

Diplomarbeit

**Effekte der Supplementation von sucrosomalem Eisen
auf den Eisenstatus, den oxidativen Stress und auf
psychologische Parameter bei depressiven Patientinnen**

eingereicht von

Tobias Maximilian Hackl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische

Medizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in DDr.in Sabrina Mörkl

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Sandra Johanna Holasek

Graz, am 25.07.2023

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 25.07.2023

Tobias Maximilian Hackl, eh

Für meine Eltern Anke und Hans-Dieter, für meine Schwester Franziska

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei meinen Betreuerinnen Frau PD. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Sabrina Mörkl und Frau Assoz. Prof. PD. Mag. Dr.rer.nat. Sandra Holasek sowie bei Frau PD. Mag. Mag. Dr. Sonja Lackner bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit vollumfänglich unterstützt haben, mir stets hilfreiche Anregungen gegeben haben und immer offen für konstruktive Gespräche und Kritik waren.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner gesamten Familie, besonders meinen Eltern, bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzzeit unterstützt haben, immer ein offenes Ohr für mich hatten und immer in mich und meine Fähigkeiten vertraut haben.

Inhaltsverzeichnis

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
ZUSAMMENFASSUNG	XII
ABSTRACT	XIV
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEPRESSIVE EPISODE UND MAJOR DEPRESSION.....	1
1.1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.2 KLINIK UND DIAGNOSTIK	3
1.2 EISEN UND EISENMANGEL	7
1.2.1 DEFINITION, RESORPTION UND REGULATION DES EISENSTOFFWECHSELS	7
1.2.2 AUFGABEN DES EISENS IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS	14
1.2.3 EISENMANGELANÄMIE: DEFINITION, URSACHEN UND THERAPIE	16
1.2.3.1 Definition	16
1.2.3.2 Ursachen.....	17
1.2.3.3 Therapie.....	20
1.3 EIN VERGLEICH: INFLAMMATION UND IMMUNOLOGIE BEI DEPRESSION UND EISENMANGEL.....	21
2 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG	29
3 MATERIAL UND METHODEN	30
3.1 DIE PILOTSTUDIE (OLEOVITAL®EISEN FEMINA)	30
3.2 STUDIENDESIGN.....	30
3.2.1 INTERVENTION	30
3.2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	31
3.2.3 STUDIENABLAUF	31
3.3 DATENERFASSUNG UND DATENAUSWERTUNG.....	32
3.4 FRAGEBÖGEN	32
3.4.1 ERNÄHRUNGSBEZOGENE FRAGEBÖGEN UND ANALYSEN	32
3.4.2 DAS BECK-DEPRESSIONS-INVENTAR (BDI)	33
3.4.3 DAS STATE-TRAIT-ANGSTINVENTAR (STAI-G)	34
3.4.4 FRAGEBOGEN ZU PSYCHOSOMATISCHEN UND PHYSISCHEN SYMPTOMEN (PSI-18)	34
3.4.5 DAS PITTSBURGH-SCHLAFQUALITÄTSINVENTAR (PSQI)	34
3.4.6 DER COMPREHENSIVE TRAIL MAKING TEST (CTMT)	35
3.4.7 DER PERCEIVED STRESS QUESTIONNAIRE (PSQ20)	35
3.4.8 DIE BRIEF-RESILIENT COPING SCALE (BRCS)	35
3.4.9 INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ)	36
3.5 LABORANALYSEN	36
4 ERGEBNISSE – RESULTATE	36
4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK.....	36
4.2 ERGEBNISSE DES DEPRESSIONSSCORES (BDI)	37
4.3 ERGEBNISSE DER PSYCHOLOGISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN FRAGEBÖGEN.....	38
4.4 ERGEBNISSE DER LABORANALYSEN	40

4.5	EINFLUSS DER VIERWÖCHIGEN SUPPLEMENTATION VON SUCROSOMALEM EISEN AUF DIE GEMESSENEN LABORPARAMETER WÄHREND DER STUDIE	41
4.5.1	EISENSTATUS	41
4.5.2	ENTZÜNDUNGSPARAMETER ALS MARKER FÜR DEN OXIDATIVEN STRESS	43
4.6	KORRELATION ZWISCHEN DEPRESSIONSSCORE, ENTZÜNDUNGSPARAMETERN UND EISENSTATUS.....	43
5	<u>DISKUSSION</u>	46
5.1	TEILHYPOTHESE 1: SUCROSOMALES EISEN HAT NACH VIERWÖCHIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF DEN EISENSTATUS.....	46
5.2	TEILHYPOTHESE 2: SUCROSOMALES EISEN HAT NACH VIERWÖCHIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF DEN OXIDATIVEN STRESS	50
5.3	TEILHYPOTHESE 3: SUCROSOMALES EISEN HAT NACH VIERWÖCHIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF PSYCHOLOGISCH / PSYCHIATRISCHE PARAMETER	55
5.4	GENDERASPEKT	70
5.5	KLINISCHE IMPLIKATION UND AUSBLICK	71
5.6	ZUSAMMENFASSUNG	72
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	74

Glossar und Abkürzungen

5-HT	Serotonin
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
APP	Akut-Phase-Proteine
BBB	Blut-Hirn-Schranke / Blood-Brain-Barrier
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BRCS	Brief-Resilient Coping Scale
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRH	Corticotropin-releasing-hormone/Kortikoliberin
CRP	C-Reaktives-Protein
CT	Computertomographie
CTMT	Comprehensive Trail Making Test
DII	Dietary Inflammation Index
DMT-1	Divalent-Metal-Transporter-1
DNA	Desoxyribonukleinsäure/Deoxyribonucleic acid
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FPN	Ferroportin
HAM-D	Hamilton-Depressionskala
Hb	Hämoglobin
HCP1	Häm-Carrierprotein 1
Hct	Hämatokrit
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire, International Physical Activity Questionnaire, International Physical Activity Questionnaire

IRE	iron response element
IRE-BP	iron response element-binding protein
LDL	Low-density Lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
MADRS	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
MAO-A	Monoaminoxidase-A
Mb	Morbus
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MDA	Malondialdehyd
MDA-LDL	Malondialdehyd-modifiziertes LDL
MPS	mononukleäres phagozytotisches System
mRNA	messenger ribonucleic-acid
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NARI	selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
NaSSA	Noradrenalin- und Serotonin-spezifische Antidepressiva
NFκB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PSI-18	Fragebogen zu psychosomatischen und physischen Symptomen
PSQ20	Perceived Stress Questionnaire
PSQI	Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar
REM	Rapid-Eye-Movement
SARI	Serotonin-Antagonisten und Reuptake-Inhibitoren
SD	Standard Deviation
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
Sig.	Signifikanz
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SNRI	selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SOD	Superoxiddismutase
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

STAI-G State-Trait-Angstinventar
TCA.....trizyklische Antidepressiva
TNF- α Tumornekrosefaktor- α
WHO Word Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1) (rezidivierende) unipolare Depression.....	2
Abbildung 2) Dysthymie	2
Abbildung 3) Eisenabsorption im Dünndarm	12
Abbildung 4) Formen der Anämie	18
Abbildung 5) Einflussgrößen des Eisenstoffwechsels an der Leber	20
Abbildung 6) Akute Entzündungsreaktion auf Ebene der Makrophage	23
Abbildung 7) Einfluss der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) auf den Tryptophanhaushalt	25
Abbildung 8) Die Wirkung von Zytokinen im Tryptophanhaushalt	26
Abbildung 9) BDI-Scores vor und nach der Intervention	38
Abbildung 10) Veränderung der Serum-Eisenwerte und der Transferrinsättigungen während der Intervention	42
Abbildung 11) Streudiagramm CRP und BDI 2. Termin	45
Abbildung 12) Antidepressiva und ihre Wirkung am synaptischen Spalt	57
Abbildung 13) Ursachen von Cortisol- und Aldosteronüberschuss	59
Abbildung 14) Verlauf der Depression unter Therapie	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eisengehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln	9
Tabelle 2: OLEOvital®Eisen Femina, Inhaltsstoffe / Sachet (1.6g)	30
Tabelle 3: Bewertung des Beck-Depressions-Inventars	34
Tabelle 4: Anthropometrische Daten zu Beginn der Studie	37
Tabelle 5: Allgemeine Ergebnisse der psychologischen und psychiatrischen Fragebögen am ersten und zweiten Termin	39
Tabelle 6: Psychologische Parameter vor und nach der Intervention und t-Test (Gruppe 1)	40
Tabelle 7: Allgemeine Ergebnisse der Laboranalysen	41
Tabelle 8: Veränderungen im Eisenstatus und t-Test auf verbundene Stichproben	42
Tabelle 9: Veränderungen im oxidativen Stress und t-Test auf verbundene Stichproben	43
Tabelle 10: Korrelation des Eisenstatus mit dem BDI	44
Tabelle 11: Korrelation der Entzündungswerte mit dem BDI	44
Tabelle 12: Korrelation CRP und BDI am 2. Termin	45

Zusammenfassung

Hintergrund: Patient*innen mit Depression und Eisenmangel können ähnliche Symptome aufweisen. Dazu zählen unter anderem abgeschlagene Stimmung, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, oder Appetitlosigkeit. Aufgrund zahlreicher neurologischer und immunologischer Zusammenhänge zwischen Eisen, Eisenmangel und Depression untersucht diese Diplomarbeit mögliche Auswirkungen einer Eisensupplementation bei depressiven Patientinnen mit Eisenmangel.

Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden 23 Frauen mit Eisenmangel untersucht. Darunter befanden sich neun depressive Patientinnen und 14 Athletinnen. Die Teilnehmerinnen wurden vier Wochen mit einem sucrosomalen Eisenpräparat behandelt und es wurden die Effekte auf den oxidativen Stress, auf den Eisenstatus und auf psychologisch-/psychiatrische Parameter (mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI), STATE-TRAIT-Angstinventar (STAI-G), Fragebogen zu psychosomatischen und physischen Symptomen (PSI-18), Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar (PSQI), Comprehensive Trail-Making-Test (CTMT), Perceived Stress-Questionnaire (PSQ-20) und Brief-Resilient-Coping-Scale (BRCS)) vor und nach der Intervention untersucht. Diese Diplomarbeit befasst sich mit dem depressiven Patientinnenkollektiv.

Ergebnisse: Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen innerhalb der untersuchten oxidativen Stressparametern oder den psychologisch-/psychiatrischen Testergebnissen ($p > 0.05$). Eine Korrelationsanalyse nach der Intervention ergab eine signifikante Korrelation zwischen dem CRP (2. Termin) und dem BDI (2. Termin) (Spearman-Rho = -0.826, $p = 0.011$). Es konnte eine signifikante Besserung des Eisenmangels, nach oraler Eisensupplementation mit dem Präparat OLEOvital®Eisen FEMINA, in Bezug auf die Transferrinsättigung verzeichnet werden ($p = 0.031$). Zudem zeigte sich eine signifikante Steigerung des Serum-Eisens ($p = 0.025$). Eine derartige orale Eisensupplementation sollte, bei der sehr guten Verträglichkeit des Präparats, in die klinische Praxis bei Patient*innen mit Eisenmangel und Depression aufgenommen werden.

Zur besseren Aussagekraft der Studienergebnisse sollte eine Vertiefung der Studie mit zeitlicher Ausdehnung und unter Verwendung weiterer Laborwerte und psychiatrischer Untersuchungen durchgeführt werden.

Zusammenfassung: Eine orale Eisensupplementation mit einem sucrosomalen Eisenpräparat sollte, bei der sehr guten Verträglichkeit des Präparats, in die klinische Praxis bei Patient*innen mit Eisenmangel und Depression aufgenommen werden. Beide Erkrankungen können koexistieren oder sich gegenseitig symptomatisch verstärken. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um zusätzliche Effekte dieser Intervention auf verschiedene Laborparameter und psychiatrische Parameter zu evaluieren.

Abstract

Background: Patients with depression and iron deficiency often suffer from similar symptoms such as fatigue, tiredness, lack of motivation or bad moods. Because of many neuroimmunological correlations between iron itself, iron deficiency and depression this thesis evaluates possible impacts of sucrosomal iron supplementation on female patients with depression and iron deficiency in comparison to female athletes with iron deficiency.

Methods: In this study 23 women with iron deficiency have been examined. Nine of them were patients with a major depression disorder and 14 were athletes. All Women were treated with a sucrosomal iron supplement for four weeks and effects of oral iron supplementation on oxidative stress, iron status and psychological test-scores (Depression Inventory (BDI), STATE-TRAIT-Anxiety-inventory (STAI-G), Questionnaire for psychological and physical symptoms (PSI-18), the Pittsburgh-sleep-quality-index (PSQI), the Comprehensive Trail-Making-Test (CTMT), the Perceived Stress-Questionnaire (PSQ-20) and the Brief-Resilient-Coping-Scale (BRCS)) were investigated before and after the intervention.

This thesis is focusing on the patients with a major depressive disorder.

Results: There were no significant changes in the examined parameters of oxidative stress or psychological-/psychiatric test-scores ($p > 0.05$). A correlation analysis after the intervention showed a significant correlation between the CRP (2. Date) and the BDI (2. Date) (Spearman-Rho= -0.826, $p = 0.011$). There was a significant improvement in iron deficiency regarding the transferrin saturation following the intervention with the supplement OLEOvital®Eisen FEMINA ($p = 0.031$). There was also a significant increase in serum-iron levels ($p = 0.025$). An oral iron supplementation with this supplement in patients with iron deficiency and major depressive disorder should be implemented in clinical settings, especially because of its very good tolerability. There should be further studies with more and different laboratory parameters and psychiatric parameters to elaborate additional effects of this intervention.

Conclusion: An oral iron supplementation with sucrosomal iron in patients with iron deficiency and major depressive disorder should be implemented in clinical settings, especially because of its very good tolerability. Both diseases can coexist or their symptoms can mutually reinforce each other. There should be further studies with more and different laboratory parameters and psychiatric parameters to elaborate additional effects of this intervention.

1 Einleitung

1.1 Depressive Episode und Major Depression

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Eine der häufigsten Volkserkrankungen der Welt ist die Depression.

Schätzungsweise beträgt das Risiko in Deutschland zu Lebzeiten an einer Depression zu erkranken ungefähr 16-20% (1). In Österreich litten 2017 in einer Stichprobe ungefähr 6,5 % aller Menschen an irgendeiner Art der Depression (2). Die **Erstmanifestation** der Erkrankung zeigt sich durchschnittlich im Alter von 30 Jahren, wobei circa die Hälfte aller an Depression erkrankten Personen nicht erkannt oder falsch diagnostiziert werden. Obwohl Frauen ein doppelt so hohes Risiko haben an einer Depression zu erkranken wie Männer, konsultieren letztere deutlich häufiger eine*n Arzt*Ärztin bei einer depressiven Symptomatik (3,4). Im International Statistical Classification of Diseases and Related Health (ICD-10) wird die sogenannte „Depressive Episode“ und im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) die sogenannte „Major Depression“ definiert. Beide Begriffe werden häufig als Synonyme verwendet, da sich deren Kriterien, nach denen sie unterschieden werden, nur leicht voneinander unterscheiden. Alle depressiven Erkrankungen werden generell zu den so genannten **affektiven Störungen** gerechnet, welche eine grundsätzlich krankhafte Veränderung der Grundstimmung des*der Patient*in beschreiben (1,3,5).

Man unterscheidet bei den affektiven Störungen zwischen den unipolaren Störungen, bei denen sich durchwegs ein gleichbleibendes Krankheitsbild präsentiert und den bipolaren Störungen (**ICD-10-Code: F31.-**), welche durch einen markanten episodischen Stimmungswechsel zwischen manischen und depressiven Phasen gekennzeichnet sind.

