigt. Bei den anderen Studien wurde der Schluss gezogen, dass ein niedrigeres Risiko für die KHK durch den gesenkten Cholesterinspiegel mit einem erhöhten Risiko für eine Depression einhergehen könnte.

Hibbeln und Salem vertraten damals jedoch die Meinung, dass wiederholter emotionaler Stress zu einer Reduktion der in Nervenzellen enthaltenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren führt. Dies scheint durch die vermehrte Peroxidation von Lipiden im Hirngewebe zustande zu kommen, welche bei längerem emotionalen Stress oder Schmerz auftritt. Ebenso scheint im Hirngewebe bei längeren Stressperioden der Gehalt an Antioxidantien abzusinken. Chronischer Stress wird unter anderem auch für die Entstehung einer KHK verantwortlich gemacht, indem hierbei die Triglyceride und das Gesamtcholesterin ansteigen. So untermauern Hibbeln und Salem ihre These für eine Relation zwischen Omega-3-Fettsäuren, KHK und Depression und gegen die anderweitig postulierte Verbindung zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und vermehrter Depression. Jedoch geben sie zu, dass hier noch weitere Forschung vonnöten sei (21).

Neuere Erkenntnisse zeigten, dass eine Depression des Öfteren einmal einem Myokardinfarkt folgt. Außerdem sieht es danach aus, dass eine Depression ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und das Fortschreiten einer Gefäßkrankheit sein kann. Bei Patienten, die eine Depression haben, liegt also ein erhöhtes Risiko für KHK vor, und wenn depressive Patienten einmal einen Herzinfarkt hatten oder an KHK leiden, ist es wahrscheinlicher, dass sie daran sterben, oder weitere kardiale Ereignisse haben, als wenn sie nicht depressiv wären (43). Für beide Erkrankungen- KHK und Depression- könnte eine verminderte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren eine Rolle spielen, dafür sprechen würden auch die epidemiologischen Studien, die zeigen, dass in Ländern mit erhöhtem Fischkonsum beide Erkrankungen vermindert vorkommen. Auch die Behandlung einer Depression gibt weitere Aufschlüsse- es gibt

Studienergebnisse, die zeigen, dass Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sich ebenfalls positiv auf die Endothelfunktion von Gefäßen auswirken können (42).

Eine neuere Studie von Baghai et al. (44) untermauert die These einer Verbindung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression im Zusammenhang mit Omega-3-Fettsäuren. In der Studie wurden 86 Patienten mit gesicherter Major Depression und eine Kontrollgruppe von 80 gesunden Probanden über den Zeitraum von 2004 bis 2007 beobachtet und auf ihre Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass depressive Patienten signifikant höhere Triglycerid- Werte, höheren Nüchtern-Blutzucker, Body- Mass- Index, Bauchumfang und niedrigere Werte von HDL-Cholesterin aufwiesen, was darauf hinweist, dass bei einer Major Depression ein höheres Risiko für ein metabolisches Syndrom zu bestehen scheint. Der Omega-3- Index, welcher sich aus Gehaltmessungen von EPA und DHA in Erythrozyten zusammensetzt, wurde in allen Studienteilnehmern gemessen. Er war in Patienten mit gesicherter Major Depression signifikant niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen. Ebenso wiesen Patienten mit Major Depression ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod auf. Weiters zeigte sich, dass eine erfolgreiche Therapie mit Antidepressiva ohne zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren, die gemessenen Werte der Omega-3-Fettsäuren in den behandelten Patienten auch nicht veränderte. Niedrige Omega-3- Werte waren auch vergesellschaftet mit erhöhter Expression des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 6 (44). Eine Frage bei der Interpretation der Ergebnisse stellt sich in der Form, ob ein ungesünderer Lebensstil depressiver Patienten dieses Ergebnis beeinflussen könnte.

Methoden

1 Einführung

Nach diesen Ausführungen in Bezug auf Omega-3-Fettsäuren und ihrer möglichen Relation mit Depressionen, soll diese nun genauer untersucht werden.

Es scheint genug Hinweise darauf zu geben, dass Omega-3-Fettsäuren sich positiv auf depressive Patienten auswirken können, ebenso gibt es jedoch auch Stimmen, die dies bezweifeln.

Zu den bisherigen Antidepressiva wären Omega-3-Fettsäuren eine eher aus der alternativeren Sparte kommende Variante, die jedoch auch mit deutlich weniger Nebenwirkungen behaftet ist (45).

Einige Studien mit depressiven Teilnehmern setzten sich bereits konkret mit dieser Thematik auseinander. Im folgenden Teil soll nun ein Einblick in deren Ergebnisse gegeben werden, und eine vergleichende Gegenüberstellung erfolgen.

2 Fragestellungen

Für folgende Recherchen waren vor allem diese Themen wichtig:

Die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf Patienten, die tatsächlich unter einer Depression leiden, sollte untersucht werden. Von Interesse waren also keine epidemiologischen Relationen oder vorbeugende Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren in einer breiten Bevölkerungsschicht, sondern die Relevanz von Omega-3-Fettsäuren als potentiell, klinisch anwendbares Mittel bei depressiven Patienten.

Studien, die zu dieser Thematik bereits publiziert wurden, sollten vergleichend gegenüber gestellt und eine Effektivität von Omega-3-Fettsäuren soll diskutiert werden.

Dabei hielten sich die Untersuchungen vor allem an folgende, zentrale Fragestellungen:

- Ist ein positiver Effekt durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren gegeben, wenn ja, ist dieser Effekt signifikant?
- Wirken Omega-3-Fettsäuren besser als Monotherapie oder sind sie in einer Kombination mit Antidepressiva wirksamer?
- Welche Dosierungen zeigen die beste Wirkung?
- Scheint EPA oder DHA bessere Ergebnisse zu erzielen oder ist es eine Kombination der beiden?
- Wie lange ist die optimale Dauer der Behandlung?
- Was sind die potentiellen Nebenwirkungen einer Therapie mit Omega-3-Fettsäuren?
- Ist bei bestimmten Personengruppen (Frauen, älteren Menschen) ein anderer Wirkeffekt zu verzeichnen?

3 Methodik

Für die Recherche wurde Pubmed nach geeigneten Studien durchsucht. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur randomisierte, plazebokontrollierte Studien ausgewählt.

Unter diesen wurden solche, die sich Tierversuchen widmeten, wie zum Beispiel eine Studie über die Effekte einer Kombination von Omega-3-Fettsäuren mit

geringen Dosen von Fluoxetin und Mirtazapin in Ratten (46), nicht mit einbezogen, da sich der Fokus dieser Recherche nur auf die Wirkung der Fettsäuren im Menschen beziehen soll, um höchstmögliche Anwendbarkeit und Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Studien, die Kinder betrafen, wurden ebenfalls nicht verwertet, ebenso wenig solche mit Hauptaugenmerk auf peri- oder postpartale Depression. Des Weiteren ausgeschlossen wurden alle Studien, die zwar eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren und Plazebo durchführten, deren Ergebnisse jedoch nur auf eine potentielle Steigerung des psychischen Wohlbefindens einer Teilnehmergruppe ausgelegt sind und nicht auf Patienten mit depressiver Symptomatik. Studien an Patienten mit Bipolaren Störungen wurden ebenfalls nicht herangezogen, da das Hauptaugenmerk auf der Depression, beziehungsweise der Major Depression liegen sollte. Depressive Episoden, die explizit bei Patienten mit Myokardinfarkt, Diabetes, Parkinson oder anderen schweren Erkrankungen auf ihr Ansprechen auf Omega-3-Fettsäuren untersucht wurden, kamen ebenfalls nicht in die Auswahl. Es sollten vor allem solche Studien ausgewählt werden, die möglichst Patienten mit einer Depression ohne viele Begleiterkrankungen enthielten, um die Vergleichbarkeit der Studien zu verbessern.

Insgesamt wurden im Folgenden 11 Studien miteinander verglichen.

Zwei Studien mit geriatrischen Patienten wurden ebenfalls mit eingeschlossen, da die Altersgruppen der anderen ausgewählten Studien, die alle mit Erwachsenen durchgeführt wurden, vom Alter her nach oben hin auch unterschiedlich hohe Zahlen aufwiesen. Bei den Studien mit geriatrischen Patienten wurden Patienten ab 65 (45) beziehungsweise 66 (47) Jahren zugelassen- hier war das Alter nach oben hin unbegrenzt- bei anderen hier einbezogenen Studien war das Alter nach oben hin bis zu 75 Jahren begrenzt (48), oder auch nach oben hin offen (49), was demnach ohnehin zu Überlappungen im Alter bei den verschiedenen Studien führte.