Die **depressive Episode** als unipolare Störung (**F32,-**) drückt sich hierbei als eine überwiegend gedrückte, traurige Stimmung, mit einer charakteristischen Antriebslosigkeit der Patient*innen aus und bildet den weitaus größten Teil der affektiven Störungen mit ungefähr 65% (1,3,5).

Im Gegensatz hierzu beschreibt die sogenannte „**manische Episode**“ (**F30.-**) einen positiven, überschwänglichen, bis hin zu ekstatischen Stimmungszustand als Gegenpol zur Depression (1,3,5).

Sobald es zu wiederkehrenden depressiven Episoden kommt, kann das Krankheitsbild als sogenannte „**rezidivierende depressive Störung**“ (F33.-) bezeichnet werden. Hierbei reicht bereits eine einzige, vorangegangene depressive Episode zur Diagnosestellung aus (siehe Abbildung 1) (1,3,5).

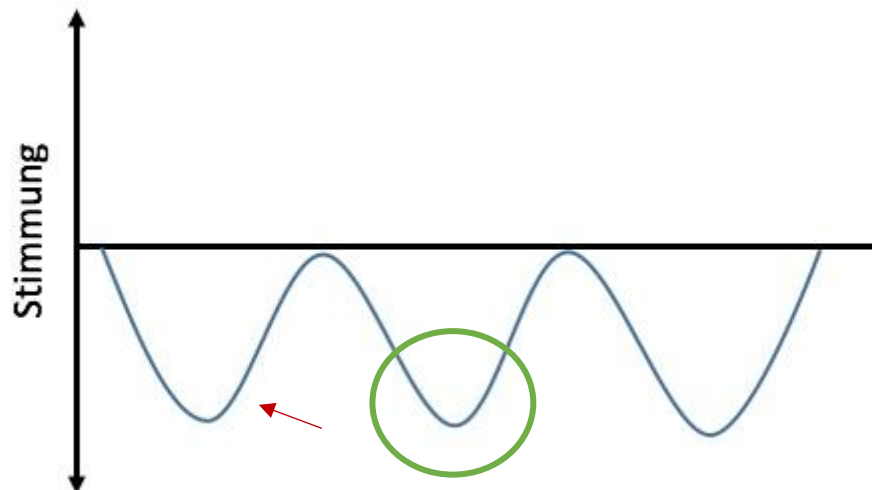


Abbildung 1) (**rezidivierende**) unipolare Depression (nach (3))
Ab dem Bereich im grünen Kreis kann von einer „rezidivierenden unipolaren Depression“ gesprochen werden, da bereits eine vorangegangene Episode vorliegt (roter Pfeil).

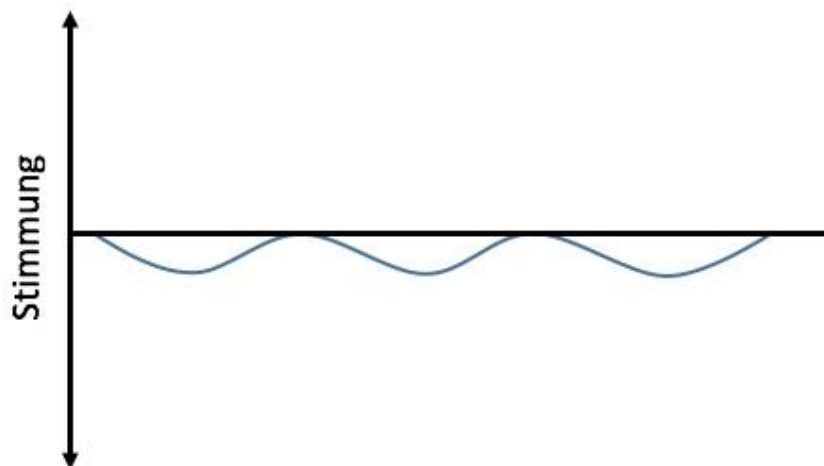


Abbildung 2) **Dysthymie** (nach (3))

Davon abzugrenzen sind außerdem noch die nach ICD-10 so bezeichneten „**anhaltenden affektiven Störungen**“ (F34.-), welche meist über einen Zeitraum von über zwei Jahren andauern (1,3,5). Hierzu zählen einerseits die „**Zyklothymia**“ (F34.0), die vom Schweregrad eine deutlich schwächere

Ausprägung einer bipolaren Störung, also den stetigen Wechsel von (hypo-) manischen und depressiven Episoden, darstellt und der „**Dysthymia**“ (F34.1), die vor Allem durch Ihren chronisch-depressiven Charakter – durchgehend oder rezidivierend – gekennzeichnet ist (siehe Abbildung 2) (1,3,5).

Außerdem treten zahlreiche weitere Formen der Depression auf, welche ein buntes klinisches Bild aufweisen. Beispiele hierfür sind unter anderem die „**larvierte Depression**“ (4,6). Bei dieser Form versteckt sich die eigentliche Depressionssymptomatik hinter vegetativ-somatischen Symptomen:

Die Patient*innen klagen über zunehmende Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit, Kopf- oder abdominelle Schmerzen ohne die eigentliche Ursache, die Depression, für beispielsweise deren familiäres Umfeld erkennen zu lassen (4,6).

Eine weitere Form wäre die „**saisonale Depression**“ welche sich häufig im Zusammenhang mit sozialen Komponenten in verschiedenen Jahreszeiten, speziell im Winter, präsentiert. Typisches Bild hierbei wäre eine Person ohne soziale Kontakte während der Weihnachtszeit (3,4).

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Nach ICD-10 wird die so genannten „Depressive Episode“ (F32.-) definiert, welche der nach DSM-V definierten „Major Depression“ im angloamerikanischen Raum im Wesentlichen entspricht. Die Begriffe werden in verschiedener Literatur sowie in der klinischen Praxis häufig als Synonyme verwendet wird, wobei Sie sich leicht unterscheiden, wie im Folgenden dargestellt wird (1,7).

Man unterscheidet bei der depressiven Episode verschiedene Ausprägungen – je nach Zusammensetzung und Anzahl der folgenden Symptome:

- A) **Leichte depressive Episode (F32.0)**: zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome
- B) **Mittelgradige depressive Episode (F32.1)**: zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptome
- C) **Schwere depressive Episode (F32.2)**: drei Haupt- und mehr als vier Zusatzsymptome (1,7)

Zu den **Hauptsymptomen** zählen:

- 1.) Eine depressive Grundstimmung, die durch keine äußeren Faktoren beeinflusst werden kann und die von einer leichten Traurigkeit bis hin zu einer ausweglosen Gefühlslosigkeit variieren kann.
- 2.) Ein genereller Interessensverlust an alltäglichen Dingen oder menschlichen Kontakten, der sich durch eine gewisse Freudlosigkeit präsentiert.
- 3.) Eine starke Antriebslosigkeit, welche häufig mit einer markanten Ermüdbarkeit einhergeht, was sich bei Betrachtung der Patient*innen unter anderem durch einen progredienten Verlust jeglicher Gestik und Mimik erkennen lässt (1,3,4,7–9).

Die **Zusatzsymptome** sind:

- 1.) Verringerung bis hin zum Verlust von Selbstwahrnehmung oder Selbstvertrauen (nur in „depressiver Episode“ nach ICD-10).
- 2.) Hohes Risiko suizidaler Handlungen aufgrund persistierender Suizidgedanken, die bis zu einem (versuchten) Suizid reichen.
- 3.) Stark verringerter Appetit oder Appetitverlust.
- 4.) Gestörte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeitsverlust.
- 5.) Schlafstörungen bis hin zur Schlaflosigkeit.
- 6.) Empfindung von Wertlosigkeit und (unbegründeten) Schuldgefühlen.
- 7.) Gefühl der Aussichtslosigkeit der aktuellen Situation bis hin zur totalen Verzweiflung (in DSM-V ersetzt durch eine veränderte Psychomotorik, die sich in einer gewissen Unruhe oder einer generellen Verlangsamung präsentiert) (1,3,4,7–9).

Zusätzlich treten zahlreiche **vegetativ-somatische Symptome** während einer Depression auf. Hierzu gehören vor Allem Libidoverlust, Kopfschmerzen, Bauch-, Brust- und Gliederschmerzen, Obstipation, Schwindel aber auch ein generelles Krankheitsgefühl der betroffenen Personen (1,4). Wichtig für die Diagnose ist hierbei wieder die genaue Erfragung durch den*die behandelnde*n Arzt*Ärztin, da einige Patient*innen, wie bereits oben erwähnt, ihre Depression selbst entweder gar nicht bewusst wahrnehmen oder sich einfach hinter den somatischen Symptomen verstecken, wie es bei der larvierten Depression häufig der Fall ist (1,4).

Des Weiteren gibt es das Krankheitsbild der „psychotischen Depression“, welches vor Allem durch das Vorliegen von Wahnvorstellungen geprägt ist (1,4). Beispiel hierfür ist der so genannte „Verarmungswahn“, welcher sich vor Allem durch die ständige Angst vor dem finanziellen Existenzverlust präsentiert und die Patient*innen dementsprechend höchst sensibel auf jeglichen Umgang und Kontakt mit Geld reagieren (1,4,10).

Es ist entscheidend, dass die genaue Diagnose rechtzeitig und vor Allem richtig getroffen wird. Da sich, wie bereits oben mehrfach erwähnt, eine Depression primär häufig in unspezifischen Symptomen präsentiert, ist eine genaue Untersuchung der Patient*innen unter Ausschluss anderer Erkrankungen, die auch für derartige somatische Beschwerden verantwortlich sein können, essentiell (1,3,4). Hierzu zählen vor allem genaue körperliche- und internistische Untersuchungen, neurologische Untersuchungen, die bei hinreichendem Verdacht auch mit Bildgebungsverfahren wie Computertomographie (CT) - oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen gestützt werden können, Laboruntersuchungen, wie unter Anderem der Nachweis verschiedener Entzündungsparameter (siehe Punkt 1.3) oder pathologische Liquorveränderungen, sowie eine ausführliche Medikamentenanamnese (1,3,4). Zur Abklärung einer psychiatrischen Ursache, wie einer depressiven Episode, stehen zahlreiche **Fragebögen** zur Verfügung.

Wichtiger Bestandteil der Erstdiagnose ist hierbei der World Health Organization (WHO)-5-Fragebogen, welcher spezifisch depressive Symptome in den letzten zwei Wochen abfragt (1,4).

Zwei weitere wichtige diagnostische Fragebögen sind die Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (siehe Punkt 3.4.2), bei denen die Patient*innen verschiedene Aussagen auf Skalen von 0-3 (BDI) oder 0-4 (HAM-D) beantworten müssen und anschließend durch ein Punktesystem eine erste Diagnose abgeleitet werden kann. Gesamtpunktzahlen von über 25 beim HAM-D und über 14 beim BDI stellen beispielsweise eine klinisch relevante Diagnose einer depressiven Erkrankung dar (1).

Generell kann ganz einfach auch die Liste der Haupt- und Nebensymptome einer depressiven Episode nach ICD-10 oder DSM-V durch den*die behandelnde*n Arzt*Ärztin erfragt beziehungsweise analysiert werden (1,4).

Differenzialdiagnostisch müssen andere Erkrankungen und Ursachen, die sehr ähnliche psychische Symptome hervorrufen können, ausgeschlossen werden (1,3,4).

Eine Medikamentenanamnese kann hierbei relativ schnell zu einem Ergebnis führen, wobei eine iatrogene Depression relativ selten vorkommt. Hohe Kortisonspiegel können zur Entstehung einer Depression beitragen (siehe unten), was dementsprechend bei einer Dauertherapie von Steroiden - beispielsweise bei der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen - eine Rolle spielen kann (1,3,4).

Zusätzlich können auch zum Beispiel neoplastische Erkrankungen, wie endokrin aktive Hypophysenadenome, die aktivierend auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse (siehe unten) wirken, zu hohen Kortisonspiegeln führen (1,3,4).

Weitere wichtige Differenzialdiagnosen sind allgemein endokrinologische Erkrankungen wie Morbus (Mb.) Cushing oder Mb. Addison, chronisch-entzündliche- oder Autoimmunerkrankungen, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CEDs), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma, Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) oder andere Kollagenosen aber natürlich auch neurodegenerative Erkrankungen wie Mb. Parkinson oder Mb. Alzheimer. Hierbei ist auch der Schlaganfall oder die Epilepsie zu nennen, bei denen es zum direkten Untergang neuronaler Strukturen kommen kann (1,3,4).

Neben den somatischen Erkrankungen können auch **psychiatrische Erkrankungen** zum Bild der Depression beitragen (1,3,4).

Typischerweise treten zum Beispiel beim Krankheitsbild der Schizophrenie sehr häufig depressive Episoden während dem Krankheitsverlauf auf, was in solchen Phasen dann leicht fehldiagnostiziert werden kann. Natürlich sollte auch immer eine bipolare Erkrankung differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, was beispielsweise bei nur sehr gering ausgeprägten (hypo-)manischen Episoden häufig schwer von einer unipolaren Depression zu unterscheiden ist (1,3,4).

Schlecht oder gar nicht verarbeitete Trauer, die so genannte „**depressive Anpassungsstörung**“, wie zum Beispiel nach dem Tod eines Familienangehörigen, präsentiert sich sehr häufig mit schweren, der Depression

sehr ähnlichen, Symptomen und lässt sich nur durch eine sehr exakte Untersuchung diagnostizieren (1,3,4).

Bei plötzlich auftretenden Depressionen ohne erkennbaren Auslöser muss bei älteren Personen außerdem immer an eine Demenzerkrankung als Differentialdiagnose gedacht werden. Vor allem zu Beginn der Demenz ist auch hier die Diagnose, aufgrund der Ähnlichkeit zur depressiven Episode, äußerst schwierig (1,3,4).

Andere Ursachen können beispielsweise Suchterkrankungen wie chronischer Alkoholismus aber auch verschiedene Essstörungen sein (1,3,4).

Eine sozial sehr häufig diskutierte Differenzialdiagnose ist die des „**Burn-Outs**“. Bereits in ICD-10 war das „Burn-Out“ nicht als eigenständige Krankheit definiert. Auch im bereits verabschiedeten ICD-11 wird es nur als „Syndrom, das aus chronischem Stress am Arbeitsplatz resultiert, der nicht erfolgreich verarbeitet wurde“ (11) beschrieben (4,11,12).

Bei anhaltender chronischer Belastung kann eine derartige Lebensphase allerdings auch in eine Depression münden und muss dementsprechend von dem*der behandelnde*n Arzt*Ärztin genau analysiert werden (4,12).

1.2 Eisen und Eisenmangel

1.2.1 Definition, Resorption und Regulation des Eisenstoffwechsels

Eisen gehört zu den sogenannten Übergangsmetallen sowie zu den Spurenelementen und befindet sich im Körper vor Allem gebunden an die beiden Moleküle Hämoglobin (75% d. Körpereisens) (Hb) und Myoglobin (10%), welche beide Eisen als Co-Faktor zu deren Synthese benötigen (13,14).

Die restlichen 15-20% kommen im menschlichen Körper gespeichert in den Proteinen Ferritin und - zu einem sehr kleinen Teil - auch in Hämosiderin oder gespeichert in verschiedenen Enzymen vor (siehe unten (s.u.)).

Letztendlich befinden sich beim gesunden Menschen ungefähr 4-5 Gramm Eisen im gesamten Körper (13,14).

Das Protein **Hämoglobin** ist verantwortlich für den Sauerstofftransport - sowie dessen Speicherung im Blut. Es bildet den Hauptbestandteil der Erythrozyten und

besteht, im Vergleich zu Myoglobin, aus vier Untereinheiten mit je einer Polypeptidkette und einer Hämgruppe als so genanntes Tetramer (13,14).

Myoglobin ist verantwortlich für die Sauerstoffversorgung der Muskulatur beziehungsweise der Muskelzellen und besteht als Monomer aus einer Polypeptidkette und einer Hämgruppe (13,14).

Die Polypeptidketten sind beim Hämoglobinmolekül immer paarig ausgebildet und kommen beim Menschen in drei verschiedenen Formen vor:

Im Erwachsenenalter besteht das Hämoglobin zu 98% aus zwei alpha-Ketten und zwei beta-Ketten. Dieses wird als sogenanntes **HbA1** bezeichnet. Die restlichen zwei Prozent bestehen aus dem so genannten **HbA2** und werden aus zwei alpha- und zwei delta-Ketten gebildet (13,14).

Daneben gibt es allerdings noch das so genannte fetale Hämoglobin (HbF), welches aus zwei alpha- und zwei gamma-Ketten besteht und 100% des Hämoglobins im Fetus repräsentiert (13,14).

Jede **Hämgruppe** enthält chemisch betrachtet grundsätzlich ein zweiwertiges Eisenion (Fe^{2+}), welches fähig ist jeweils ein Molekül Sauerstoff (O_2) zu binden. Dementsprechend ist ein Myoglobinmolekül in der Lage ein Sauerstoffmolekül- und ein Hämoglobinmolekül in der Lage vier Sauerstoffmoleküle an sich zu binden (13,14).

Der **tägliche Bedarf** an Eisen liegt bei ungefähr 1 mg pro Tag beim Mann und 1,5-2 mg pro Tag bei der Frau. Der physiologische, tägliche Verlust von Eisen liegt ebenfalls bei ungefähr 1-2 mg, und entspricht somit weitgehend der täglichen Eisenresorption. Durch verschiedene Ursachen kann der tägliche Eisenverlust jedoch massiv erhöht sein (siehe unten) (13,14).

Bei normaler Ernährung werden pro Tag ungefähr 10-15 mg Eisen mit der Nahrung aufgenommen, was dann bei einer physiologischen Resorptionsrate von ungefähr 3-15%, zu einer ausreichenden Deckung des täglichen Eisenbedarfs führt (13,15,16). Die wichtigsten Eisenlieferanten in der menschlichen Ernährung sind Fleisch und Fisch. Besonders reich an Eisen sind hier vor Allem gekochte Schweineleber oder gekochte Muscheln. Eisen aus Fleisch ist für den Menschen am einfachsten zu mobilisieren und resorbieren. Bei vegetarisch- oder veganer Ernährung ist die Eisenresorption deutlich eingeschränkter, da pflanzliches Eisen (vor Allem in großen Mengen vorhanden in Tofu, Pfifferlingen (Pilzen),

Haferflocken, verschiedenen Nüssen oder Spinat (siehe Tabelle 1)) schlechter im Gastrointestinaltrakt zu mobilisieren und in weiterer Folge zu resorbieren ist. Eine erhöhte Aufnahme an Ascorbinsäure (Vitamin C, siehe unten) kann die Resorption von Eisen verbessern (17).

Tabelle 1: **Eisengehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln** (nach (17))

Lebensmittel	Portionsgröße (g)	Eisengehalt in mg/Portion
Schweineleber (gekocht)	100	19.52
Muscheln (gekocht)	100	3.8
Cashewnüsse	100	6.3
Pfifferlinge (gedämpft)	100	5.8
Haferflocken	100	4.5
Spinat (gedämpft)	100	3.1
Tofu	100	2.8

Eisen wird in verschiedensten Formen im menschlichen Körper **gespeichert**. Wie bereits oben erwähnt, liegt der weitaus größte Anteil beim Menschen in Form des Hämoglobins, innerhalb der Erythrozyten, vor (75%). Des Weiteren liegt Eisen zu ca. 15-20% vor Allem gebunden an das Protein **Ferritin** vor (13,15,16). Der Begriff „Ferritin“ bezeichnet hierbei das bereits mit Eisen beladene Protein (eigentlich: Apoferritin + Fe³⁺). Ferritin bildet hauptsächlich den intrazellulären Eisenspeicher (siehe unten), wobei es in geringen Mengen auch im Serum vorkommt und hier als „Serum-Ferritin“ bezeichnet wird, welches als diagnostischer Marker für den Eisenstatus genutzt werden kann (13,15,16).

Außerdem kommt im menschlichen Organismus das sogenannte **Hämosiderin** vor, welches als Abbauprodukt des Ferritins entsteht und dementsprechend vor Allem bei einer erhöhten Konzentration von Ferritin anfällt. Ursache hierbei ist häufig eine, durch erhöhte Eisenzufuhr induzierte, Überexpression des Ferritins (13,15,16). Da freies Eisen eine zytotoxische Funktion besitzt, greift der menschliche Organismus in solchen Situationen durch eine dementsprechende Erhöhung der Ferritinkonzentration protektiv in den Eisenstoffwechsel ein. Freies Eisen wird durch das Protein nun gewissermaßen „eingefangen“ und verhindert damit dessen schädliche Wirkung (13,15,16).

Das Eisenion, welches sich innerhalb des Hämosiderins befindet, ist deutlich schlechter zu mobilisieren als jenes in Ferritin. Aus diesem Grund spielt Hämosiderin nur eine untergeordnete Rolle bei der Eisenspeicherung (13,15,16). Bei der so genannten „**Hämochromatose**“ kommt es hingegen, aufgrund einer pathologisch erhöhten Eisenresorption mit einhergehend hohen Ferritinspiegel, in weiterer Folge zu schwerwiegenden Einlagerungen von Hämosiderin beispielsweise in die Leber oder die Bauchspeicheldrüse. Dies präsentiert sich klinisch - im schlimmsten Fall - im jeweiligen Organversagen (13,15,16).

Die **Resorption von Eisen** aus der Nahrung erfolgt über verschiedene Prozesse (siehe Abbildung 3). Im proximalen Dünndarm wird Eisen entweder direkt in Form von Fe^{2+} resorbiert oder indirekt in Form von Häm-Eisen gewonnen. Letzteres wird vor Allem aus Fleisch aufgenommen und gelangt über einen spezifischen Transporter an der luminalen Seite der Enterozyten, dem sogenannten Häm-Carrierprotein 1 (HCP1) als Ganzes in die Enterozyten. Hier kann durch einen weiteren enzymatischen Abbau aus dem Häm-Eisen zweiwertiges Eisen (Fe^{2+}) gewonnen werden (13,15,16). Dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}), welches vom Enterozyt primär nicht resorbiert werden kann, kann mit Hilfe von Ascorbinsäure (Vitamin C) durch eine luminale Reduktase zu Fe^{2+} reduziert werden und somit ebenfalls resorbiert werden. Die Aufnahme von zweiwertigem Eisen erfolgt mittels dem sogenannten Divalent-Metal-Transporter-1 (DMT-1), welcher als Symport, also in Kombination mit Wasserstoff (H^+) - Ionen, Fe^{2+} transportiert (siehe Abbildung 3) (13,15,16). Wichtig ist hierbei, dass ein niedriger pH-Wert im jeweiligen Darmabschnitt vorliegen muss, damit die Fe^{2+} -Ionen aus den Nahrungskomplexen herausgelöst werden können (was oft bereits schon zuvor im Magen geschieht) und gleichzeitig ausreichend H^+ -Ionen zum Transport von Fe^{2+} zur Verfügung stehen müssen. Die langfristige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs), wie Pantoprazol, wird - durch deren Wirkung auf die Magensäure und damit auch auf die H^+ -Ionen-Konzentration - mit Eisenmangel assoziiert (13,15,16,18,19). Die aufgenommenen Fe^{2+} -Ionen werden intrazellulär im Ferritin als Fe^{3+} -Ionen gebunden und entweder hier gespeichert oder, bei Bedarf, nach basolateral transportiert. In weiterer Folge wird das Eisen hier nun wieder freigegeben und über einen basolateralen Transporter namens Ferroportin (FPN) als Fe^{2+} -Ionen in das Blut transportiert. Mittels weiteren Ferrioxidasen, wie zum Beispiel

Coeruloplasmin oder Hephastein, wird Eisen im Blut erneut zu Fe^{3+} oxidiert (siehe Abbildung 3) (13,15,16,18).

Im Blut bindet dieses dann an das sogenannte Apotransferrin, welches, in Kombination mit dem dreiwertigen Eisen, als Transferrin bezeichnet wird. Von dort aus kann das Eisen in weiterer Folge in die Peripherie, vor Allem zum Knochenmark zur Erythropoese, transportiert werden (13,15,16). Transferrin wird bei Kontakt mit oberflächlichen Rezeptoren mittels rezeptorvermittelter Endozytose komplett in die Zelle aufgenommen - beispielsweise in hämatopoetische Progenitorzellen - und anschließend wird das darin enthaltene Eisen ins Zytosol freigesetzt. Das nun freie Apotransferrin kann anschließend erneut mit Eisen beladen werden (13,15,16,18).

Hierbei ist herauszuheben, dass (Apo-)Transferrin mit insgesamt zwei Eisenionen beladen werden kann, was eine wichtige Rolle in der Regulation des Eisenstoffwechsels spielt und auch als so genannte „Transferrinsättigung“ bezeichnet wird. Ungefähr 30% des Transferrins sind physiologisch mit Eisen gesättigt. Da freies Eisen zytotoxische Eigenschaften besitzt, können, durch die relativ niedrige physiologische Transferrinsättigung, kurzfristige Schwankungen im Eisenstoffwechsel kompensiert werden. Einer, durch freies Eisen induzierte, Entstehung freier Radikale wird somit vorgebeugt. Hohe Transferrinsättigungen können hingegen auf eine erhöhte Eisenaufnahme, beispielsweise im Rahmen einer Hämochromatose (siehe oben) hinweisen (13,15,16,18).

Man unterscheidet verschiedene **Regulationsmechanismen** des Eisenstoffwechsels.

Bei einer erhöhten Eisenaufnahme kommt es zu einer reaktiven Blockade einer weiteren Eisenresorption im Dünndarm, was als so genannter „**Mukosablock**“ bezeichnet wird und den Organismus vor krankhaft-hohen Eisenspiegeln schützen soll. Vermittelt wird diese Reaktion der Darmmukosa über erhöhte Serumtransferrinspiegel. Diese treten bei ausreichender Eisensättigung im Organismus auf und veranlassen in weiterer Folge eine verstärkte Synthese von Ferritin in den Schleimhautzellen des Darms zur intrazellulären Speicherung von Eisen (13,16,18).

pathogenen Erregern, wird Hepcidin verstärkt gebildet und trägt maßgeblich zur Verringerung des Körpereisens bei. Der Kontakt von neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen mit den Pathogenen erfolgt hierbei durch die Aktivierung des so genannten Toll-Like-Receptors (TLR) (13,16,18).

Bei langanhaltenden Infektionen kann dies in Folge zu einer so genannten Anämie der chronischen Entzündung (Infektanämie) mit funktionellem Eisenmangel führen (13,16,18).

Bei medikamentöser Intervention mittels Eisenpräparaten (zum Beispiel bei Eisenmangelanämie) kann durch die Präparate bereits ein Überangebot an Eisen im Darm entstehen (vor allem bei erhöhter Dosierung). Die weitere Aufnahme von Eisen wird durch oben genannte Mechanismen in Folge gehemmt.

Proinflammatorische Zytokine, die dann bei erhöhten Eisenspiegeln im Darm entstehen können, fördern die Expression von Hepcidin, was in weiterer Folge das genaue Gegenteil der ursprünglich geplanten medikamentösen Intervention zur Folge hat – nämlich eine letztendlich verringerte Eisenaufnahme (20).

Zwei Maßnahmen, die hierbei getroffen werden, sind einerseits die Gabe von Eisenpräparaten nur alle zwei Tage sowie andererseits die Gabe des Glykoproteins „Laktoferrin“, welches zur Senkung proinflammatorischer Zytokine führt. Laktoferrin wird bei Infektionen auch vom Körper selbst gebildet und besitzt die Fähigkeit freies Eisen zu binden (18,20,21).

Da proinflammatorische Zytokine genauso auch bei CEDs verstärkt produziert werden, kann Laktoferrin hier zusätzlich zur Therapie verabreicht werden (20).

Bei vielen Infektionen kommt es zu einer massiven Erhöhung der so genannten **Akut-Phase-Proteine (APP)**. Hierzu zählen unter anderem das C-Reaktive-Protein (CRP), welches vor Allem bei bakteriellen Infektionen stark erhöht sein kann, aber auch das oben genannte Ferritin oder das Haptoglobin.

Da Ferritin in hohen Konzentrationen zu einer intrazellulären Eisenspeicherung beiträgt, kommt es bei einer Infektion zusätzlich zu einer Ferritin-induzierten Erniedrigung der Eisenspiegel im Blut, welche eine mögliche, durch Hepcidin verursachte, Anämie (Infektanämie) verstärken könnte (13,16,18).

Der Grund warum das APP Ferritin zu einer Verringerung des Eisenspiegels beiträgt ist vor Allem, dass Eisen von vielen pathogenen Bakterien oder

Tumorzellen als Nährstoff genutzt werden kann (Eisen als Ko-Faktor zahlreicher Enzyme (siehe Punkt 1.2.2)) (13,15,16,18).

Einige Bakterien besitzen bereits Mechanismen, die dazu beitragen, Eisen aus verschiedenen Quellen zu gewinnen. Beispielsweise tragen hämolysierende Bakterien, wie zum Beispiel verschiedene Streptokokkenstämme, dazu bei, das in Erythrozyten enthaltene Hämoglobin durch Lyse der Blutzellen freizusetzen, woraus in weiterer Folge Eisen direkt gewonnen werden kann (13,15,16,18).

Freies Hämoglobin kommt im Blut allerdings physiologisch nicht vor, sondern präsentiert sich meistens im Rahmen einer hämolytischen Anämie.

Aufgrund seiner Fähigkeit freie Radikale zu bilden, ist freies Hämoglobin für den Menschen hochtoxisch und führt in Folge zu schweren Nierenschädigungen.

Aus diesem Grund gibt es im Blut die APPs Haptoglobin und Hämopexin, welche freies Hämoglobin binden und zur Leber transportieren können, wo es dann letzten Endes abgebaut werden kann. Bei einer Infektion werden verstärkt die Akut-Phase-Proteine Haptoglobin und Hämopexin gebildet um freien Hämoglobinkonzentrationen entgegenzuwirken (13,15,16,18,22).

Weitere Mechanismen zur Gewinnung von Eisen durch pathogene Bakterien sind unter anderem die Ausbildung von verschiedenen Oberflächenrezeptoren wie zum Beispiel von Transferrinrezeptoren oder die so genannten Siderophoren, welche eine deutlich höhere Affinität zu Eisen besitzen als Transferrin und somit sehr effektiv Eisen binden können um es anschließend intrazellulär zu verarbeiten.

Aus diesem Grund werden Siderophoren auch therapeutisch bei erhöhten Eisenspiegeln eingesetzt, um diese zu senken. Erhöhte Eisenwerte, bei Erkrankungen wie beispielsweise der Hämochromatose oder bei Thalassämien, steigern dementsprechend nachweislich die Infektionsrate mit Bakterien, wie zum Beispiel mit „*Listeria monocytogenes*“, dem Erreger der Listeriose (13,15,16,18,22).

1.2.2 Aufgaben des Eisens im menschlichen Organismus

Zu den wichtigsten Aufgaben des Eisens im menschlichen Organismus zählen der Sauerstofftransport sowie die Sauerstoffspeicherung in den oben beschriebenen Molekülen Hämoglobin und Myoglobin (13,14,23,24).

Eisen wird im menschlichen Organismus aber auch für die Übertragung von Elektronen innerhalb der Atmungskette zur ATP-Gewinnung sowie auch zur Desoxyribonukleinsäure / Deoxyribonucleic-acid (DNA)-Synthese und dem Zellwachstum genutzt. Eisen findet sich dementsprechend in zahlreichen Enzymen, wie unter anderem in der Cytochrom-C-Oxidase, als Ko-Faktor wieder (13,14,23,24).