Ebenso wurden bei 2 Studien nur Frauen untersucht, bei Rondanelli et al. aus dem Grund, dass die Studie in einem Altersheim stattfand, wo das Verhältnis von Männern zu Frauen 1:5 betrug (47), bei Lucas et al. wurden Frauen mit einer der Menopause zugeschriebenen depressiven Symptomatik untersucht (50).

Diese Studien wurden trotzdem inkludiert, da in den anderen Studien meist auch deutlich mehr Frauen teilnahmen und diese sich auch meist im mittleren

Lebensalter befanden- es ist also nicht auszuschließen, dass einige Teilnehmerinnen auch gerade in der Peri- oder Postmenopause waren, obwohl dies nicht als Fragestellung in den jeweiligen Studien mit einbezogen war.

4 Überblick der in den Studien verwendeten Testverfahren zur Messung depressiver Symptomatik

In den Studien wurden verschiedene Testverfahren zur Messung depressiver Symptomatik angewandt. Am häufigsten verwendet wurde die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Sie wird von einem Interviewer durchgeführt und besteht aus verschiedenen Unterpunkten, ursprünglich 17, jedoch existieren auch Varianten mit 21 oder 24. Es werden dabei Themengruppen exploriert, wie zum Beispiel depressive Stimmung, Insomnie, Angst, somatische Symptome, Hypochondrie, Paranoide Symptome etc. Manche Stimmen halten die HDRS für überholt und teilweise zu ungenau konzipiert, jedoch war sie in den hier untersuchten Studien vorherrschend ((51), (52)).

Eine weitere Messmethode stellt das Beck Depression Inventory (BDI) dar. Ebenso wie die HDRS ist das BDI ein weltweit verbreiteter Fragebogen zu Messung der Schwere einer Depression. Beim BDI bewerten die Patienten ihre Symptome selbst (53). Die Ursprüngliche Variante des BDI bestand aus 21 Fragen, welche die Patienten selbst zu beantworten hatten, es gibt aber ebenfalls Abwandlungen mit anderen Fragen, wie zum Beispiel den BDI-II (54). Bei jeder Frage können 4 Schweregrade ausgewählt werden (55).

Ebenfalls mehrfach verwendet wurde die Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Die Fragen können durch Angabe von Schweregraden von 0-6 beantwortet werden, es kann ein Punktestand von 0 bis maximal 60 erzielt werden (56).

Auch verwendet wurde die Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS). Patienten beantworten die Fragen selbst, dabei gibt es Fragen zu 3 Untergruppen- Depression, Angst und Stress. Dabei müssen Aussagen wie „ich fühlte mich traurig und depressiv“ durch Auswahl von 4 Unterpunkten (0-3) getroffen werden: 0- trifft gar nicht auf mich zu, 1- trifft zu einem gewissen Grad/ zeitweise zu, 2- trifft

zu einem beachtlichen Teil/ zu einem relativ großen Teil der Zeit auf mich zu, 3- trifft sehr/ die meiste Zeit auf mich zu. Insgesamt gibt es 42 zu beantwortende Aussagen (55).

Für die zwei Studien mit geriatrischen Patienten wurde die Geriatric Depression Scale angewandt. Dies ist ein validierter, aus 30 Fragen bestehender Fragebogen, bei denen die Teilnehmer mit ja oder nein ihre Stimmung über die letzte Woche bewerten sollen. Eine Punktzahl von 0-9 wird als normal bewertet, 10-19 weisen auf eine milde bis moderate Depression hin, eine Punktezahl höher als 20 auf eine schwere Depression (47).

Andere, weniger häufig angewandte Messmethoden waren der Short- Form 36-Item Health Survey (SF-36), der physische und seelische Lebensqualität evaluiert (47).

Weiters zum Einsatz kam die Hopkins Symptom Checklist 20-item Depression Scale (HSCL-D-20), ebenfalls eine von den Teilnehmern selbst auszufüllende Skala mit 20 Unterpunkten, die den Schweregrad der Depression beurteilen soll. Dabei werden die Unterpunkte ebenfalls auf einer 5 Auswahlmöglichkeiten enthaltenden Skala (0-4) auf Grad des Zutreffens über die letzte Woche bewertet (56).

Eine weitere Methode war der 30-item Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (IDS-SR₃₀). Bei diesem aus 30 Punkten bestehenden Fragebogen wurden jedoch im Gegensatz zum HDRS Fragen nach Zwängen, Paranoia, Depersonalisation oder Derealisation nicht gefragt (57).

Der State- Trait Anger Expression Inventory (STAXI) wird zur Erfassung des Erlebens und des Ausdruckes von Wut oder Ärger angewandt und besteht aus 44 Items, die ebenfalls von den Teilnehmern selbst beantwortet werden müssen (58). Das Mini- International Neuropsychiatric Interview (MINI) wurde von Klinikern in Europa und den USA zur Identifikation von psychiatrischen Erkrankungen im Sinne von DSM- IV und ICD-10 entwickelt (59).

Die ebenfalls verwendete Clinical Global Impression Scale (CGI), ist ein Standardmaß für die Beurteilung einer Krankheit. Die Skala besteht aus 3 Unterkategorien, die es ermöglicht, die Wirksamkeit einer Behandlung abzuschätzen. 1. Schwere der momentanen Erkrankung, 2. Allgemeine Verbesserung- Vergleich der Grundverfassung des zu Untersuchenden mit seiner momentanen Verfassung, 3. Abschätzung der Wirksamkeit der momentanen

Behandlung. Der CGI wurde bereits viel in Studien verwendet, welche die Wirksamkeit für gewisse Medikamente bei Depression untersuchten (60).

Ergebnisse

1 Überblick über die zu vergleichenden Studien

In der von **Nemets et al.** 2002 publizierten Studie (48) wurde eine relativ kleine Gruppe von 20 Studienteilnehmern, davon 17 Frauen und 3 Männer untersucht.

Die Altersgruppe der Teilnehmer reichte von 18- 75 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 53,4 Jahren. Als Messmethode für die depressive Symptomatik wurde der 24- item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-24) verwendet.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren eine laut DSM-IV diagnostizierte Major Depressive Episode, ein HDRS-24 von mindestens 18 oder höher, und als Besonderheit dieser Studie mussten die Teilnehmer bereits eine antidepressive Medikation erhalten haben und gerade auch einnehmen, es handelt sich also um eine Studie bei der die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren als Kombinationstherapie untersucht wurde. Die Patienten hatten meist bereits schon depressive Episoden gehabt. Die momentane Episode ließ sich jedoch vorerst mit Medikamenten nicht beheben. Ein Patient als einzige Ausnahme nahm keine Medikation, dieser Patient hatte jedoch bereits eine 4 monatige, schwere depressive Störung, kombiniert mit einer Zwangsstörung, die bereits mit 2 SSRI behandelt worden war. Die Medikation, die die anderen Teilnehmer bereits einnahmen setzte sich zusammen aus Fluoxetin (7 Teilnehmer), Paroxetin (6 Teilnehmer), Mirtazapin (2 Teilnehmer), Fluvoxamin (2 Teilnehmer), Moclobemid (1 Teilnehmer) und Citalopram (1 Teilnehmer).

Ausschlusskriterien waren eine schwere, beziehungsweise instabile physische Erkrankung, Substanzmissbrauch, psychotische Elemente, Manie oder Hypomanie in der Krankheitsgeschichte sowie andere psychiatrische Erkrankungen- ausgeschlossen Angststörungen, Dysthymia und Zwangsstörungen.

Die Patienten wurden randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt, eine Gruppe erhielt 2 Gelatinekapseln pro Tag mit einem Inhalt von insgesamt 2g E-EPA, 96% wurden gewonnen aus purem Fischöl, die restlichen 4% setzten sich zusammen aus anderen Fettsäuren, die typischerweise in Fischöl vorkommen. Die Plazebogruppe

erhielt ebenso 2 Gelatinekapseln pro Tag mit einem Placebo, der jedoch in seiner Zusammensetzung in der Studie nicht weiter beschrieben wird.