Veränderungen im Eisenhaushalt können dementsprechend dramatische Folgen auf den gesamten Organismus haben. Speziell im Gehirn, wo Eisen unter anderem für eine angemessene Gehirnentwicklung, Gehirnmorphologie, neuronale Übertragung, Myelinisierung sowie für die Synthese von Neurotransmittern benötigt wird, spielt es alleine schon aufgrund seiner Aufgabe im Energiehaushalt eine entscheidende Rolle (23,24). Vor allem im Kleinkindesalter, in dem das Gehirn noch eine massive Entwicklung vollzieht, benötigt dieses besonders viel Eisen, um die anspruchsvolle Morphogenese zu vollziehen und voll auszureifen. Die benötigte Menge an Eisen nimmt hier mit dem Alter in weiterer Folge ab (24).

Oligodendrozyten, welche maßgeblich an der Synthese von Myelin beteiligt sind, scheinen einen erheblichen Anteil an Eisen zu enthalten, ohne welches sie in ihrer Funktion stark eingeschränkt wären, was dementsprechend neuropathologische Veränderung als Folge einer Eisenmangelanämie vermuten lässt (23,24). Für die **Neurotransmittersynthese** spielen vor allem die Enzyme Tyrosinhydroxylase (für die Dopaminsynthese) und die Tryptophanhydroxylase (für die Serotoninsynthese) eine entscheidende Rolle. Bei beiden Enzymen wird Eisen als Ko-Faktor benötigt und dementsprechend kann ein ausgeprägter Eisenmangel hier zu einer massiven Dysfunktion dieser Enzyme führen (23,24). Da Eisen in zahlreichen dopaminergen Regionen, wie zum Beispiel auch dem Dopamin-D2-Rezeptor, eine Rolle spielt, kann sich ein Eisenmangel hier ebenfalls in deutlichen funktionellen Einschränkungen des Dopaminstoffwechsels präsentieren (23,24).

1.2.3 Eisenmangelanämie: Definition, Ursachen und Therapie

1.2.3.1 Definition

Generell liegt eine Anämie bei einer Verminderung der Erythrozytenzahl, einer niedrigen Hämoglobinkonzentration (beim Mann unter 13 g/dl, bei der Frau unter 12g/dl) und/oder einem niedrigen Hämatokritwert (Hct) bei normalem Blutvolumen vor. Akute Blutungen verfälschen diese Werte und müssen bei der Diagnose einer Anämie deswegen berücksichtigt werden (13,15,16,18).

Die Eisenmangelanämie wird zu den so genannten **hypochromen, mikrozytären Anämien** gezählt.

Hypochrom bedeutet hierbei, dass eine verringerte mittlere Hämoglobinmasse pro Erythrozyt (mittleres korpuskuläres Hämoglobin = MCH) vorliegt. Dies wird durch folgende Formel berechnet (13,15,16,18):

$$MCH = \frac{Hb - \text{Konzentration}}{\text{Erythrozytenzahl}} \left[\frac{\text{Gramm}}{\text{Erythrozyt}} \right]$$

Mikrozytär bedeutet, dass generell das Volumen des Erythrozyten verringert ist. Es wird als mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) bezeichnet und wird mit folgender Formel berechnet (13,15,16,18):

$$MCV = \frac{\text{Hämatokrit}}{\text{Erythrozytenzahl}} \left[\frac{\text{Liter}}{\text{Erythrozyt}} \right]$$

Eine **Eisenmangelanämie** kann zusammenfassend bei Vorliegen der folgenden **Parameter** diagnostiziert werden:

- Hypochrome, mikrozytäre Anämie:
 - MCH < 26 pg
 - MCV < 70 fl
 - Hb < 12 g/dl (bei der Frau), <13g/dl (beim Mann)
- Vorliegen eines Eisenmangels:
 - Serum-Ferritin < 30 ng/ml
 - Transferrinsättigung < 20% (13,15,16,18,25)

Ein erniedrigtes extrazelluläres Ferritin (**Serum-Ferritin**) ist beweisend für eine Eisenmangelanämie, da es direkt proportional zum intrazellulären Ferritin (s.o.) steht.

Es spiegelt somit den aktuellen Zustand der intrazellulären Eisenvorräte im menschlichen Körper wider und ist diagnostisch ein wichtiger Marker zur Differenzialdiagnose einer Thalassämie als ebenfalls hypochrome, mikrozytäre, Anämie - allerdings mit möglichem Eisenüberschuss. Die **Transferrinsättigung** ist, wie bereits oben erwähnt, ein weiterer Marker für den aktuellen Eisengehalt im Blut. Sie verhält sich direkt proportional zur Eisenkonzentration im Blut und sinkt bei Eisenmangelanämie dementsprechend charakteristisch ab - meist unter einen Wert von unter 16%. Ein Serum-Ferritin unter 100 ng/ml in Kombination mit einer Transferrinsättigung unter 20% ist ebenfalls als Eisenmangelanämie zu bezeichnen wobei eine Serum-Ferritinkonzentration über 100 ng/ml mit erniedrigter Transferrinsättigung eher für eine Anämie der chronischen Entzündung spricht (13,15,16,18,25).

1.2.3.2 Ursachen

Insgesamt gehört die Eisenmangelanämie zu den sogenannten „**Bildungsstörungen**“, bzw. nicht-hämolytischen Anämien, da die Entstehung der Anämie bereits in den Vorstufen der Erythrozyten, also während deren Bildung, geschieht (siehe Abbildung 4) (13,15,16,18).

Dementsprechend erklären sich die oben genannte Werte der hypochromen, mikrozytären Anämie damit, dass an erster Stelle zu wenig Hämoglobin gebildet wird (hypochrom) und in weiterer Folge genau dieser Hauptbestandteil der Erythrozytenmasse (ungefähr 88% des Erythrozytenvolumens ist Hb) verringert ist beziehungsweise wegfällt, was das Erythrozytenvolumen deutlich vermindert (mikrozytär) (13,15,16,18).

Die andere wichtige Gruppe der Anämien wird durch die so genannten **hämolytischen Anämien** gebildet, deren Ursache, wie der Name bereits andeutet, in der Hämolyse, also dem vorzeitigen Zerfall oder Zelltod der **bereits ausgereiften Erythrozyten** liegt (siehe Abbildung 4) (13,15,16,18).

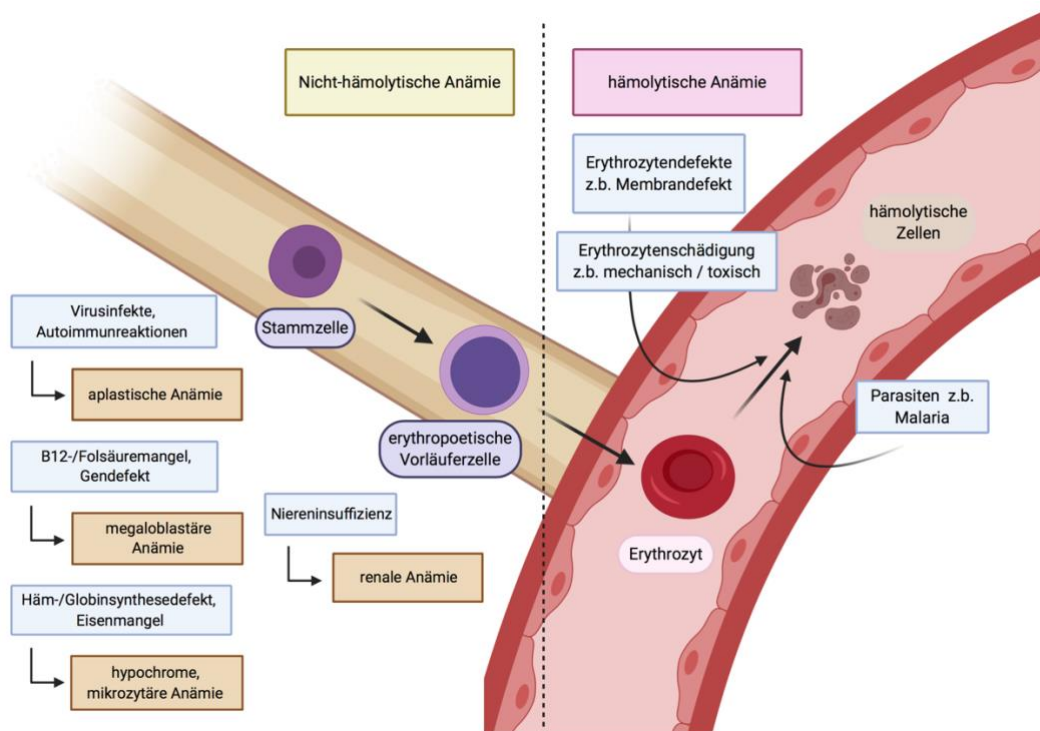


Abbildung 4) **Formen der Anämie** (nach (15)) (Created with BioRender.com)

Links: Arten der nicht-hämolytischen Anämien (u.A. die Eisenmangelanämie), rechts: hämolytische Anämien

Ursachen einer Eisenmangelanämie können vielfältig sein. Der größte Teil der betroffenen Patient*innen sind Frauen. Dies liegt vor Allem auf der einen Seite am erhöhten Blut- und somit Eisenverlust bei Menstruationsblutungen, andererseits an einem stark erhöhten Eisenbedarf in der Schwangerschaft, welcher in der eigenständigen Erythropoese des Kindes begründet liegt. Wie bereits oben erwähnt, muss der Mensch täglich 10-15 mg Eisen oral aufnehmen um letzten Endes daraus 1-2 mg Eisen im Dünndarm zu resorbieren (13,15,16,18,24,26,27). Hierbei wird von einem täglichen Verbrauch von ungefähr 1-2 mg Eisen ausgegangen. Bei Menstruationsblutungen verlieren Frauen allerdings bis zu 25 mg Eisen, was dementsprechend schnell, vor Allem ohne angepasste Ernährung oder Nahrungsergänzung, zum Eisenmangel führen kann. Die unzureichende Synthese von Hämoglobin und die damit ineffektive Erythropoese führt dann, wie bereits erwähnt, zu einer hypochromen, mikrozytären Anämie (13,15,16,18,24,26,27).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu Eisenmangel führen kann, ist die unzureichende Eisenaufnahme aufgrund einer **mangelnden Resorptionsfähigkeit**. Dies geschieht vor Allem bei zu geringen pH-Werten im Gastrointestinaltrakt, da, wie bereits oben erwähnt, Eisen nur im sauren Milieu aus den Nahrungskomplexen herausgelöst werden kann (13,15,16,18,24,26,27).

Zusätzlich kommt es hierbei dann zu einer zu geringeren Konzentration von H⁺-Ionen im proximalen Dünndarm, weswegen die Fe²⁺-Aufnahme über den DMT-1 gestört ist (siehe oben). Ursachen können beispielsweise verschiedene chronische Gastritiden oder Magentumore sein, die zu einer Zerstörung der Parietalzellen im Magen führen können und dementsprechend eine Achlorhydrie, also einen Mangel an Magensäure mit einhergehender pH-Wert-Erhöhung, hervorrufen. Des Weiteren können entzündliche Darmerkrankungen, wie beispielsweise Mb. Crohn, zu Schädigungen und Atrophien der Dünndarmmukosa führen, welche dann in weiterer Folge nicht mehr fähig ist, Eisen ausreichend zu resorbieren (13,15,16,18,24,26,27).

Eine weitere Ursache einer unzureichenden Aufnahme von Eisen kann eine gewisse **Mangelernährung** sein. Hierfür sind in Österreich und Deutschland vor Allem neue Ernährungstrends verantwortlich, welche ohne konkrete nutritive Aufklärung der Betroffenen entstehen können. Eine schwere Mangelernährung mit Eisenmangelanämie kommt ansonsten hauptsächlich in Entwicklungsländern vor. Weitere wichtige Differentialdiagnosen bei einer Eisenmangelanämie sind **entzündliche, neoplastische und parasitäre Veränderungen** im Gastrointestinaltrakt, die zu einem erheblichen Blutverlust führen können. Der damit einhergehende Eisenverlust kann vor Allem bei chronisch-anhaltenden Blutungen zur Eisenmangelanämie führen (13,15,16,18,24,26,27).

Wie bereits oben erwähnt kommt es bei vielen **Entzündungsprozessen oder Infektionen**, aber auch bei erhöhten Eisenspiegeln, zur verstärkten Synthese des Akut-Phase-Proteins Hepsidin. Hepsidin bindet an den Transporter des Eisens an den Enterozyten oder Makrophagen, das Ferroportin. Durch dessen Bindung wird Ferroportin intrazellulär abgebaut und kann somit kein weiteres Eisen mehr an das Blut abgeben. Die Folge hieraus ist eine direkte Senkung des Eisenspiegels im Blut (13,15,16,18,26,27). Bei einer bestehenden Eisenmangelanämie ohne Inflammation ist im Umkehrschluss zu betonen, dass die Hepsidinspiegel bis unter die Nachweißgrenze abnehmen können. Die Ursache liegt hier bei dem primär erniedrigten Eisenspiegel, der zu einer verringerten Expression von Hepsidin und damit zu einer höheren Verfügbarkeit von Ferroportin führt und somit zu einer besseren Eisenmobilisation beiträgt (siehe oben). Wie ebenfalls bereits oben erwähnt, kann eine Erhöhung weiterer Akut-Phase-Proteine, speziell des Ferritins

und des Haptoglobins, im Rahmen einer Entzündung, zusätzlich zu einem Eisenmangel beitragen (13,15,16,18,26,27).

Hierbei sind auch andere Entzündungsparameter, wie verschiedene Interleukine (zum Beispiel Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6)) oder der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) von Bedeutung. Diese Zytokine tragen zusätzlich zu einer verstärkten Eisenspeicherung (und damit Eisensenkung im Blut) bei, indem sie einerseits indirekt eine Hepcidinsynthese (über ihre proinflammatorischen Signale an der Leber) einleiten und andererseits für eine verstärkte Synthese von Akut-Phase-Proteinen verantwortlich sind (siehe oben, siehe Abbildung 5) (13,15,16,18,26,27).

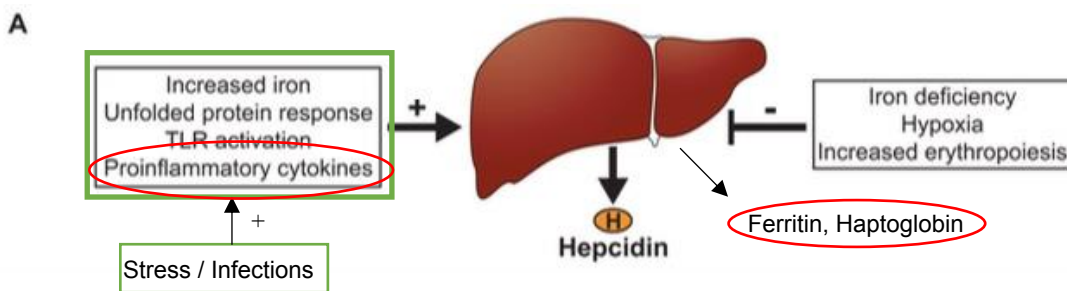


Abbildung 5) **Einflussgrößen des Eisenstoffwechsels an der Leber** (18)
Grüne Kästen: Vermittlung der Hepcidinsynthese durch u.A. immunologische Reaktionen wie proinflammatorische Zytokine oder Toll-Like-Receptor (TLR) - Aktivierung (auf zum Beispiel Makrophagen)
Rote Ovale: Synthese der Akut-Phase-Proteine wie unter Anderem Ferritin / Haptoglobin durch proinflammatorische Zytokinsignale an der Leber

1.2.3.3 Therapie

Die Therapie der Eisenmangelanämie konzentriert sich einerseits auf eine Behebung der Grunderkrankung beziehungsweise einer Ursachenbehebung. Bei massiven Blutverlusten mit Schmerzen während der Menstruation kann beispielsweise auf eine hormonelle Therapie zurückgegriffen werden. Hier, aber auch bei Schwangerschaft oder Mangelernährung muss auf eine ausreichende und ausgewogene Ernährung geachtet werden (28).