Die Studiendauer betrug ein Monat, dann wurde erneut der HDRS-24 durchgeführt.

Hier zeigte sich ein signifikanter Profit bei der Kombination von EPA mit Medikamenten (durchschnittliche Senkung im HDRS-24 um 12,4 Punkte) im Vergleich zum Placebo (Senkung um 1,6 Punkte). Die Autoren schlussfolgern, dass es jedoch nicht möglich ist, zu unterscheiden, ob EPA die Wirkung der Antidepressiva fördert oder unabhängig davon eine antidepressive Wirkung zeigte (48).

Peet und Horrobin publizierten 2002 eine Studie mit 70 Teilnehmern (61), die Studie war vor allem auf die Suche nach einer optimalen Dosierung von EPA ausgelegt, wobei EPA mit bereits bestehender, antidepressiver Medikation kombiniert wurde.

Die Teilnehmer wurden dabei in 4 Gruppen eingeteilt, Gruppe 1 erhielt 8 Gelatinekapseln zu jeweils 500mg, in der Dosierung 4-0-4 pro Tag, dabei waren 6 Kapseln Placebo. Als Placebo diente hierbei flüssiges Paraffin, 2 Kapseln enthielten jeweils 500g EPA, also insgesamt eine Dosierung von 1g EPA pro Tag. Gruppe 2 erhielt ebenfalls 8 Kapseln pro Tag in derselben Darreichungsform, jedoch enthielten hier 4 Kapseln den Placebo und 4 Kapseln EPA, die Gruppe erhielt also eine Menge von 2g EPA pro Tag. Gruppe 3 erhielt ebenfalls 8 Kapseln unter obiger Darreichungsform, alle 8 waren jedoch gefüllt mit EPA, die Gruppe bekam also 4g EPA pro Tag. Gruppe 4 erhielt hingegen 8 Kapseln Placebo. Die meisten Patienten hatten als antidepressive Medikation SSRIs.

Die Dauer der Darreichung in den 4 Gruppen betrug 3 Monate.

60 Teilnehmer beendeten die Studie, das Alter der Teilnehmer betrug 18-70 Jahre. Als Messmethode für Depressive Symptomatik diente der HDRS-17, der Montgomery-Åsperg Depression Rating Scale (MADRS) und die Beck-Depression-Inventory (BDI).

Einschlusskriterien waren ein HDRS-17 von 15 oder mehr, trotz adäquater Behandlung mit Antidepressiva.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Therapie mit 1g EPA signifikant besser war als eine Therapie mit Placebo. In den Skalen von HDRS und MADRS war dies bereits

nach 4 Wochen, beim BDI die Veränderung jedoch erst später signifikant. Eine Therapie mit 2g EPA erzielte keine signifikante Wirkung. Die Therapie mit 4g EPA erreichte in der PP- Analyse, nicht jedoch in der ITT-Analyse Signifikanz.

Als Nebenwirkungen der Therapie mit EPA wurden von den Autoren vor allem gastrointestinale Störungen angegeben, die jedoch bis auf einen Fall mild und selbstlimitierend waren (61).

Bei der Studie von **Marangell et al.**, publiziert 2003, wurde die Wirkung von DHA auf depressive Patienten als Monotherapie untersucht (62).

An der Studie nahmen 36 Patienten teil, im Alter von 18-65 Jahren. Messmethoden für die depressive Verstimmung waren bei dieser Studie die MADRS und die HDRS-28. Ab einer Reduktion des erzielten Scores um 50% und mehr nach Ablauf der Therapie mit DHA wurde von einer Response gesprochen. Einschlusskriterien für die Studie waren erfüllte DSM-IV- Kriterien für eine Major Depressive Episode bei den Teilnehmern, sowie ein MADRS von 12 oder größer und ein HDRS-28 von 17 oder größer. Ausschlusskriterien waren eine psychotrope Medikation in den letzten 2 Wochen, mehr als eine aus Fisch bestehende Mahlzeit pro Woche, signifikante komorbide psychiatrische oder andere Erkrankungen und die Tatsache, dass die potentiellen Teilnehmer mehr als zweimal antidepressive Therapie erhalten hatten und jedesmal Non-Responder waren.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bekam 2g DHA pro Tag in unbekannter Darreichungsform, die andere Gruppe bekam einen Plazebo in ebenfalls unbekannter Darreichung. Die Einnahme von Plazebo und DHA wurde über 1 1/2 Monate durchgeführt und danach Veränderungen der oben angegebenen Scores untersucht.

Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Einnahme von 2g DHA in keinem der untersuchten Scores zu einem verbesserten Outcome der depressiven Symptomatik der Patienten im Vergleich zur Placebogruppe führte.

Nebenwirkungen, die bei der DHA- Gruppe beobachtet wurden, waren Aufstoßen (3 Teilnehmer), Schwindel (3 Teilnehmer), Kopfschmerz (2 Teilnehmer) und Insomnie (1 Teilnehmer) (62).

Su et al. publizierten ebenfalls 2003 eine Studie, welche eine Wirkung einer Kombination der EPA mit der DHA auf depressive Patienten untersuchte.

28 Patienten nahmen an der Studie teil, wobei 22 diese beendeten. Das Alter der Teilnehmer reichte von 18 bis 65 Jahren. Als Messmethode für depressive Symptomatik fungierte der HDRS-21.

Einschlusskriterien waren eine Major Depressive Episode laut DSM-IV, keine anderen Achse I /II psychiatrischen Erkrankungen, ein HDRS von mindestens 18 zu Beginn der Studie, keine schweren Erkrankungen, sowie keine Veränderung der bestehenden, unter anderem antidepressiven Medikation seit den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie. Psychotherapie durfte fortgeführt werden, wenn die Teilnehmer bereits in Behandlung waren, eine neue Psychotherapie durfte während der Studie jedoch nicht begonnen werden.

Die Patienten nahmen bis auf eine Person in der Plazebo- und eine Person in der EPA-DHA- Gruppe Antidepressiva ein, die bestehenden Dosierungen von Fluvoxamin, Trazodon und Moclobemid wurden in Fluoxetin-Äquivalente umgewandelt.

Alle Teilnehmer erhielten vor Studienbeginn für eine Woche Plazebokapseln und diejenigen, bei denen der HDRS-21 um mehr als 20 Punkte fiel, wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle übrigen Teilnehmer wurden in 2 Gruppen eingeteilt, eine Gruppe erhielt 2mal pro Tag 5 Gelatinekapseln (Dosierung 5-0-5), in jeder Kapsel waren 440mg EPA und 220mg DHA enthalten, insgesamt war die Dosierung an Omega-3-Fettsäuren in dieser Gruppe mit 9,6g betitelt.

Die andere Gruppe erhielt ebenfalls 2mal 5 Kapseln pro Tag als Plazebo, der hier als Olivenölethylester angegeben wurde. Die Kapseln beider Gruppen enthielten außerdem Antioxidantien sowie Orangenaroma, um den fischigen Geschmack zu überdecken.

Die Kapseln wurden von den Teilnehmern täglich für 2 Monate eingenommen. Ab der vierten Woche konnten bei der Omega-3-Gruppe im HDRS-21 signifikant bessere Werte gegenüber der Plazebogruppe gemessen werden.

Nebenwirkungen, die bei dieser Studie verzeichnet wurden, waren mild und nicht zahlreich, ein Patient berichtete über Durchfall, eine weiterer über verstärkte Nervosität (63).

2008 publizierten **Mischoulon, Best- Popescu et al.** eine Studie zur optimalen Dosisfindung bei reiner DHA- Gabe bei depressiven Patienten ohne zusätzliche antidepressive Therapie (64).

Die Studie bestand aus 35 Teilnehmern, unter denen jedoch nur 14 die Studie auch abschlossen. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei 42 Jahren. Messmethode für depressive Symptomatik war der HDRS-17.