Eine weitere wichtige Komponente der Behandlung der Eisenmangelanämie ist andererseits die Eisensupplementation.

Hierbei kann zwischen oraler und parenteraler Eisensubstitution unterschieden werden (29).

Bei der oralen Supplementation wird generell zwischen den zweiwertigen Eisenpräparaten wie zum Beispiel Eisensulfat, Eisenglukonat oder Eisenfumarat-

Präparaten und den dreiwertigen Eisenpräparaten wie zum Beispiel Eisenmaltol oder Eisenpyrophosphat (sucrosomales Eisen, wie in dieser Studie verwendet) unterschieden (29).

Außerdem kann Eisen als Retardtablette verabreicht werden. Orale Eisenpräparate können zahlreiche gastrointestinales Nebenwirkungen verursachen, weswegen manche Ärzte*Ärztinnen intravenöse Eisenpräparate den Oralen vorziehen (28). Sucrosomales Eisen scheint im Gegensatz zu den herkömmlichen oralen Eisenpräparaten eine bessere gastrointestinale Resorptionsfähigkeit aufzuweisen. Zusätzlich sollen die gastrointestinales Nebenwirkungen deutlich weniger stark ausgeprägt sein, was allerdings noch nicht vollständig bewiesen ist (29).

Parenterales Eisen, welches häufig bei Resorptionsproblemen, beispielsweise im Rahmen von CEDs, gegeben wird, enthält generell dreiwertiges Eisen, da dieses im Blut direkt an seine Transporter, beispielsweise Transferrin, binden kann. Bei systemischen Entzündungsreaktionen oder Neoplasien muss häufig zusätzlich eine interventionelle, operative oder medikamentöse Therapie erfolgen um die jeweilige Ursache, wie zum Beispiel einen massiven Blutverlust im Gastrointestinaltrakt, zu beheben (13,15).

1.3 Ein Vergleich: Inflammation und Immunologie bei Depression und Eisenmangel

Systemische Entzündungsreaktionen führen im Eisenstoffwechsel nicht selten zu Eisenmangelzuständen, die bis zu einer Eisenmangelanämie reichen können. Dies ist vor Allem, wie bereits oben erwähnt, einer erhöhten Expression von Hepcidin sowie verschiedener Akut-Phase-Proteine aber auch den typischen Zytokinen einer systemischen Entzündungsreaktion, wie IL-1, IL-6 oder TNF- α , geschuldet (18).

Bei Patient*innen mit einer Major Depression konnte festgestellt werden, dass neben Veränderungen in der Brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF)-Genexpression (s.u.), ebenfalls markante Abweichung der Zytokinpiegel, speziell von IL-1, IL-2-Rezeptoren, IL-6 oder TNF- α nachzuweisen sind. Vor allem die letzteren beiden Zytokine scheinen charakteristisch für eine Major Depression zu sein. Im Gegensatz hierzu konnte bei einer von außen induzierten Inflammation

(siehe unten), mit Erhöhung der Kortisonspiegel und der oben genannten Zytokine, festgestellt werden, dass bei diesen Patient*innen ebenfalls depressive Symptome auftreten können. Interessanterweise scheinen in beiden Fällen erhöhte Zytokinspiegel zusammen mit derartigen Stimmungsveränderungen zu korrelieren (30–36).

Viele Infektionen gehen ursprünglich von so genannten **exogenen Pyrogenen** aus. Diese sind beispielsweise pathogene Erreger beziehungsweise deren (Endo oder Exo-) Toxine, welche häufig von außen in den menschlichen Organismus eintreten und dann eine Entzündungsreaktion auslösen können (15,31,37). Diese Reaktion beinhaltet eine Aktivierung des Immunsystems und wird durch den Kontakt von Immunzellen mit charakteristischen, oberflächlichen Strukturen der Pathogene, den sogenannten Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), vermittelt (15,31,37).

Nach Phagozytose der Erreger durch das Mononukleäre Phagozytotische System (MPS), also durch ortsansässige Makrophagen - beispielsweise „Kupffer-Zellen“ in der Leber oder „Mikroglia“ im zentralen Nervensystem - kommt es zu einer Entzündungsreaktion, welche zu Beginn als „Akutphase-Antwort“ bezeichnet wird (siehe Abbildung 6). Diese ist einerseits lokal wirkend, kann allerdings auch andererseits, beispielsweise über den hämatogenen Weg, eine systemische Entzündungsreaktion auslösen (15,31,37).

Diese Zytokine, wie zum Beispiel IL-1, IL-6, TNF- α oder Interferon- α , welche nach Kontakt der Makrophagen mit den jeweiligen PAMPs beziehungsweise durch Aufnahme der pathogenen Bestandteile gebildet werden, werden auch als so genannte „**endogene Pyrogene**“ bezeichnet (15,31,37).

Diese fördern wiederum nun unterschiedliche Entzündungsreaktionen.

Einerseits kommt es zu einer, bereits oben erwähnten, Expression von Akut-Phase-Proteinen in der Leber (siehe Abbildung 5). Andererseits werden durch die Stimulation verschiedener Zellen (zum Beispiel Makrophagen) so genannte Prostaglandine, vor allem Prostaglandin E₂ (PGE₂), synthetisiert, nachdem es ursprünglich aus der Arachidonsäure über das Enzym Cyclooxygenase-2 (COX-2) gewonnen wurde. Prostaglandin E₂ verursacht eine generelle Schmerzreaktion an der betroffenen Stelle oder Fieber - häufig als systemische Reaktion einer

Infektion. Dieses wird durch einen direkten Einfluss der Prostaglandine und der Zytokine an thermoregulatorischen Zentren im Gehirn erzeugt (15,31,37).

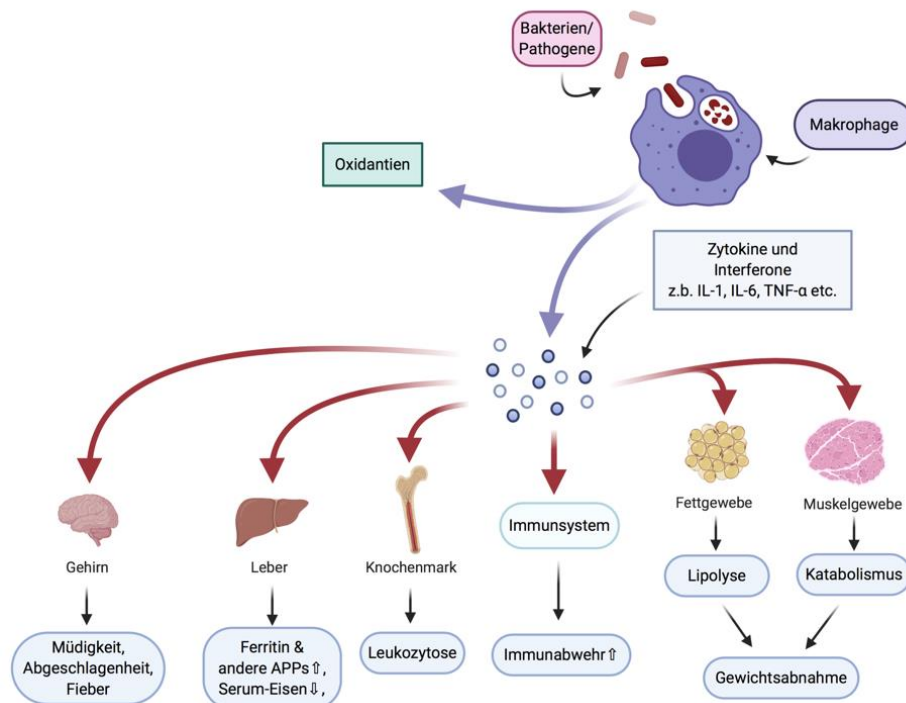


Abbildung 6) **Akute Entzündungsreaktion auf Ebene der Makrophage** (nach (15)) (Created with BioRender.com)

Zu den wichtigen Entzündungsmediatoren zählen zum Beispiel Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Dargestellt ist die Reaktion verschiedener (Organ-)Systeme im Körper bei vermehrter Exposition mit Entzündungsmediatoren beispielsweise im Rahmen einer schweren bakteriellen Infektion. (Akut-Phase-Proteine=APP)

Ein wichtiger Faktor bei einer Entzündungsreaktion ist der so genannten „Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF κ B).

NF κ B ist ein Proteinkomplex, welcher meist im Zytosol verschiedener Zellen in inaktiver Form vorliegt. Er kann dadurch aktiviert werden, dass sein Inhibitor (Inhibitor of κ B) phosphoryliert wird - häufig als Reaktion auf pathogene Erreger(-bestandteile) oder auf verschiedene Zytokine (15,31,38).

Die freie Form kann dann ungehindert an proinflammatorische Genabschnitte an der DNA im Zellkern anheften und diejenigen proinflammatorischen Proteine exprimieren. Beispiele sind hierfür auch wieder die oben genannte Zytokine, wie verschiedene Interleukine oder TNF- α aber auch eben die COX-2, was dementsprechend wieder eine verstärkte PGE₂-Expression zur Folge haben kann (15,31,38).

Zytokine können die Blut-Hirn-Schranke (Blood-Brain-Barrier / BBB) eigentlich nicht überwinden, weswegen sie entweder durch die so genannten zirkumventrikulären Organe, also die Stellen im Gehirn, bei denen keine Blut-Hirn-Schranke vorhanden ist, eintreten müssen oder durch die Stellen eintreten können, die eine pathologisch-erhöhte Durchlässigkeit aufweisen. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass Kommunikationswege zwischen peripheren Zytokinen im Blut wie TNF- α und IL-1 über die BBB nach parenchymal bestehen können und diese Zytokine hier möglicherweise indirekt eine Inflammation *durch* die Blut-Hirn-Schranke induzieren können. Dies ist allerdings weiterhin aktueller Gegenstand der Forschung (37,39).

Des Weiteren konnte bereits festgestellt werden, dass bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, inklusive der depressiven Episode, eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke vorliegen kann, was auf eine mögliche Korrelation von Entzündungsreaktionen im Gehirn mit depressiven Symptomen schließen lässt (31). Wichtige Faktoren für eine erhöhte Permeabilität im Bereich der Blut-Hirn-Schranke sind vor Allem entzündliche Prozesse an der BBB sowie eine gewisse endotheliale Dysfunktion. Letztere entsteht häufig bei **oxidativem Stress**, also beim Auftreten reaktiver Sauerstoffverbindungen in oder an Endothelzellen, was meist auf (chronische) Infektionen oder die Einnahme verschiedener Medikamente zurückzuführen ist (13,15,31).

Generell führen reaktive Sauerstoffverbindungen, welche physiologisch zum Beispiel auch bei der Zellatmung entstehen, wie das Hydroxylradikal (OH \cdot), das Hyperoxidanion (O $_2^-$), oder das Wasserstoff-peroxid-Molekül (H $_2$ O $_2$), vor Allem zu DNA-Schäden, zu Proteinoxidationen oder zu Lipidperoxidationen. Letztere führt dementsprechend häufig zu direkten Zellschädigungen durch Peroxidation der Lipide an den Zellmembranen, was vor Allem in Organen mit vielen peroxidierbaren Lipiden (v.a. im Gehirn, s.u.) besonders starke Auswirkungen haben kann. Dies kann in weiterer Folge auch die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke schädigen, was dementsprechend deren Permeabilität erhöht sowie dann den Eintritt von möglichen Toxinen oder Entzündungsmediatoren ins zentrale Nervensystem begünstigt (13,15,31).

Die in unmittelbarer Nähe zur Blut-Hirn-Schranke stehenden Abwehrzellen des zentralen Nervensystems, die Mikroglia, welche ebenfalls zu den Makrophagen gezählt werden, nehmen die eintretenden Schadstoffe auf und produzieren

ihrerseits wiederum, wie bereits oben erwähnt, unterschiedliche Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel verschiedene Zytokine. Diese Entzündungsreaktion, sowie auch eine gewisse Dysfunktion der Mikroglia, wird deswegen mit psychiatrischen Erkrankungen, wie mit der Major Depression, in Verbindung gebracht (13,15,31).

Das Gehirn nimmt bei der Produktion und dem Umgang mit reaktiven Sauerstoffverbindungen im Vergleich zu anderen Organen eine Sonderstellung ein. Ursachen hierfür sind vor Allem der große Sauerstoffverbrauch des Gehirns pro Masse, die hohe Anzahl an oxidierbaren ungesättigten Fettsäuren, das hohe Potential der Lipidperoxidation durch die gehäuft vorkommenden Metalle wie Eisen (zum Beispiel im Cytochrom-C) oder Kupfer und die geringe Anzahl an antioxidativen Schutzmechanismen. Da die proinflammatorischen Zytokine bei depressiven Patient*innen zu einer erhöhten Produktion freier Radikale sowie verstärkter Lipidperoxidation beitragen können, besteht hier der starke Verdacht, dass oxidativer Stress (auch über massive Auswirkungen auf die Neurotransmission (s.o.)) zur Depression beitragen kann (31,40).

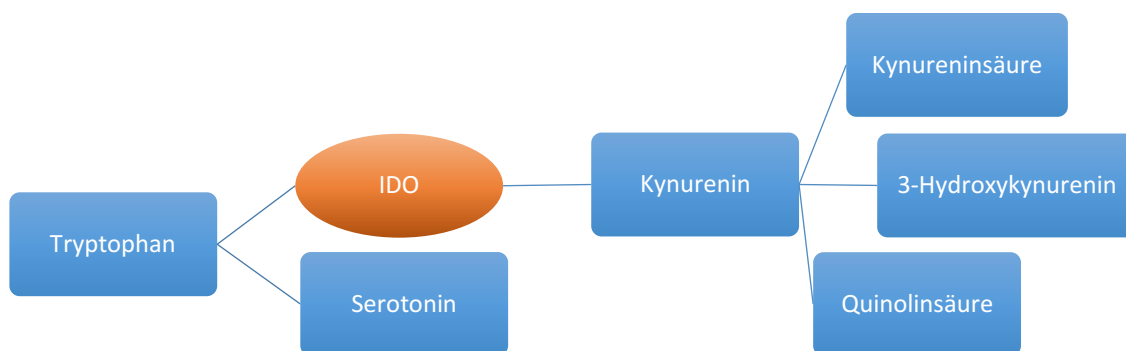


Abbildung 7) **Einfluss der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) auf den Tryptophanhaushalt** (vereinfachte Darstellung nach (41))

Eine vermehrte Aktivität der IDO verursacht eine Senkung des Tryptophanspiegels zugunsten einer erhöhten Synthese von Kynurenin und den daraus entstehenden Metaboliten (zum Beispiel Quinolinsäure) sowie der daraus verminderten Synthese von Serotonin (siehe Graphik) (48).

Es konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei vielen depressiven Patient*innen neurodegenerative Prozesse im Zusammenhang mit hohen Quinolinsäurespiegeln stehen (31,36). Diese Säure wird vor Allem bei einer hohen Aktivität der so genannten Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) nachgewiesen. Dieses Enzym hat einen direkten Einfluss auf den Tryptophanhaushalt, welcher maßgeblich an der Synthese von Serotonin beteiligt ist und dementsprechend

häufig mit Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen in Verbindung gebracht wird (siehe Abbildung 7). Eine erhöhte Aktivität von IDO verringert die Tryptophankonzentrationen im Serum und wird vor Allem bei chronischen Entzündungen im Körper (zum Beispiel bei Atherosklerose, Adipositas oder rheumatoider Arthritis) beobachtet, da die IDO direkt durch verschiedene Zytokine (IL-2, IFN- γ) aktiviert wird (siehe Abbildung 8) (31,37,41). Zusätzlich kommt es, durch die erhöhte IDO-Aktivität zu einer verstärkten Synthese von Kynureninsäure, 3-Hydroxykynurenin und Quinolinsäure (einhergehend mit niedrigen Serotoninspiegeln). Kynurenin wird als neuroprotektiv eingestuft, während 3-Hydroxykynurenin und Quinolinsäure mit einer erhöhten Apoptoserate von Zellen im ZNS in Verbindung steht. Post-mortem Untersuchungen von Patient*innen mit Major Depression ergaben, dass hier eine erhöhte Menge an Quinolinsäure im Gehirn vorhanden sein kann. Dementsprechend wird angenommen, dass die Quinolinsäure-induzierte Apoptose von Gehirnzellen, welche durch inflammatorische Prozesse über die IDO (siehe Abbildung 8) ausgelöst wird, signifikant zur Pathogenese der Depression beiträgt. Zudem konnte eine Ausschaltung der IDO in Tierversuchen zur Verringerung der depressiven Symptome beitragen (31,37,41).

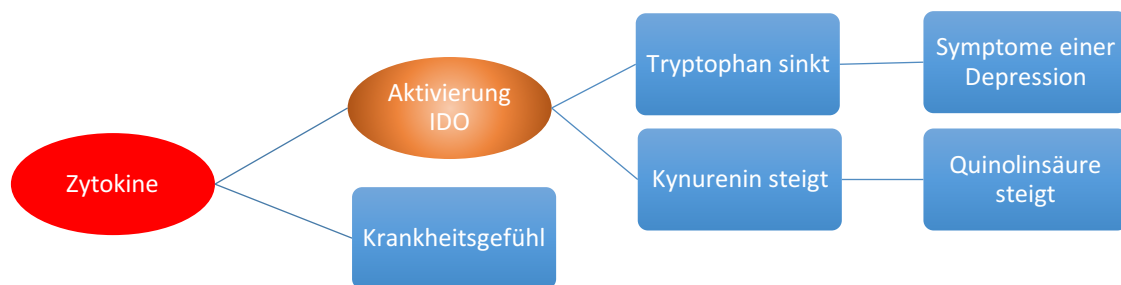


Abbildung 8) **Die Wirkung von Zytokinen im Tryptophanhaushalt** (nach (41))

Zytokine verursachen allerdings noch einen anderen wichtigen Mechanismus, der zur Entstehung einer Depression beitragen kann. Das Corticotropin-releasing-hormone/Kortikoliberin (CRH), welches über die HPA-Achse maßgeblich an der Pathogenese einer Depression beteiligt ist (siehe unten), wird durch Zytokine aktiviert. Zusätzlich scheint sich, bei chronischen Entzündungen, eine gewisse zytokinabhängige Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz zu entwickeln, die eine negative Rückkopplung der HPA-Achse verhindert. Aus diesen Gründen spielen

Entzündungsreaktionen im menschlichen Körper vermutlich eine massive Rolle in der Entstehung einer Depression (37).

Antioxidative und oxidative Stressparameter können im Blut oder im Liquor nachgewiesen werden und wurden in zahlreichen Studien bereits dazu genutzt, um Zusammenhänge zwischen oxidativem Stress, Entzündungen und den jeweiligen klinischen Erscheinungsbildern herzustellen (15,31,40). Bei der Depression, aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, konnte eine deutliche Verschiebung und Abweichung dieser Parameter von der Norm nachgewiesen werden. Beispiele hierfür sind bei der Major Depression eine Senkung der Glutathionperoxidase-Konzentration (Antioxidans), eine Erhöhung der Superoxiddismutase (SOD)-Konzentration (Antioxidans), was auf eine protektive Gegenregulation des Organismus zurückzuführen ist, und eine massive Erhöhung des Malondialdehyds (MDA) (ein wichtiger Biomarker für oxidativen Stress). Letzteres führt interessanterweise zu einer Blockade des Serotoninrezeptors, was zusätzlich die typischen Gemütsveränderungen bei einer Depression verstärkt. Unter selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)-Therapie konnten viele dieser Veränderungen wieder umgekehrt werden (15,31,40).

Ferritinspiegel werden, wie bereits oben erwähnt, stark durch inflammatorische Signale beeinflusst und verbessern den Outcome bei bakteriellen Infektionen signifikant (42,43). Dementsprechend wird angenommen, dass Ferritin einen starken antioxidativen Effekt während verschiedenen Entzündungsprozessen hat, indem es Eisen, welches zu oxidativen Reaktionen neigt (zytotoxische Eigenschaft des Eisens), durch zytokininduzierte, hohe Ferritinspiegel bindet und damit dessen katalytische Wirkung eliminiert. Da Eisen zusätzlich von zahlreichen Bakterien zugunsten deren eigenen Metabolismus gezielt mobilisiert wird (s.o.), können erhöhte Ferritinspiegel hier ebenfalls protektiv eingreifen (42,43).

Wie bereits oben erwähnt, gibt es zahlreiche Studien, die sich mit Entzündungsreaktionen beziehungsweise Inflammation und deren Auswirkung auf die Psyche beschäftigen. Symptome, die während einer Depression auftreten können, wie zum Beispiel Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten kommen sehr häufig auch bei verschiedensten

chronischen Entzündungen im menschlichen Körper (bei beispielsweise Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes, Atherosklerose) vor (31,37). Es konnte sogar festgestellt werden, dass ungefähr 30% der Patient*innen, die therapeutisch mit humanen Zytokinen behandelt wurden (zum Beispiel Interferon- α , wie es zur Hepatitis-Therapie genutzt wurde), depressive Episoden entwickelten (31,37).

Zusätzlich ist bereits hinlänglich bekannt, dass ein Eisenmangel ebenfalls diese Symptome (s.o.) auslösen kann und dass eine Eisensubstitution häufig zu einer raschen Verbesserung dieser depressiven Symptome beitragen kann (24).

Wie bereits oben erwähnt, ist Eisen des Weiteren ein wichtiger Faktor für die Synthese verschiedenster Neurotransmitter wie Dopamin, Serotonin oder GABA. Es trägt außerdem maßgeblich zur adäquaten Gehirnentwicklung bei und hat vor Allem einen wesentlichen Anteil an der physiologischen Funktion der Oligodendrozyten (24).

Es konnte in verschiedenen Studien post-mortem festgestellt werden, dass Patient*innen mit einer Major Depression eine deutlich verringerte Dichte an Oligodendrozyten in der Amygdala oder dem präfrontalen Kortex aufweisen (31). Da Eisen in vielen Bereichen im gesamten Organismus und speziell im Gehirn wichtige Aufgaben besitzt, reagieren viele Regionen und Mechanismen im menschlichen Körper sehr sensitiv auf einen Eisenmangel, weswegen dieser nicht selten als mögliche Ursache in der Entstehung einer Depression diskutiert wird (24). Zu den neurophysiologischen Folgen eines Eisenmangels gehören hierbei unter anderem Defizite in der Koordination, Aufmerksamkeit, im Gedächtnis und in verschiedenen Exekutivfunktionen, weswegen in der folgenden Studie die Patientinnen auch zuvor und nach Intervention auf unter anderem ihre Exekutivfunktion untersucht wurden (24).

Des Weiteren spielt Eisen eine nicht unerhebliche Rolle in der Synthese von Kortison. Der circadiane Rhythmus von Eisen (gemessen an der Transferrinsättigung) verhält sich hierbei reziprok zu dem von Cortison (24). Man weiß, dass die Einflüsse von Stress (und damit Kortison) und Eisen relevant für den normalen Ablauf des circadianen Rhythmus sind. Aus diesem Grund können Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus mit beispielsweise erhöhtem Stress oder Eisenmangel in Assoziation gebracht (24). Um das Schlafverhalten und die

Schlafqualität in der folgenden Studie zu quantifizieren, wurden die Patientinnen gebeten vor und nach der Intervention einen Fragebogen hierzu auszufüllen (siehe Punkt 3.4).

Da zusammenfassend die klinische Präsentation einer Depression erstaunliche Ähnlichkeiten, zu denen einer Eisenmangelanämie zeigt und zahlreiche oben genannte neurologische, biochemische und inflammatorische Prozesse vereinbar mit Eisenmangel und Depression sind, beschäftigt sich diese Diplomarbeit in folgenden Abschnitten damit, wie diese Pathologien und Krankheiten zusammenhängen könnten.

2 Hypothesen und Fragestellung

Verschiedene Studien, sowie die biochemischen und immunologischen Zusammenhänge zwischen Depression und Eisenmangel, deuten, wie bereits oben erklärt, auf eine mögliche Korrelation zwischen Eisenmangel(-anämie) und depressiven Episoden hin. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich nun im Rahmen einer Pilotstudie (s.u.) mit der Analyse eines Patientinnenkollektivs von depressiven Patientinnen, die über einen Zeitraum von vier Wochen mit einem Eisenpräparat (OLEOvital®Eisen FEMINA) behandelt wurden. Vor und nach der Intervention wurden die Patientinnen auf hämatologische und psychologische Parameter untersucht (s.u.). Im Rahmen dieser Studie wurden nun folgende Hypothesen formuliert:

Fragestellung: Kann durch eine Supplementation von sucrosomalen Eisen der Eisenstatus, oxidative Stressparameter und die depressive Symptomatik in unserer Studienpopulation signifikant verbessert werden?

Null-Hypothese: Sucrosomales Eisen hat nach 4-wöchiger Einnahme keinen Effekt auf den Eisenstatus, oxidativen Stress und depressive Symptome.

Alternative Hypothese: Sucrosomales Eisen hat nach 4-wöchiger Einnahme einen Effekt auf den Eisenstatus, oxidativen Stress und depressive Symptome.

3 Material und Methoden

3.1 Die Pilotstudie (OLEOvital®Eisen FEMINA)

Die zugrundeliegenden Daten dieser Diplomarbeit wurden im Rahmen einer explorativen Pilotstudie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin sowie am Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pathophysiologie und Immunologie der Medizinischen Universität Graz erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Ethikvotum-Nr.: 32-182 ex 19/20).

Das Ziel der Studie war die Analyse sowie die Darstellung möglicher Veränderungen des Eisenstatus, oxidativer Stressparameter und psychischer Veränderungen vor und nach der Supplementation eines Eisenpräparats (OLEOvital®Eisen Femina) bei weiblichen Athletinnen sowie bei depressiven Patientinnen mit Major Depression über vier Wochen.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich hierbei hauptsächlich mit dem Patientenkollektiv der depressiven Patientinnen.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Intervention

Die teilnehmenden Patientinnen erhielten einmal täglich 1.6 Gramm (entspricht einem Sachet) OLEOvital®Eisen Femina (Fresenius Kabi Austria, Graz, Österreich) über vier Wochen.

Die Inhaltsstoffe des Präparats OLEOvital®Eisen Femina pro Sachet (1.6g) sind in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2: **OLEOvital®Eisen Femina, Inhaltsstoffe / Sachet (1.6g)** (44)

	/Sachet [1.6g]
Iron	21 mg
Vitamin C	70 mg
Folic acid	400 µg
Vitamin D	10 µg
Vitamin B ₁₂	1.75 µg
Vitamin B ₆	1 mg

Gluten- and lactose free; Xylit, Acesulfam K, Sucralose.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patientinnen mit Major Depression wurden während ihres stationären Aufenthaltes an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz akquiriert.

Einschlusskriterien waren:

- Frauen, Alter über 18 Jahren und prämenopausal (letzte Menstruation 10-20 Tage her)
- Major Depression oder depressive Episode (nach ICD-10)
- Transferrinsättigung <20%
- Hämoglobin <12,5 g/dl
- Serum-Ferritin darf über 30 ng/ml sein (siehe oben: Erhöhung des Ferritinwertes aufgrund möglicher chronischer Inflammation bei Depression)

Ausschlusskriterien waren: jegliche kardiovaskulären, metabolischen oder gastrointestinalen Erkrankungen (wie unter Anderem Zöliakie, gastrointestinale Ulcera, Gastritiden oder parasitäre Erkrankungen), Studienteilnehmerinnen mit Operationen am Gastrointestinaltrakt in der medizinischen Historie, chronische Erkrankungen der Niere, regelmäßige Einnahme von Antazida oder PPIs, Schwangerschaft oder Laktation, Nahrungstoleranzen, vegane Diät, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, aktuelle Teilnahme an anderen klinischen Studien oder Teilnahme an anderen Studien in den letzten 30 Tagen.

Außerdem wurden alle Patientinnen ausgeschlossen, die Eisenpräparate oder Vitaminpräparate in den letzten zwei Monaten eingenommen haben.

3.2.3 Studienablauf

Zu Beginn und am Ende der Studie wurden insgesamt zwei Visiten durchgeführt. Hierbei wurden folgende Daten erhoben: anthropometrische Daten inklusive Größe, Gewicht, BMI, Körpermaße, Anamnese bezüglich Alter, Familienstand, Ausbildungsjahre, aktuelle Medikation, Vorerkrankungen, Erhebung von Gewichtsschwankungen (weight cycling) sowie eine Familienanamnese bezüglich metabolischer Erkrankungen.

Der BMI wurde mit der Formel Gewicht [kg] / Körpergröße [m²] ermittelt.

Es wurden zwei Blutproben (je 30ml) entnommen sowie eine Ernährungsbefragung durchgeführt.

Außerdem wurden verschiedene Fragebögen zum Bewegungs- und Aktivitätsverhalten und zu Stimmung, Schlaf, Ängstlichkeit, Stress und Stressresistenz, kognitiven Funktionen / Defiziten und körperlichen Symptomen ausgegeben und ausgefüllt.

3.3 Datenerfassung und Datenauswertung

Den Studienteilnehmerinnen wurden je nach Zugehörigkeit (depressives Patientinnenkollektiv / Athletinnen) Codes zugeordnet. Die Daten wurden mittels Anamnese, untenstehender Fragebögen sowie der Blutabnahmen erhoben. Die Scores und Ergebnisse wurden in eine Microsoft Excel Tabelle den zugehörigen Patientinnencodes zugeordnet.

Die Daten wurden mittels der Statistiksoftware SPSS (45) ausgewertet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurden die Ergebnisse auf Normalverteilung untersucht. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden bei den anschließenden statistischen Tests berücksichtigt und dementsprechend bei abhängigen Stichproben der t-test oder der Wilcoxon Test auf abhängige Stichproben angewandt. P-Werte unter 0.05 ($p < 0.05$) wurden als statistisch signifikant angesehen.

3.4 Fragebögen

3.4.1 Ernährungsbezogene Fragebögen und Analysen

Das **Wiener Ernährungsprotokoll** dient der Erfassung der Ernährungsqualität sowie der genauen Analyse von Nährstoffen und der exakten Energieaufnahme der teilnehmenden Patientinnen. Es wurde speziell für Österreicher*innen und deren Ernährungspräferenzen sowie – gewohnheiten entwickelt.

Das Ernährungsprotokoll wurde zusammen mit den Patientinnen ausgefüllt und enthält die Ernährungsdaten der letzten 24 Stunden vor den jeweiligen Blutabnahmen.

Die Auswertung erfolgte mittels einer speziellen Ernährungssoftware (dato Denkwerkzeuge 2019, 1060 Wien, Österreich).

Mittels des so genannten **Dietary Inflammation Index** (DII) konnte analysiert werden, wie die individuelle Ernährung der Teilnehmerinnen in Bezug auf dessen inflammatorisches Potential einzuteilen ist. Hierbei kann eine Ernährung von stark antiinflammatorischer - bis hin zur stark proinflammatorischer Ernährung variieren, was sich dementsprechend auch durch Veränderungen der Zytokine im Blut nachweisen lässt (46,47). Der DII wurde auf Basis des Wiener Ernährungsprotokolls erhoben und berechnet. Die Auswertung dieser Daten wurde in einer separaten Arbeit durchgeführt und ist nicht Teil dieser Diplomarbeit.