Einschlusskriterien waren eine Major Depressive Episode laut DSM- IV, ein HDRS-17 von 18 und mehr und ein Clinical Global Impression Severity- Scale Score (CGI-S) von 3 und mehr. Ausschlusskriterien beinhalteten Schwangerschaft, Stillen und fehlende Kontrazeption, akute Selbstbeziehungsweise Fremdgefährdung, eine ernste und oder instabile Erkrankung, Antikoagulation, andere psychiatrische Erkrankungen, Substanzmissbrauch, Allergien auf Substanzen der in der Studie dargereichten Kapseln, Einnahme von Antidepressiva, Hypothyreose und Einnahme von DHA- Präparaten oder Omega-3-Nahrungsergänzungsmitteln in der letzten Zeit. Psychotherapien durften weitergeführt, jedoch nicht neu angefangen werden.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt, jede Gruppe erhielt 8 Kapseln zu je 500mg pro Tag. Bei der ersten Gruppe bestand die Zusammensetzung der Kapseln aus 2 DHA- Kapseln mit einer Gesamtdosierung von 1g DHA pro Tag, die restlichen 6 Kapseln enthielten einen Plazebo. Die Untersucher verwendeten hierbei eine Maiskeim- und Sojaölmischung. Gruppe zwei erhielt 1g DHA pro Tag in der ersten Woche, den Rest der Zeit 2g DHA pro Tag- dies entsprach 4 Kapseln- und 4 Kapseln Plazebo. Gruppe 3 erhielt in der ersten Woche ebenfalls 1g DHA pro Tag, dann für die restliche Dauer 4g DHA pro Tag, also keinen Plazebo zusätzlich. Dies wurde über 3 Monate durchgeführt.

Unter denjenigen Teilnehmern, welche die Studie abschlossen, war schlussendlich in der ersten Gruppe mit 1g DHA pro Tag die höchste Responder- und auch Remissionsrate zu sehen. Signifikante Vorteile gegenüber einer anderen Gruppe zeigte jedoch keine der drei Gruppen. Insgesamt sank der HDRS von durchschnittlich 21,43 auf durchschnittlich 10,07.

Die Autoren folgerten daraus, dass bei einer Behandlung von Depression allein mit DHA eine niedrigere Dosierung von 1g die meisten positiven Ergebnisse erzielen könnte. Der HDRS sank am meisten bei der Gruppe mit der 1g-Dosierung.

Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren alle insgesamt mild. Es überwogen gastrointestinale Nebenwirkungen (2 Teilnehmer) und Kopfschmerzen (2 Teilnehmer), einzelne Teilnehmer berichteten über Auftreten von Angst, Anorexie, Schwindel, Flush, und trockenem Mund, (64), wobei dies nicht unbedingt der DHA-Gabe zugeordnet werden kann.

Rogers et al. publizierten 2008 die Studie mit der bisher höchsten Teilnehmerzahl (65). Untersucht wurde die Wirkung einer DHA-EPA- Kombination auf 218 Teilnehmer mit milder bis moderater Depression laut Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS) und Becks Depression Inventory (BDI).

Mit den Teilnehmern wurde vor Studienbeginn zweimal die DASS durchgeführt, um temporäre Verstimmungen aufzuspüren. Weiterhin wurden die Teilnehmer dazu angehalten einen food frequency Questionnaire (PUFAQ) auszufüllen, der extra für die Studie konzipiert, und auf die Erfassung des individuellen Konsums von Omega-3-Fettsäuren ausgelegt war. Ebenso mussten die Teilnehmer einen General Health Questionnaire und die state anger subscale des State-Trait Anger Expression Inventory, sowie mehrere kognitive Tests durchführen und wurden angehalten, ein Stimmungstagebuch zu führen.

Einschlusskriterien für die Studie waren ein nicht mehr als moderater Konsum von PUFAs, fließende Englisch- Sprachkenntnisse aufgrund der vielen Fragebögen, und eine milde bis moderate Depression laut der durchgeführten Rating Scales.

Ausschlusskriterien stellten Stillen beziehungsweise Schwangerschaft, Antidepressivaeinnahme, Lebensmittelallergien sowie Nahrungsmittelintoleranzen dar. Das Alter der Studienteilnehmer betrug zwischen 18 und 70 Jahre und von den 218 Teilnehmern beendeten 190 die Studie.

Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt 3 Gelatinekapseln pro Tag mit einem Totalgehalt von 630mg EPA, 850mg DHA, sowie 870mg Olivenöl, 7,5mg gemischte Tocopherole und 12mg Orangenöl.

Die andere Gruppe bekam ebenfalls 3 Gelatinekapseln pro Tag, gefüllt mit insgesamt 2360 mg Olivenöl als Plazebo, zusätzlich oben genannte Anzahl an Tocopherolen und Orangenöl. Die Teilnehmer nahmen diese Kapseln über 3 Monate hinweg ein.

Nach Auswertungen der Scores in Woche 0,4 und 12 zeigte sich, dass sich die Stimmung der Teilnehmer zwar verbessert hatte, jedoch ähnlich in der EPA-DHA-

und in der Placebogruppe. Ebenso konstatierten die Autoren, dass die Plasma EPA/DHA- Konzentration am Ende der Studie nicht mit dem jeweiligen Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) der Teilnehmer zusammenhing (65).

Eine weitere Studie von **Mischoulon et al.**, publiziert 2008, beschäftigt sich mit der Wirkung von EPA als Monotherapie bei Patienten mit einer Major Depression, diagnostiziert nach DSM-IV (66). 57 Personen mit einem mittleren Alter von 43 Jahren nahmen an der Studie teil, 24 beendeten sie auch.

Messmethode für die depressive Symptomatik war der HDRS-17. Einschlusskriterien für die Studie stellten ein HDRS-17 von mindestens 18 oder mehr dar, sowie ein Wert von 3 oder höher auf der Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Stillen, akute Selbst- oder Fremdgefährdung, schwere oder instabile Krankheit, ein Anfallsleiden, Antikoagulation, andere manifeste psychiatrische Erkrankungen, Substanzmissbrauch in den letzten 6 Monaten, momentane Einnahme von Antidepressiva, Hypothyreose, Elektrokrampftherapie in den letzten 6 Monaten, Einnahme von mehr als 1g eines Omega-3- Produktes vor der Studie oder bisher kein Ansprechen auf antidepressive Therapien bei vorherigen depressiven Episoden.

Die Teilnehmer, welche den Kriterien entsprachen, wurden in zwei Gruppen eingeteilt, Gruppe eins erhielt 1g EPA pro Tag, enthalten in zwei Gelatinekapseln, Gruppe zwei erhielt ebenfalls zwei Gelatinekapseln pro Tag, welche jedoch einen Placebo- hier Paraffinöl- enthielten. Die Studie lief über zwei Monate, Patienten, die sich als Responder herausstellten, wurde die Möglichkeit gegeben, die Dosierung für weitere zwei Monate beizubehalten.

Alle zwei Wochen wurden Visiten durchgeführt, nach Beenden der zwei Monate wurde der HDRS-17 verglichen. Es konnte zwar ein Unterschied im Absinken des HDRS-17 zwischen der EPA-Gruppe und der Placebogruppe beobachtet werden (Absinken bei EPA um durchschnittlich 10,2 Punkte, bei Placebo um durchschnittlich 4,2 Punkte), jedoch erreichte dieser keine Signifikanz. Mittels Fragebogen wurde ebenfalls der Omega-3-Fettsäurenkonsum der Teilnehmer

ermittelt und es zeigte sich, dass die EPA-Therapie bei denjenigen am besten wirkte, die einen niedrigen Omega-3- Konsum aufwiesen.

Über Nebenwirkungen klagten während der Studie zwei Patienten, diese waren gastrointestinal, jedoch eher mild (66).

Lucas et al. publizierten 2009 eine Studie, bei der untersucht wurde, wie sich die EPA in Kombination mit einer geringen Menge an DHA auf Frauen auswirkte, die unter mittlerer bis schwerer depressiver Symptomatik beziehungsweise psychologischem Distress (PD) während der Menopause standen (50).

Die Frauen wurden bei der Analyse der Studie noch einmal subgruppiert, in Frauen mit depressiver Symptomatik und Frauen mit PD, was es einfacher macht, die Studie für den Fokus auf Depression zu verwenden.

Messmethoden für die Depression waren der HDRS-21, sowie die Clinical Global Impression Severity Scale (CGS) und die 20 item Hopkins Symptom Checklist Depression Scale (HSCL-D-20).