3.4.2 Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein Fragebogen, welcher aus 21 Kategorien von Symptomen oder Gemütszuständen besteht. Bei jedem dieser Symptome kann aus einer von vier Antwortmöglichkeiten gewählt werden (0-3), was dementsprechend charakterisiert, wie sehr das jeweilige Symptom / der Gemütszustand zutrifft oder nicht zutrifft. Symptome, die im BDI abgefragt werden, sind: Stimmung, Pessimismus, eine Einschätzung des eigenen Versagens, Unzufriedenheit mit sich selbst, Schuldgefühle, Bestrafung, Selbsthass, Vorwürfe an sich selbst, suizidale Gedanken, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Unentschlossenheit, die Veränderung der Wahrnehmung des eigenen Äußeren, Arbeitsschwierigkeiten (Antriebslosigkeit), Schlaflosigkeit, Ermüdbarkeit, Veränderungen des Appetits, Gewichtsabnahme, die Auseinandersetzung / Beschäftigung mit körperlichen Beschwerden und der Libidoverlust. Der Fragebogen wurde in Papierform ausgegeben und von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Der Zeitaufwand hierfür betrug in der Regel 5-10 Minuten. Nachfolgende Tabelle (Tabelle 3) zeigt einen Überblick über die möglichen Ergebnisse und deren Interpretation des BDI (48,49). Wie bereits oben erwähnt wird im klinischen Gebrauch ab einem Wert von 14 von einer (milden) Depression gesprochen (1,49).

Tabelle 3: **Bewertung des Beck-Depressions-Inventars (49)**

Ergebnis	Interpretation
0-13	Keine oder milde Depression
14-19	Milde Depression
20-28	Mittelgradige Depression
29-63	Schwere Depression

Tabelle 3: Je niedriger das Ergebnis des Beck-Depressions-Inventars ist, desto milder ist die Schwere der Depression einzuschätzen. Dieses Ergebnis hat unter Anderem eine direkte Auswirkung auf die anzuwendende Therapie.

3.4.3 Das State-Trait-Angstinventar (STAI-G)

Das State-Trait-Angstinventar (STAI-G) ist ein Fragebogen, welcher aus 40 Fragen besteht und auf einer vier-Punkte-Skala basiert. Der Fragebogen ermittelt zwei Typen von Angst – die Angst als Zustand (State) sowie die Angst als Eigenschaft (Trait). Ein hohes Ergebnis korreliert direkt mit einem höheren Level von Angst. Die Patientinnen haben den Fragebogen selbstständig ausgefüllt und brauchten dafür ungefähr 5-10 Minuten (50).

3.4.4 Fragebogen zu psychosomatischen und physischen Symptomen (PSI-18)

Dieser Fragebogen enthält 18 psychosomatische und physische Symptome, welche auf einer Intensitätsskala von 1-3 (1= Symptom trifft nicht zu, 2 = Symptom trifft zu, aber es wurde kein*e Arzt*Ärztin aufgesucht und 3 = Symptom trifft zu und es wurde ein*e Arzt*Ärztin aufgesucht) in den letzten 30 Tagen erfasst wurden. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen selbstständig ausgefüllt. Die Bearbeitungszeit betrug ungefähr 5 Minuten (51).

3.4.5 Das Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar (PSQI)

Das Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar evaluiert die Schlafqualität der Teilnehmerinnen über die letzten vier Wochen. Er enthält 19 Bestandteile, die sieben Merkmale des Schlafens bewerten lassen. Aus diesen sieben Ergebnissen errechnet sich letztendlich ein Gesamtergebnis für den Test. Ziel des PSQI ist die

Ermittlung der Schlafqualität sowie das Erkennen von möglichen Schlafproblemen bei den Patientinnen. Das Ausfüllen des Testes dauerte ungefähr 5-10 Minuten (52).

3.4.6 Der Comprehensive Trail Making Test (CTMT)

Zur Beurteilung kognitiver Störungen eignet sich der Comprehensive-Trail-Making-Test, bestehend aus visuellen Such- und Sequenzierungsaufgaben. Der CTMT kann unter anderem Beeinträchtigungen im Frontallappen, Fokusschwierigkeiten oder eine herabgesetzte psychomotorische Geschwindigkeit erkennen. Der CTMT wurde unter Aufsicht (Zeit wurde gestoppt) zusammen mit den Patientinnen ausgefüllt (53).

3.4.7 Der Perceived Stress Questionnaire (PSQ20)

Der PSQ20 enthält 20 Items, die von den Patientinnen mit einer Skala von 1 (fast nie (zutreffend)) bis 4 (meistens (zutreffend)) bewertet wurden. Er untersucht die subjektiven Stresserfahrungen der Patientinnen in den letzten vier Wochen.

Ziel des Perceived Stress Questionnaire ist es, die subjektive Wahrnehmung, Bewertung und Weiterverarbeitung von Stressoren festzustellen und diese zu untersuchen. Hierdurch soll auch die Dominanz und Objektivierbarkeit äußerer Stressoren hinterfragt werden. Das subjektive Belastungsempfinden ist mit ausschlaggebend für den Verlauf verschiedener Krankheiten und Störungsbilder. Die genauere Kenntnis dieses Belastungsempfindens dient daher auch der Verbesserung einer Vielzahl von therapeutischen und medizinischen Behandlungen. Die Durchführungsdauer betrug 5-10 Minuten (54).

3.4.8 Die Brief-Resilient Coping Scale (BRCS)

Die Brief-Resilient Coping Scale erfasst, wie flexibel und adaptiv die Patientinnen mit Stresssituationen umgehen können (55). Die Resilienz-Skala umfasst 4 Items, die mittels eines fünf-stufigen Antwortformates bewertet werden (von 1= „trifft überhaupt nicht zu“ bis 5= „trifft voll und ganz zu“). Es können Werte zwischen 4 (geringe Resilienz) und 20 (hohe Resilienz) erreicht werden.

Die BRCS bewährt sich als nützliches Instrument zur Identifikation von Personen, die Interventionen benötigen um deren individuellen Stressbewältigungsstrategien zu verbessern (55).

3.4.9 International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Der IPAQ wird genutzt, um die physische Aktivität der Teilnehmerinnen im Alltag zu quantifizieren. Das Ausfüllen dauerte ebenfalls 5-10 Minuten.

3.5 Laboranalysen

Die Blutproben wurden während den beiden Visiten entnommen. Insgesamt wurden also pro Patientin zweimal 30 ml Blut entnommen.

Die Proben wurden lichtgeschützt und bei +4°C gelagert.

Einerseits wurden bei den Patientinnen die **Biomarker für den Eisenstatus und hämatologische Parameter** bestimmt: Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Vit. C, Hb, Hct, MCV, Hcpidin und CRP.

Andererseits wurden gezielt **oxidative und nitrosative Stressparameter** bestimmt: die totale Peroxidkonzentration im Serum, die endogene Peroxidaseaktivität, die totale antioxidative Kapazität, Autoantikörper gegen oxidiertes Low-density Lipoprotein (OxLDL), Malondialdehyd-modifiziertes LDL (MDA-LDL) sowie symmetrisches und asymmetrisches Dimethylarginin (SDMA, ADMA). In dieser Diplomarbeit wurde sich hauptsächlich auf die Entzündungsparameter Hcpidin, CRP und Ferritin, als Akut-Phase-Protein, fokussiert.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Deskriptive Statistik

An der OLEOvital®Eisen Femina-Pilotstudie nahmen ausschließlich Frauen teil.

Wie bereits oben erwähnt wurden in der Studie zwei Patientinnenkollektive

untersucht. Das eine Kollektiv (Gruppe 0) bestand aus Athletinnen (14 Frauen,

60.9%) mit Eisenmangel, das andere Kollektiv (Gruppe 1) bestand aus

Patientinnen mit einer diagnostizierten depressiven Episode und Eisenmangel (9

Frauen, 39.1%), akquiriert von den Stationen der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin am Landeskrankenhaus (LKH) Universitätsklinikum Graz.

Diese Diplomarbeit und die folgenden Daten beziehen sich ausschließlich auf das Patientinnenkollektiv mit diagnostizierter depressiver Episode (Gruppe 1).

Die anthropometrischen Daten zu Beginn der Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Hier zeigte sich bei den depressiven Patientinnen eine mittlere Größe (Mittelwert (MW) von 170.22 (Standardabweichung/Standard Deviation(SD)) ± 6.61) cm, ein mittleres Gewicht von 68,22 (SD ± 15.15) kg, einem damit sich ergebenden mittleren BMI von 23.50 (SD ± 4.83) kg/m² und einem mittleren Alter von 30.22 (SD ± 10.58) Jahren.

Zum zweiten Termin betrug der BMI hier im Mittel 24.57 (SD ± 3.40) kg/m². Die Veränderung des BMIs war nicht signifikant ($p > 0.05$).

Tabelle 4: Anthropometrische Daten zu Beginn der Studie

(n=9)	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	30.22	10.58	18	49
Größe (cm)	170.22	6.61	160	180
Gewicht (kg)	68.22	15.15	46.3	89.0
BMI (kg/m ²) (1.Termin)	23.50	4.83	15.17	29.41

Neben den anthropometrischen Daten wurden verschiedene qualitative Daten erhoben. Zwei (22.22%) der neun Patientinnen gaben an zu rauchen, eine Patientin (11.11%) nahm hormonelle Kontrazeptiva ein, fünf Frauen gaben an ledig (55.56%) zu sein, drei waren verheiratet (33.33%) und eine geschieden (11.11%). Eine Patientin wurde im Laufe der Studie auf ihren Wunsch aus persönlichen Gründen ausgeschlossen.

4.2 Ergebnisse des Depressionsscores (BDI)

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde allen Studienteilnehmerinnen das Beck-Depressions-Inventar zum selbstständigen Ausfüllen ausgehändigt. In Tabelle 5 sind die Werte aller psychologischen Tests vor und nach der Intervention aufgelistet. Hier ergab sich für den BDI ein mittlerer Score von 31 (SD ± 14.75) am

ersten Termin und 33.25 (SD±16.17) am zweiten Termin. Im Folgenden ist ein Balkendiagramm für beide Termine bei Gruppe 1 dargestellt. Innerhalb der vier Wochen ist ein leichter Anstieg des BDI-Scores im Mittel zu verzeichnen. Dieser Anstieg war nicht signifikant ($p>0.05$).

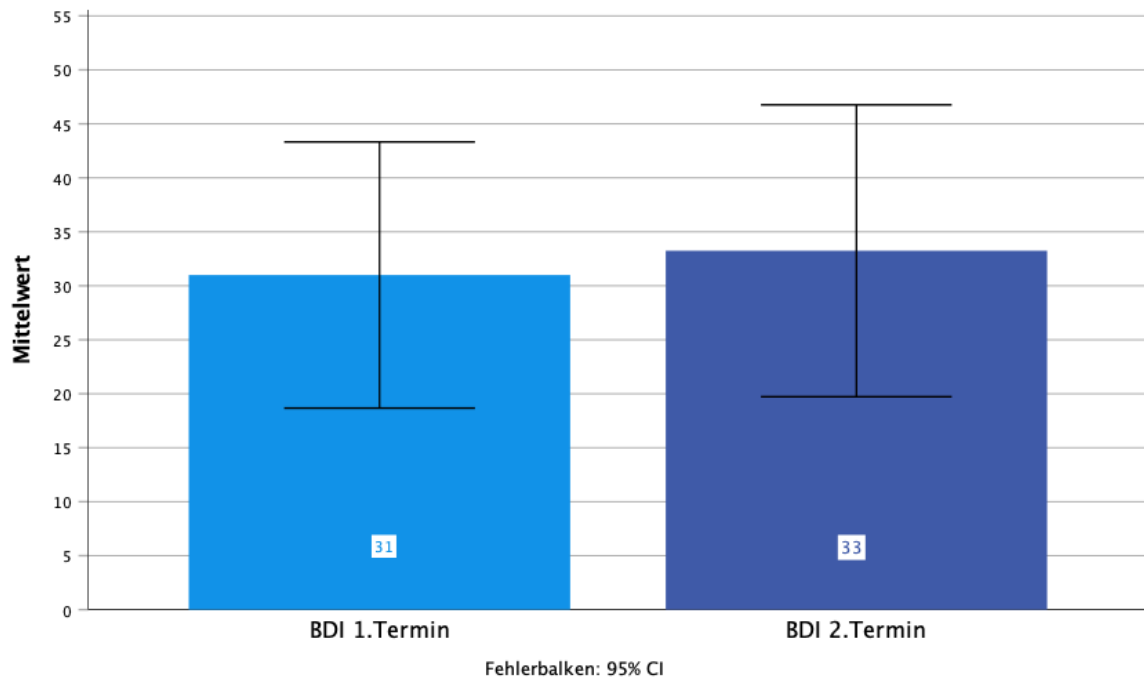


Abbildung 9) **BDI-Scores vor und nach der Intervention**

Graphische Darstellung der Mittelwerte der Beck-Depressions-Inventar (BDI)-Scores von dem ersten und zweiten Termin. Man sieht eine steigende Tendenz in den Mittelwerten vom ersten zum zweiten Termin.

Dieser Anstieg war statistisch nicht signifikant (s.u.) ($p>0.05$)

4.3 Ergebnisse der psychologischen und psychiatrischen Fragebögen

Die Ergebnisse der Fragebögen vor - und nach der Intervention sind in Tabelle 5 dargestellt. Im Rahmen der Studie konnte in Bezug auf die Test(punkt)werte Veränderungen verzeichnet werden, allerdings waren diese ausnahmslos nicht signifikant (zur Signifikanz (Sig.) s.u.). In Tabelle 6 wurden die Differenzen der psychologischen Tests dargestellt, um einen Anstieg oder Abfall der Punktwerte zwischen den Messzeitpunkten zu quantifizieren. Mit dem t-Test auf verbundene Stichproben, beziehungsweise dem Wilcoxon-Test wurde festgestellt, ob die Veränderungen vor- und nach der Intervention signifikant waren. Wie Tabelle 6

zeigt, unterscheiden sich die Punktwerte der psychologischen Tests nicht signifikant vor und nach der Intervention.

Tabelle 5: Allgemeine Ergebnisse der psychologischen und psychiatrischen Fragebögen am ersten und zweiten Termin

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
CTMT-A (Sekunden) 1.Termin	49.78	19.20	25	85
CTMT-A (Sekunden) 2.Termin	43.75	16.14	26	74
CTMT-B (Sekunden) 1.Termin	65.56	26.53	34	121
CTMT-B (Sekunden) 2.Termin	49	32.44	26	123
IPAQ 1. Termin	965.56	664.46	0	2034
IPAQ 2. Termin	4520.88	5023.54	585	14238
BRCS 1.Termin	9.78	3.53	4	14
BRCS 2.Termin	10	4.21	4	18
BDI 1.Termin	31.33	13.83	3	49
BDI 2.Termin	33.25	16.17	4	48
PSI-18 1.Termin	24.67	3.87	21	32
PSI-18 2.Termin	24	3.12	18	27
STAI-G State 1.Termin	61	9.35	49	73
STAI-G State 2.Termin	57.5	17.05	23	77
STAI-G Trait 1.Termin	63.67	7.73	49	73
STAI-G Trait 2.Termin	59.38	15.28	26	72
PSQI 1.Termin	11.11	2.62	8	15
PSQI 2.Termin	11.38	5.01	5	18
PSQ20 Gesamt 1.Termin	77.25	11.96	52	92
PSQ20 Gesamt 2.Termin	65.98	25.39	17	92

Tabelle 5: Ergebnisse der Fragebögen (Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum) sind in Tabelle 5 dargestellt: Der Comprehensive Trail Making Test A (CTMT-A), der Comprehensive Trail Making Test B (CTMT-B), der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), die Brief-Resilient Coping Scale (BRCS), das Beck-Depressions-Inventar (BDI), der Fragebogen zu psychosomatischen und physischen Symptomen (PSI-18), das State-Trait-Angstinventar (STAI-G), das Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar (PSQI) und der Perceived Stress Questionnaire (PSQ20)

Tabelle 6: Psychologische Parameter vor und nach der Intervention und t-Test (Gruppe 1)

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	p-Wert
CTMT-A_diff	-8.25	10.11	-22	4	0.054
CTMT-B_diff	-18.25	31.11	-57	41	0.141
IPAQ_diff	3604.5	5082.98	-273	13446	0.093
BRCS_diff	.38	2.5	-4	4	0.685
BDI_diff	2.25	5.97	-7	14	0.322
PSI-18_diff	-1.13	5	-10	3	0.778
STAIGSTATE_diff	-4.13	11.24	-26	8	0.334
STAIGTRAIT_diff	-4.63	8.38	-23	3	0.128
PSQI_diff	.00	3.70	-3	7	0.778
PSQ20Gesamt_diff	-12.59	18.29	-43.3	13.06	0.093

Tabelle 6: Hier wurden die Differenzen der Mittelwerte aller Testergebnisse vor und nach der Intervention gebildet um steigende (positive Mittelwerte) oder fallende Tendenzen (negative Mittelwerte) in den Punktwerten zu erkennen. Darstellung inklusive Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum und p-Werten (t-Test auf verbundene Stichproben, Wilcoxon-Test). Keiner der Tests zeigte eine signifikante Änderung der Punktwerte im Verlauf der Studie.