Ausschlusskriterien waren eine schwere Depression mit einem HDRS-21 von 26 oder mehr, Schizophrenie, eine bipolare Störung, akute Selbst- oder Fremdgefährdung, eine bereits 5 Jahre zurückliegende Menopause, endokrine Erkrankungen, Substanzmissbrauch, Fischallergie, hoher Fischkonsum von mehr als 3mal pro Woche oder Einnahme von Omega-3-Nahrungsergänzungsmitteln, derzeitige Einnahme von Antidepressiva, Antikoagulation und andere Erkrankungen, die das psychische Wohlbefinden beeinträchtigen können.

Die Frauen wurden ebenfalls in zwei Gruppen eingeteilt eine Gruppe erhielt 3 Kapseln pro Tag, eine Kapsel enthielt 350mg EPA in Form von Ethylestern und 50mg DHA, insgesamt erhielten die Frauen 1,05g EPA pro Tag.

In der Plazebogruppe erhielten die Frauen ebenfalls 3 Kapseln, als Plazebo wurde Sonnenblumenöl verwendet, beigemischt mit 18% EPA und 12% DHA für den Fischgeschmack. Die Frauen konnten die Kapseln mit nach Hause nehmen und die Studie lief über zwei Monate.

Als Ergebnis zeigte sich in der Depressions- Gruppe als auch in der PD- Gruppe alles in allem kein Vorteil von EPA gegenüber dem Plazebo.

Nebenwirkungen in der EPA Gruppe waren vor allem Verstopfung, Aufstoßen und ein starker, unangenehmer Fischgeschmack (50).

Eine weitere Studie, an der nur Frauen teilnahmen publizierten 2010 **Rondanelli et al.** Es handelte sich dabei um Frauen im Alter von 66-95 Jahren, die alle in einem Pflegeheim lebten (47). 46 Frauen nahmen an der Studie teil.

Als Messmethode für eine Depression wurden die Geriatric Depression Scale (GDS) und der Short- Form 36- Item Health Survey (SF-36) verwendet.

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Frauen einen BMI von über 19 und unter 30 haben, beim Mini- Mental- Test einen Wert von über 24 erzielen, einen GDS von über 10 haben und laut DSM IV an einer Major Depressive Episode oder einer Dysthymia leiden.

Ausschlusskriterien waren andere psychiatrische Erkrankungen, akute Suizidalität, psychotische Symptome, Einnahme von anderen psychotropen Medikamenten als Benzodiazepine, Bipolare Störung I oder II oder eine schwere organische Erkrankung.

Die Teilnehmerinnen wurden ebenfalls in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe erhielt 1, 79g EPA und 0,83g DHA pro Tag in flüssiger Darreichungsform, die andere Gruppe erhielt einen Plazebo, ebenfalls in flüssiger Darreichungsform, in diesem Fall Paraffinöl. Um den Fischgeschmack zu überdecken, wurde in beiden Gruppen noch Zitronenaroma beigefügt. Die Studie lief über zwei Monate.

Das Ergebnis der Studie zeigte eine signifikante Reduktion der GDS- Werte gegenüber der Plazebogruppe im Vergleich zu den Werten vor Einnahme von EPA und DHA. Ebenso zeigte sich eine Verbesserung im SF-36. Eine Reduktion im GDS um 33% wurde als Response gewertet, das Ergebnis lag bei 45,5%. Eine Remission wurde definiert als GDS unter 11. Dies erreichten 40% in der Omega-3- Gruppe und nur 16,7% in der Plazebogruppe.

Die Nebenwirkungen, die berichtet wurden waren mild und meist gastrointestinal, eine Teilnehmerin klagte über Aufstoßen, zwei über Verstopfung und drei über Meteorismus (47).

Ebenfalls eine Gruppe von älteren Menschen untersuchten **Tajalizadekhoob et al.** in ihrer 2011 publizierten Studie in Bezug auf die Wirkung einer Kombination von EPA und DHA auf eine Depression (45).

66 Personen nahmen an der Studie teil, alle 65 Jahre oder älter. Als Messmethode für die depressive Symptomatik diente der GDS-15.

Einschlusskriterien waren ein Ergebnis von 22 oder höher im Mini-Mental- Test.

Ausschlusskriterien waren Erkrankungen im Endstadium und gesundheitliche Instabilität aufgrund anderer Erkrankungen, Parkinson, Meerestierallergie, Konsum von Omega-3- Nahrungsergänzungsmitteln bis zu drei Monate vor Studienbeginn, außer Depression und Angststörungen keine anderen psychiatrischen Erkrankungen, mentale Retardierung, ein normaler GDS oder ein GDS, der einer starken Depression entspricht, also mit einem Wert ab 12.

Die Omega-3- Gruppe erhielt eine Gelatinehartkapsel pro Tag mit einem Gehalt von 180mg EPA und 120mg DHA, die Placebogruppe bekam ebenfalls eine Kapsel pro Tag, als Placebo fungierten mittelkettige Triglyceride. Die Studie lief über 6 Monate, drei Personen in der Omega-3- Gruppe und vier Personen in der Placebogruppe erhielten zusätzlich antidepressive Medikation, was jedoch statistisch getrennt ausgewertet wurde.

Nach den 6 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der GDS zwischen den zwei Gruppen zugunsten der Omega-3-Gruppe. Die Therapie zeigte sich klinisch effektiver bei milder bis moderater Depression. Da bei beiden Gruppen eine Verbesserung zu sehen war, mutmaßten die Autoren, ob nicht das Abklingen einer saisonalen Depression das Ergebnis beeinflusst haben könnte, da die Studie im Herbst begann und im Frühjahr endete.

Die Nebenwirkungen wurden von den Teilnehmern als mild angegeben, es gab vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, ein Teilnehmer hatte Diarrhoe, zwei gaben Meteorismus an, einer Reflux (45).

Die letzte Studie, auf die hier genauer eingegangen werden soll, wurde 2011 von **Lespérance et al** publiziert. Es handelt sich um eine groß angelegte Studie mit der höchsten Teilnehmerzahl unter den hier verglichenen, von 432 Personen. Untersucht wurde die Wirkung einer Kombination eines großen Anteils EPA mit einem kleineren Anteil an DHA im Unterschied zu einem Placebo. Das Alter der Teilnehmer betrug im Durchschnitt 46 Jahre. Als Messmethode für die depressive Symptomatik dienten bei diesem Studiendesign der Self- Report Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-SR) und die MADRS.

Einschlusskriterien waren eine Major Depressive Episode, die seit mindestens 4 Wochen andauerte und ein IDS-SR von 27 oder mehr. Wenn Teilnehmer keine Antidepressiva nahmen, mussten sie bereits zwei erfolglose Behandlungen mit

ebendiesen hinter sich haben oder es persönlich ablehnen, diese Medikamente zu nehmen.

Ausschlusskriterien waren Fischallergie oder Sonnenblumenölallergie, Einnahme von über 14g Omega-3- Nahrungsergänzungsmitteln innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Intervention, Substanzmissbrauch in den letzten 12 Monaten, eine Bipolare Störung, akute Suizidalität, Myokardinfarkt oder Pankreasinsuffizienz in der Historie, Antikoagulation, Schwangerschaft, Stillen oder das Fehlen einer oralen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Es wurden zwei gleichwertige Gruppen gebildet, die erste Gruppe bekam 3 Kapseln pro Tag, insgesamt enthielten die Kapseln 1050mg EPA und 150mg DHA pro Tag. Die Placebogruppe bekam ebenfalls 3 Kapseln, diese enthielten Sonnenblumenöl in gleicher Dosierung wie bei der Omega-3- Gruppe, zusätzlich enthielten die Placebo- Kapseln noch 2% Fischöl, um den Geschmack zwischen den zwei Gruppen abzugleichen. Die Teilnehmer nahmen die Kapseln über 2 Monate hinweg ein.

Für die Auswertung der Studie wurden 4 Subgruppen unterteilt: Einnahme von Antidepressiva, Geschlecht, zusätzliche Angststörung und Fischkonsum pro Woche.

Insgesamt war im Vergleich mit der Placebogruppe eine Tendenz zur positiven Wirkung bei der EPA- Gruppe zu erkennen, diese erreichte jedoch keine Signifikanz, ebenso wie die Auswertung der Subgruppen. Ein klar erkennbarer Profit zeigte sich bei Patienten, die keine zusätzliche Angststörung hatten, es wurde jedoch auch keine Signifikanz erreicht.

Die berichteten Nebenwirkungen waren auch hier mild und meist gastrointestinal, viele Teilnehmer störten sich am Fischgeschmack der Kapseln, vor allem in der EPA- Gruppe (49).

2 Tabellarischer Überblick der einzelnen Studien

Um einen schnelleren Überblick zu gewährleisten, werden auf den folgenden zwei Seiten die einzelnen Studien in kompakter Form noch einmal tabellarisch

dargestellt. Die Ergebnisse in Bezug auf die Omega-3- Wirkung drücken aus, ob die jeweils verwendete Omega-3-Fettsäure einen Vorteil für die Patienten gegenüber der Plazebogruppe brachte und wenn ja- ob dieser Vorteil statistisch signifikant war.

Autoren	Teilnehmerzahl	Altersgruppe	Messmethoden Depr. Sympt.	Plazebogruppe	Omega-3-Gruppe	Behandlungsdauer	Ergebnisse in Bezug auf Omega-3-Wirkung
Tajalizadek- hoob et al, 2011	66	≥65	GDS	mittelkettige Triglyceride	Pro Tag: 180mg EPA, 120mg DHA	6 Monate	JA, signifikant
Lespérance et al, 2011	432	≥18	IDS-SR30, MADRS	Sonnen- blumenöl +2% Fischöl	Pro Tag: 1050mg EPA, 150mg DHA	2 Monate	JA, jedoch nicht signifikant
Rondanelli et al, 2010	46, nur Frauen	66-95	GDS, SF-36	Paraffinöl, flüssige Darreichung	Pro Tag: 1790mg EPA, 830mg DHA	2 Monate	JA, signifikant
Lucas et al, 2009	120, nur Frauen	40- 55	MINI, HDRS-21, CGS, HSCL-D-20	Sonnen- blumenöl + 18% EPA, 12% DHA	Pro Tag: 1050mg EPA, 150mg DHA	2 Monate	NEIN
Mischoulon et al, 2008	57	43 ± 13	HDRS-17	Paraffinöl	1000mg EPA	2 Monate	JA, jedoch nicht signifikant
Rogers et al, 2008	218	18- 70	DASS, BDI, STAXI	Olivenöl	Pro Tag: 630mg EPA, 850mg DHA	3 Monate	NEIN

Autoren	Teilnehmerzahl	Altersgruppe	Messmethoden Depr. Sympt.	Plazebogruppe	Omega-3-Gruppe	Behandlungsdauer	Ergebnisse in Bezug auf Omega-3-Wirkung
Mischoulon, Best-Popescu et al, 2008	35	42 ± 14	HDRS-17	keine reine Plazebogruppe	3 Dosierungsgruppen: 1)1000mg DHA/Tag 2) 1000mg DHA/Tag i.d. ersten Woche, ab 2. Woche 2000mg DHA/Tag 3)1000mg DHA/Tag, ab 2. Woche 4000mg DHA/Tag	3 Monate	NEIN, beste Wirkung war jedoch in 1) mit niedrigster Dosierung
Su et al, 2003	28	18-60	HDRS-21	Olivenöl-Ethylester	Pro Tag: 4400mg EPA, 2200mg DHA	2 Monate	JA, signifikant
Marangell et al, 2003	36	18- 65	MADRS, HDRS-28	Ja, jedoch unbekannte Darreichungsform	Pro Tag: 2000mg DHA	1 ½ Monate	NEIN
Peet, Horrobin, 2002	70	18- 70	HDRS-17, MADRS, BDI	flüssiges Paraffin	3 Gruppen: Pro Tag jeweils 1)1000mg EPA 2)2000mg EPA 3)4000mg EPA	3 Monate	JA, signifikant jedoch nur bei 1)
Nemets et al, 2002	20	18- 75	HDRS-24	Ja, jedoch unbekannter Darreichung	Pro Tag: 2000mg EPA	1 Monat	JA, signifikant

Diskussion der Ergebnisse

Festzuhalten ist, dass die Studien im Hinblick auf die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei Depressionen sehr inhomogen sind. Ein Vergleich der Studien wird dadurch erschwert, dass sehr viele unterschiedliche Dosierungen der EPA und der DHA verwendet wurden. Auch waren die Messmethoden zur Festlegung des Grades der Depression sehr unterschiedlich. Ebenso wurden Omega-3-Fettsäuren als Monotherapie aber auch in Kombination mit Antidepressiva untersucht.

Dies lässt eine exakte Vergleichbarkeit nur bedingt zu.

Betrachtet man allein die Einschluss- beziehungsweise Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien, finden sich jedoch viele Ähnlichkeiten. Zum Beispiel wurden in allen Studien schwere, chronische Erkrankungen, sowie andere psychiatrische Erkrankungen- außer Angststörungen- als Ausschlusskriterien herangezogen. Ebenfalls wurde als Ausschlusskriterium eine übermäßige Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit der Nahrung vor Beginn der Studie in den meisten Studien festgelegt.

Bei den Messmethoden für depressive Symptomatik wurde bei den meisten Studien- so verwendet- ein HRDS-17 beziehungsweise ein HDRS-21 von 18 oder mehr als Einschlusskriterium angegeben, außer bei Marangell et al (HDRS-28 von 17 und mehr) (62) und bei Peet und Horrobin (HDRS-17 von 15 und mehr) (61).

Insgesamt 7 der 11 angeführten Studien verzeichneten einen positiven Effekt der verabreichten Omega-3-Fettsäuren auf eine depressive Störung, davon erreichten 5 Studien sogar signifikante Verbesserung durch die Verabreichung von Omega-3-Fettsäuren. 4 Studien konnten vergleichsweise keine positive Auswirkung bestätigen (62), (64), (65), (35).

7 der Studien untersuchten die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren als Monotherapie, 4 verwendeten eine Kombinationstherapie mit Antidepressiva ((48) (61) (63) (49)). Bei Nemets et al (48) wurden 2000mg EPA mit bestehender antidepressiver Medikation kombiniert und ein signifikantes Ergebnis erzielt. Bei

Peet und Horrobin (61) wurden ebenfalls 1000, 2000 und 4000mg EPA mit Medikamenteneinnahme kombiniert, es fanden sich ebenfalls positive Ergebnisse; Signifikanz wurde jedoch nur bei der Dosierung mit 1000mg EPA erreicht. Bei Su et al (63) wurde die Medikation in Kombination mit 4400mg EPA und 2200mg DHA untersucht und signifikant positive Ergebnisse gefunden. In der Studie von Lespérance et al (49) wurde ebenfalls eine Kombination von 1050mg EPA und 150mg DHA mit zusätzlicher, antidepressiver Medikation untersucht, positive Auswirkungen konnten zwar festgestellt, jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe gefunden werden.

Auffällig ist, dass alle Studien, die eine Kombination von Antidepressiva mit verschiedenen Kombinationen der Omega-3- Fettsäuren EPA und DHA untersuchten, bessere Ergebnisse erzielten, wohingegen dies bei Studien, die Omega-3- Fettsäuren als Monotherapie verwendeten, nicht grundsätzlich der Fall war. Da bei den Studien, die Medikamente verwendeten, eine große Heterogenität in Bezug auf Art und Dosis der jeweiligen Omega-3- Fettsäuren vorliegt, kann eine exakte Schlussfolgerung auch hier nicht getroffen werden. So erzielte zum Beispiel bei Nemets et al die Gabe von 2000mg EPA plus Antidepressivum ein signifikantes Ergebnis, bei Peet und Horrobin erreichte diese Dosierung jedoch keine Signifikanz, sondern nur die Gruppe mit einer niedrigeren Dosierung von EPA (1000mg). Dies mag an den unterschiedlichen Messmethoden zur Erfassung depressiver Symptomatik liegen, oder an der unterschiedlichen Gruppengröße der Probanden, welche bei Peet und Horrobin mit 70 Probanden größer war als bei Nemets et al mit 20 Probanden.

Von den 11 Studien verwendeten 6 Studien eine Kombinationstherapie mit EPA und DHA, 3 Studien beschäftigten sich mit der alleinigen Anwendung von EPA ((66) (61) (48)), 2 Studien befassten sich nur mit der Wirkung der DHA ((64) (62)).

Unter den Studien, welche sich nur mit EPA befassten, gab es folgende Unterschiede: Nemets et al (48) erzielten mit einer Gabe von 2000mg EPA eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bei ihren 20 Studienteilnehmern. Peet und Horrobin (61) führten eine Studie zur Dosisfindung durch und kamen zu dem Ergebnis, dass nur mit einer Dosierung von 1000mg EPA eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik zu erzielen

war, was im Gegensatz zu den Ergebnissen von Nemets et al steht. Die dritte Studie zur EPA von Mischoulon et al (66) verwendete als Dosis 1000mg EPA. Es ließ sich zwar ein positiver Trend mit dieser Dosierung feststellen, jedoch konnte keine Signifikanz erreicht werden. Hier sei auch noch zu erwähnen, dass die beiden signifikanten Studien in Kombination mit anderen Antidepressiva durchgeführt wurden, während bei Mischoulon et al eine Monotherapie mit EPA vorlag.

Bei den zwei Studien, die sich alleine mit DHA beschäftigten, lässt sich erkennen, dass niedrigere Dosierungen der DHA von Vorteil sein könnten. Keine der beiden Studien erreichte mit alleiniger DHA-Gabe statistische Signifikanz in der Verbesserung depressiver Symptomatik.

In der Dosisfindungsstudie von Mischoulon et al (64) wurden 3 verschiedene Dosierungen, nämlich 1000mg, 2000mg und 4000mg ausgetestet, wobei festzustellen war, dass die besten Ergebnisse mit der niedrigsten Dosierung in Verbindung standen.

In der Studie von Marangell et al (62) wurde mit einer Dosierung von 2000mg DHA keine signifikante Verbesserung erzielt.

Bei den 6 Studien, welche eine Kombination von EPA und DHA erforschten, gab es unterschiedliche Ansätze zur Auswahl des Verhältnisses an EPA und DHA in den Studiendesigns. Einige Studien wählten das Verhältnis so, dass der Großteil der verabreichten Omega-3- Fettsäuren aus EPA bestand und nur ein kleiner Anteil DHA hinzugefügt wurde. So waren es bei Lésperance et al (49) 1050mg EPA und 150mg DHA, gleiche Dosierungen fanden sich bei Lucas et al (50). Mit diesen Dosierungen konnte bei Lésperance zwar ein positiver Trend festgestellt werden, jedoch wurde keine signifikante Ergebnis erzielt. Bei Lucas et al. zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz.

Für die Studie von Rogers et al (65) wurde eine Dosierung von mehr DHA als EPA gewählt, es wurden jedem Teilnehmer 630mg EPA und 850mg DHA verabreicht, jedoch zeigte sich hier keine signifikante, positive Wirkung.

Bei den restlichen 3 Studien, welche eine Kombinationstherapie von EPA und DHA behandelten, war das Verhältnis von EPA zu DHA ungefähr 2:1 ausgelegt.

Su et al (63) verwendeten 4400mg EPA und 2200mg DHA, Rondanelli et al (47) wählten 1790mg EPA und 830mg DHA und Tajalizadekhoob et al (45) untersuchten die Wirkung von 180mg EPA und 120mg DHA. Hierbei fällt auf, dass alle 3 Kombinationsstudien signifikant positive Ergebnisse erzielten. Eventuell könnten diese Beobachtungen zu einer optimalen Dosisfindung beitragen, jedoch müssten dazu noch weitere Studien durchgeführt werden, um dies genau zu validieren. Eine Meta- Analyse von Sublette et al. (67) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Untersuchung verschiedener Studien zum Thema der optimalen Dosisfindung von Omega-3- Fettsäuren bei Depression. Ein EPA- Anteil von über 60% der totalen Menge an EPA und DHA erzielte laut Sublette et al die besten Ergebnisse. Dieses Ergebnis ist vor allem unter dem Aspekt interessant, dass DHA die häufigste Omega-3- Fettsäure im Gehirn ist und postmortem im Gehirn depressiver Personen erniedrigt ist (67). Laut Sublette et al. könnte dies daran liegen, dass EPA im Körper zu DHA umgewandelt wird. Ein Anstieg von EPA könnte somit die Umwandlung von EPA zu DHA fördern. Über die Aufnahme von DHA über die Nahrung ist noch wenig geforscht worden. Möglich wäre laut Sublette et al. auch eine kompetitive Bindung von EPA und DHA an bisher unbekanntem biologischen Strukturen, sodass ein bestimmtes Verhältnis von EPA zu DHA in der Dosierung positivere Ergebnisse erzielt (67).

Bei der Diskussion der Ergebnisse zusätzlich noch zu berücksichtigen ist, dass in den Studien von Rondanelli und Tajalizadekhoob die Teilnehmer über 65 (45), beziehungsweise von 66-95 (47) waren. Bei diesen beiden Studien konnten besonders gute, signifikante Ergebnisse erzielt werden, was dafür spricht, dass vor allem bei älteren Menschen eine Therapie depressiver Symptomatik mit Omega-3- Fettsäuren sinnvoll sein könnte.

Zur optimalen Behandlungsdauer lassen sich anhand der Ergebnisse keine eindeutigen Empfehlungen erkennen. Die meisten Designs wählten eine Zeitspanne von 2- 3 Monaten, nur bei Tajalizadekhoob et al betrug die Dauer 6 Monate. Es konnten jedoch auch in den kürzeren Zeitspannen signifikant positive Ergebnisse festgestellt werden. Die Frage stellt sich nun, wie sich die Ergebnisse unter einer Langzeittherapie mit Omega-3- Fettsäuren gestalten würden. Hier bestünde noch weiterer Forschungsbedarf.

Von den in den Studien beobachteten Nebenwirkungen aus gesehen, würde nichts wirklich gegen eine Langzeittherapie mit Omega-3- Fettsäuren sprechen. Wie oben bereits beschrieben, waren sie durchwegs selten und mild. Am Häufigsten klagten die Teilnehmer der verschiedenen Studien über milde, gastrointestinale Nebenwirkungen, beziehungsweise störten sie sich am Fischgeschmack.

Schlusswort

Trotz der großen Heterogenität der betrachteten Studien, lässt sich feststellen, dass eine Behandlung mit Omega-3- Fettsäuren bei depressiven Patienten durchaus in Erwägung gezogen werden sollte. Vor allem als unterstützende Therapie in Kombination mit anderen Antidepressiva könnte eine positive Wirkung erzielt werden. Ältere Menschen scheinen besonders gut auf eine Behandlung anzusprechen.

Ebenso scheint bei der Dosierung eine Kombination von EPA und DHA mit einem deutlich größeren Anteil an EPA die beste Wirkung zu erzielen. DHA alleine schnitt bei den Studien als effektiv antidepressiv wirkende Substanz unbefriedigend ab.

Um diese Aussagen zu untermauern, wären jedoch noch weitere Studien, gerade auch was die optimale Dosisfindung betrifft, vonnöten.

Abbildungsverzeichnis

Abb1: : Atommodelle ausgewählter, essentieller Fettsäuren, besonders starke Umwicklung der Kohlenstoffketten bei der EPA. Haag, M. Essential Fatty Acids and the Brain. *Can J Psychiatry*. 2003, 48, 195-203

Abb2: Omega-3-Fettsäure, eigenhändig entworfen

Abb3: Omega-6-Fettsäure, eigenhändig entworfen

Abb4: Stoffwechselwege von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, entnommen aus Hegarty, BD und Parker, GB. Marine omega-3 fatty acids and mood disorders – linking the sea and the soul. *Acta Psychiatr Scand*. 2011, 124, 42-51

Abb5: Gehalt von EPA und DHA in bestimmten Fischarten, abgeändert nach Wall, R, et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*. 2010 May, 68(5), 280-9

Abb6: Veränderungen der Nahrungsaufnahme von Fetten im Laufe der menschlichen Entwicklung, entommen aus Simopoulos, AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999, 70 (suppl), 560S–9S

Abb7: Grafische Darstellung des epidemiologischen Zusammenhangs von Fischkonsum und Prävalenz einer Major Depression bei verschiedenen Ländern, entnommen aus Hibbeln, JR. Fish consumption and major depression. *The Lancet*. 1998, 351, 1213

Literaturverzeichnis

1. **Alberts, et al.** *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie*. Weinheim : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005. 3-527-31160-2.
2. **Haag, M.** Essential Fatty Acids and the Brain. *Can J Psychiatry*. 2003, 48, 195-203.
3. **Vostrowsky, Otto.** Vorlesung Chemie der Naturstoffe, Kapitel 1, Fettsäuren. [Online] [Zitat vom: 8. Dezember 2011.] <http://www.chemie.uni-erlangen.de/vostrowsky/natstoff/01Fettsaeuren.pdf>.
4. **Schachter, HM, et al.** Effects of Omega- 3 Fatty Acids on Mental Health. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 116. (Prepared by the University of Ottawa Evidence- based Practice Center under Contact No. 290-02-0021.). AHRQ Publication No. 05-E022-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, July 2005.
5. **Young, G und Conquer, J.** Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod. Nutr. Dev.* . 2005, 45, 1-28.
6. **Wall, R, et al.** Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev.* 2010 May, 68(5), 280-9.
7. **Welch, A, et al.** Dietary intake and status of n23 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the precursor-product ratio of a-linolenic acid to long-chain n23 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC - Norfolk cohort.. *Am J Clin Nutr.* 2010, 92, 1040-51.
8. **Hegarty, BD und Parker, GB.** Marine omega-3 fatty acids and mood disorders – linking the sea and the soul. *Acta Psychiatr Scand.* 2011, 124, 42-51.
9. **James, MJ, Gibson, RA und Cleland, LG.** Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000, 71(suppl), 343S–8S.
10. **Simopoulos, AP.** Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70(suppl), 560S–9S.

11. **Candela, CG, Bermejo López, LM und Loria Kohen, V.** Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. *Nutr Hosp.* 2011, 26(2), 323-329.
12. **Wooki, K, McMurray, DN und Chapkin, RS.** N-3 polyunsaturated fatty acids - physiological relevance of dose. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010, 82(4-6), 155-158.
13. **Blasbalg, TL, et al.** Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr.* 2011, 93, 950-62.
14. **Sugano, M und Hirahara, F.** Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr.* 2000, 71(suppl), 189S–96S.
15. **Kris-Etherton, PM, et al.** Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000, 71(suppl), 179S–88S.
16. **Bourre, JM, et al.** The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr.* 1989 Dec, 119(12), 1880-92.
17. **Yehuda, S, Rabinovitz, S und Mostofsky, DI.** Essential Fatty Acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research.* 1999, 56, 565-570.
18. **Logan, AC.** Neurobehavioral Aspects of Omega-3 Fatty Acids: Possible Mechanisms and Therapeutic Value in Major Depression. *Altern Med Rev.* 2003, 8(4), 410-425.
19. **Green, P, et al.** Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids: the preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.* 1999, 40, 960-966.
20. **Birch, EE, et al.** A randomized controlled trial of early dietary supply of longchain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2000, 42, 174-181.
21. **Hibbeln, JR und Salem Jr, N.** Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr.* 1995, 62, 1-9.
22. **Makrides, M, et al.** Erythrocyte Docosahexaenoic Acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatric Research.* 1993, 33(4), 425-427.

23. **Lucas, A, et al.** Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *The Lancet*. 1992, 339(8788), 261-4.
24. **de la Presa Owens, S und Innis, SM.** Docosahexaenoic and Arachidonic Acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha- linolenic acid deficient diet in Formula-fed piglets. *J Nutr*. 1999 Nov, 129(11), 2088-93.
25. **Rothenhäusler und Täschner.** *Kompendium Praktische Psychiatrie*, s. 330. Wien : Springer Verlag, 2007. 978-3-211-48641-2.
26. **Bromet, E, et al.** Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*. 2011 Jul 26, 9:90.
27. **Hallahan, B und Garland, MR.** Essential fatty acids and mental health. *The British Journal of Psychiatry*. 2005, 186, 255-277.
28. **Hibbeln, JR.** Fish consumption and major depression. *The Lancet*. 1998, 351, 1213.
29. **Weissman, MM, et al.** Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996 Jul, 24-31;276(4), 293-9.
30. **Timonen, M, et al.** Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord*. 2004, 82, 447-452.
31. **Raeder, MB, et al.** Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: The Hordaland Health Study. *J Affect Disord*. 2007, 101, 245-249.
32. **Sanchez-Villegas, A, et al.** Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr*. 2007, 46, 337-346.
33. **Colangelo, LA, et al.** Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition*. 2009, 25(10), 1011–1019.
34. **Souminen- Taipale, AL, et al.** Fish Consumption and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Relation to Depressive Episodes: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS ONE*. 2010, 5(5), e10530.
35. **Lucas, M, et al.** Dietary intake of n23 and n26 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011, 93, 1337–43.

36. **Edwards, R, et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord.* 1998, 48, 149–155.
37. **DeMar Jr., JC, et al.** One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. *J. Lipid Res.* 2006, 47, 172-180.
38. **Conklin, SM, et al.** High omega-6 and Low omega-3 Fatty Acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosomatic Medicine.* 2007, 69, 932-934.
39. **McNamara, NK und Liu, Y.** Reduced expression of fatty acid biosynthesis genes in the prefrontal cortex of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2011, 129, 359-363.
40. **Ruusunen, A, et al.** Serum polyunsaturated fatty acids are not associated with the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *Eur J Nutr.* 2011, 50, 89-96.
41. **Crowe, FL, et al.** Serum phospholipid n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and physical and mental health in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86, 1278-85.
42. **Ranga Rama Krishnan, K.** Fish Oil, Blood Vessels, and Depression. *Biol Psychiatr.* 2010, 68, 116-117.
43. **Jiang, W, et al.** Depression and ischemic heart disease: What have we learned so far and what must we do in the future? *Am Heart J.* 2005, 150, 54-78.
44. **Baghai, TC, et al.** Major Depressive Disorder Is Associated With Cardiovascular Risk Factors and Low Omega-3 Index. *J Clin Psychiatry.* 2011 Sept, 72(9), 1242-7.
45. **Tajalizadekhoob, Y, et al.** The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 261(8), 539-549.
46. **Laino, CH, et al.** Potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant-like effects with low non-antidepressant doses of fluoxetine and mirtazapine. *European Journal of Pharmacology.* 2010, 648, 117-126.
47. **Rondanelli, M, et al.** Effect of Omega-3 Fatty Acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of

- elderly women with depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2010, 29(1), 55-64.
48. **Nemets, B, Stahl, Z und Belmaker, RH.** Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry.* 2002, 159, 477-479.
49. **Lespérance, F, et al.** The efficacy of Omega-3 supplementation for major depression: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 72(8), 2011, 1054-1062.
50. **Lucas, M, et al.** Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009, 89, 641-51.
51. **Hamilton, M.** A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960, 23, 56-62.
52. **Bagby, RM, et al.** The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004. 2004, 161, 2163–2177.
53. **Richter, P, et al.** On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology.* 1998, 31, 160-168.
54. **Arnau, RC, et al.** Psychometric Evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychology.* 2001, 20(2), 112-119.
55. **Lovibond, PF und Lovibond, SH.** The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression And Anxiety Inventories. *Behav. Res. Ther.* 1995, 33(3), 335-343.
56. **Oxman, TE, et al.** Problem- solving treatment and coping styles in primary care minor depression. *J Consult Clin Psychol.* 2008, 76(6), 933-943.
57. **Rush, AJ, et al.** Self- reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30, 405-416.
58. **Erwin, BA, et al.** Anger experience and expression in social anxiety disorder: pretreatment profile and predictors of attrition and response to cognitive-behavioral treatment. *Behaviour therap.* 2003, 34, 331-350.
59. **Katon, WJ.** Depression and anxiety: new tools for diagnosis and treatment. *J Clin Psych.* 1998, 59 (suppl 20), 3-4.

60. **Spearing, MK, et al.** Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*. 1997, 73, 159-171.
61. **Peet, M und 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, 913-919.
62. **Marangell, LB, et al.** A double-blind, placebo-controlled study of the Omega-3 Fatty Acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2003, 160, 996-998.
63. **Su, KP, et al.** Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2003, 13, 267-271.
64. **Mischoulon, D, et al.** A double-blind dose-finding pilot study of docosahexaenoic acid (DHA) for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2008, 18, 639-645.
65. **Rogers, PJ, et al.** No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2008, 99, 421-431.
66. **Mischoulon, D, et al.** A double blind, randomized controlled trial of Ethyl-Eicosapentaenoate for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009, 70(12), 1636-1644.
67. **Sublette, ME, et al.** Meta- Analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec, 72(12), 1577-84.