Folgende Tests sind in Tabelle 6 dargestellt : Der Comprehensive Trail Making Test A (CTMT-A), der Comprehensive Trail Making Test B (CTMT-B), das International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), die Brief-Resilient Coping Scale (BRCS), das Beck-Depressions-Inventar (BDI), der Fragebogen zu psychosomatischen und physischen Symptomen (PSI-18), das State-Trait-Angstinventar (STAI-G), das Pittsburgh-Schlafqualitätsinventar (PSQI) und der Perceived Stress Questionnaire (PSQ20). Es sind keine signifikanten Veränderungen zu erkennen.

4.4 Ergebnisse der Laboranalysen

Im Rahmen der Studie wurde den Patientinnen vor und nach der Intervention Blut abgenommen. Die Laborwerte sind in Tabelle 7 dargestellt. In weiterer Folge wurden wieder die Differenzen der einzelnen Laborwerte gebildet und mit dem t-Test auf verbundene Stichproben auf Signifikanz untersucht. Es wurde hierbei noch zwischen Laborwerten des Eisenstatus und der entzündungsrelevanten Laborparameter unterschieden. Die einzelnen Differenzen wurden in Tabelle 8 und in Tabelle 9 dargestellt. Ein negativer Wert bedeutet in diesem Fall eine Abnahme des jeweiligen Laborwertes während des Studienverlaufs, positive Werte eine Zunahme.

Tabelle 7: Allgemeine Ergebnisse der Laboranalysen

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1 CRP [mg/l]	2.4	2.3	.3	6.8
2 CRP [mg/l]	2.3	1.5	.3	4.8
1 Hämoglobin [g/l]	122.22	11.25	106	136
2 Hämoglobin [g/l]	125.38	13.46	101	137
1 Transferrin [mg/dl]	285	51.89	162	346
2 Transferrin [mg/dl]	296.38	67.15	166	375
1 Transferrinsättigung [%]	10.22	5.24	4.51	20.39
2 Transferrinsättigung [%]	16.43	8.08	5.19	29.24
1 Ferritin [µg/l]	17.56	12.86	2	36
2 Ferritin [µg/l]	19.50	11.26	5	39
1 Hepcidin c [ng/ml]	7.37	7.28	1.18	23.55
2 Hepcidin c [ng/ml]	6.94	6.67	.8	18.20
1 Eisen [µg/dl]	40.67	23.11	21	88
2 Eisen [µg/dl]	66.00	32.540	24	120

Tabelle 7: Darstellung aller Laborwerte vor (1)– und nach (2) der Intervention mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum.

4.5 Einfluss der vierwöchigen Supplementation von sucrosomalem Eisen auf die gemessenen Laborparameter während der Studie

4.5.1 Eisenstatus

Die Patientinnen nahmen während der Studie vier Wochen lang das oben beschriebene Präparat OLEOvital®Eisen Femina oral ein. Um den Eisenstatus der Patientinnen zu quantifizieren, wurden verschiedene Parameter vor und nach der Einnahme des Präparats analysiert.

In Tabelle 8 wurden die Veränderungen im Eisenstatus dargestellt. Hier wird ersichtlich, dass sich die Werte der Transferrinsättigung und die Serum-Eisenwerte am 2.Termin signifikant von denen der Ausgangswerte (1.Termin) unterscheiden ($p < 0.05$). Beide Werte haben sich signifikant erhöht. Die Werte des Hämoglobins und das Transferrins haben sich nicht signifikant erhöht ($p > 0.05$). Die Ferritinwerte haben sich im Mittel nicht verändert.

Tabelle 8: Veränderungen im Eisenstatus und t-Test auf verbundene Stichproben

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	p-Wert
Hämoglobin [g/l] _diff.	1.13	4.79	-5.00	8.00	0.528
Transferrin [mg/dl]_diff.	19.00	49.23	-32.00	110.00	0.311
Transferrinsättigung [%]_diff	5.49	5.79	-1.56	12.80	*0.031
Ferritin [µg/l]_diff.	.00	9.01	-19.00	11.00	1.00
Eisen [µg/dl]_diff.	23.00	22.89	-6.00	55.00	*0.025

Tabelle 8: Darstellung der Laborwerte des Eisenstatus vor und nach der Intervention als Differenz (diff.) mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum und p-Werten (t-Test auf verbundene Stichproben). Positive Werte verzeichnen einen Anstieg, negative Werte einen Abfall der einzelnen Laborparameter. Es wird ersichtlich, dass die Transferrinsättigung und das gemessene Eisen im Blut der Patientinnen eine signifikante Steigerung im Verlauf der Studie erfahren haben ($p < 0.05$). Die restlichen Werte haben sich nicht signifikant verändert.

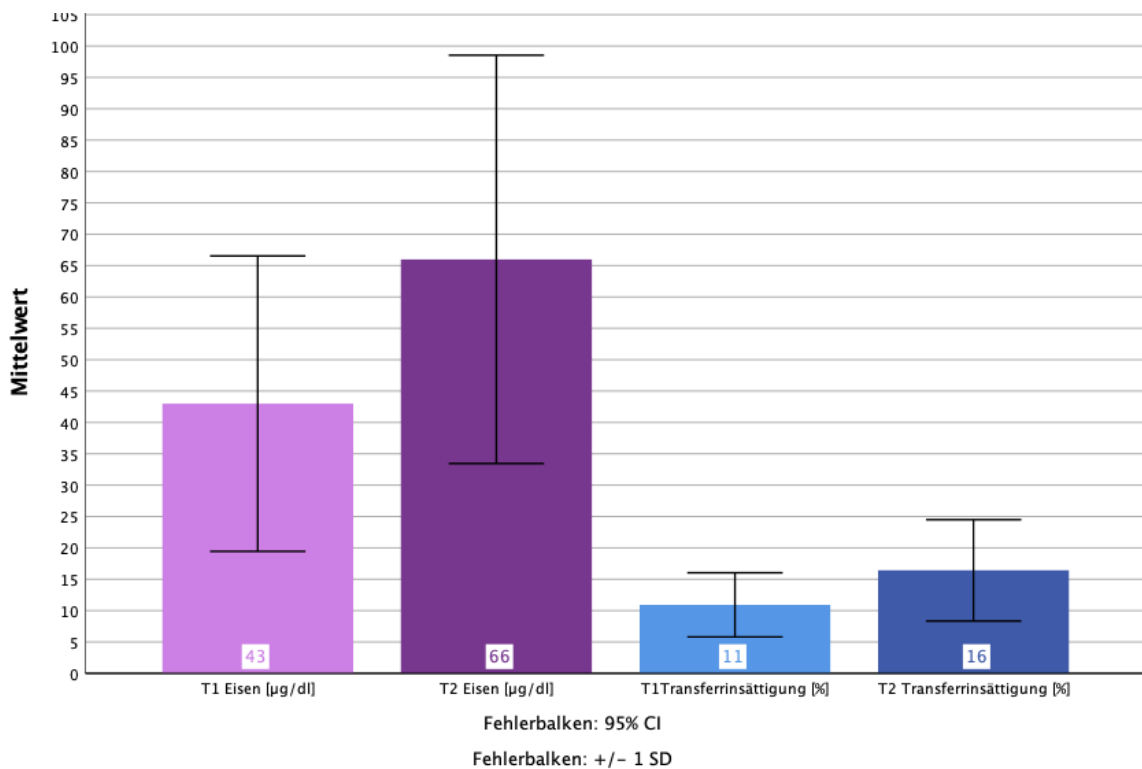


Abbildung 10) Veränderung der Serum-Eisenwerte und der Transferrinsättigungen während der Intervention

Graphische Darstellung der Mittelwerte (inklusive jeweiliger Fehlerbalken) der Eisenwerte (links, lila) und der Transferrinsättigungen (rechts, blau) vor (T1) und nach der Intervention (T2). Es ist ein signifikanter Anstieg dieser beiden Parameter des Eisenhaushaltes zu verzeichnen ($p < 0.05$).

4.5.2 Entzündungsparameter als Marker für den oxidativen Stress

Für die Quantifizierung der Veränderung des oxidativen Stresses während der Studie werden im Folgenden die Entzündungsparameter CRP, Hepcidin und Ferritin (als Akut-Phase-Protein) analysiert.

Tabelle 9: **Veränderungen im oxidativen Stress und t-Test auf verbundene Stichproben**

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	p-Wert
Ferritin [$\mu\text{g/l}$] _{diff.}	.00	9.01	-19	11	1.00
CRP [mg/l] _{diff.}	-.39	2.45	-4.3	3.8	.668
Hepcidin c (ng/ml) _{diff.}	-.26	7.28	-12.68	10.17	.923

Tabelle 9: Darstellung aller entzündungsrelevanten Laborparameter vor und nach der Intervention als Differenzen (diff.) mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum und p-Werten (t-Test auf verbundene Stichproben).

. Positive Werte verzeichnen einen Anstieg, negative Werte einen Abfall der einzelnen Laborparameter. Es wird ersichtlich, dass sich keiner der drei Laborwerte im Studienverlauf signifikant verändert hat.

Die Werte am 2.Termin und die Ausgangswerte (am 1.Termin) unterscheiden sich bei keinem der Entzündungsparameter signifikant ($p > 0.05$).

4.6 Korrelation zwischen Depressionsscore, Entzündungsparametern und Eisenstatus

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und Depressionsscore in der Studienpopulation herzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse für die Daten zu Beginn der Studie erstellt. Dazu wurde zuerst untersucht ob die Höhe der Punktwerte des Beck-Depressions-Inventar mit den einzelnen Laborwerten des Eisenstatus korrelieren.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zusammengefasst. Es zeigt sich, dass keiner der gemessenen Laborwerte für den Eisenstatus signifikant mit der Höhe des Beck-Depressions-Inventar korreliert.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse des BDIs mit den Entzündungsparametern CRP und Hepcidin zu Beginn der Studie dargestellt. Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Tabelle 10: Korrelation des Eisenstatus mit dem BDI

		T1 Hämoglobin [g/l]	T1 Ferritin [µg/l]	T1 Transferrin [mg/dl]	T1 Eisen [µg/dl]	T1 Transferrin- sättigung [%]
T1 BDI	Korrelations- koeffizient	-.460	-.622	.250	-.100	-.517
	Sig. (2-seitig)	.213	.074	.516	.797	.154
	N	9	9	9	9	9

Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse (Spearman-Rho) des Beck-Depressions-Inventar-Scores (BDI) und den Laborwerten des Eisenstatus am ersten Termin (T1). Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den Eisenwerten und dem BDI.

Tabelle 11: Korrelation der Entzündungswerte mit dem BDI

		T1 Hepcidin c (ng/ml)	T1 CRP [mg/l]
T1 BDI	Korrelationskoeffizient	.117	-.469
	Sig. (2-seitig)	.765	.203
	N	9	9

Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse (Spearman-Rho) des Beck-Depressions-Inventar-Scores (BDI) und den Entzündungswerten CRP und Hepcidin am ersten Termin (T1). Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den Laborwerten und dem BDI.

Bei einer weiteren Korrelationsanalyse nach der Intervention konnte festgestellt werden, dass der BDI hier mit dem CRP signifikant korreliert (Siehe Abbildung 11). Die zugehörigen Daten wurden in Tabelle 12 dargestellt. Es wird eine signifikante Korrelation mit negativ-monotoner Beziehung zwischen CRP und BDI am zweiten Termin ersichtlich (Spearman-Rho= -0.826, $p < 0.05$)

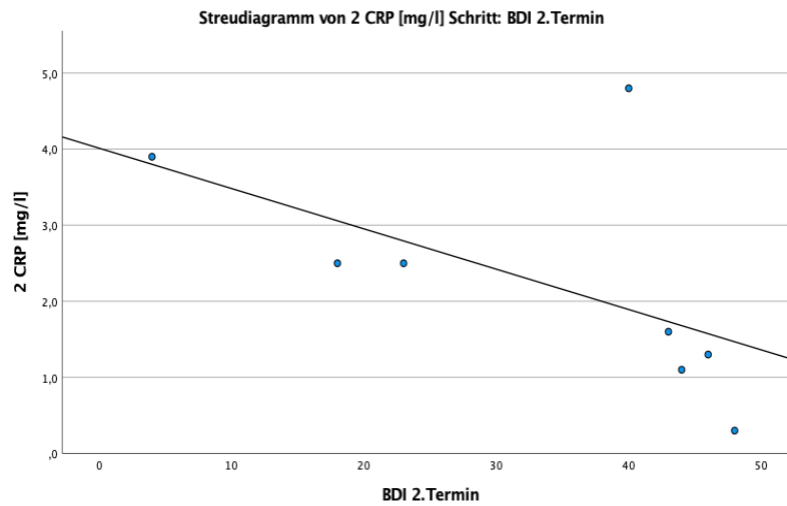


Abbildung 11) **Streudiagramm CRP und BDI 2. Termin**

Streudiagramm C-reaktives Protein (CRP) und Beck-Depressions-Inventar (BDI) vom zweiten Termin (2) inklusive linearer Anpassungslinie. Es wird ersichtlich, dass eine negativ-monotone Beziehung zwischen den beiden Werten nach der Intervention besteht.

Tabelle 12: Korrelation CRP und BDI am 2. Termin

		BDI 2. Termin
2 CRP [mg/l]	Korrelationskoeffizient	-,826*
	Sig. (2-seitig)	,011
	N	8

Tabelle 12: Darstellung der Spearman-Korrelation zwischen dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) und dem C-reaktiven Protein (CRP) am zweiten Termin (nach der Intervention). Es zeigt sich eine signifikante Korrelation mit negativem Korrelationskoeffizienten, was auf eine negativ-monotone Beziehung der beiden Werte hinweist.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde untersucht, ob eine vierwöchige Eisensupplementation - bei depressiven Patientinnen mit einem labordiagnostisch gesicherten Eisenmangel - Auswirkungen auf oxidative Stressparameter, den Eisenstatus oder auf psychologische Parameter hat.

Zu Beginn der Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und einer diagnostizierten „depressiven Episode“ geben könnte. Diese Hypothese stützt sich darauf, dass Patient*innen bei beiden Erkrankungen von ähnlichen Symptomen berichten. Diese sind beispielsweise Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwierigkeiten oder Antriebslosigkeit.

In weiterer Folge werden die oben dargestellten statistischen Ergebnisse beschrieben, interpretiert und daraus Schlussfolgerungen gezogen. Die Hypothese wird hierbei, zur besseren Übersicht, in drei Teilhypothesen aufgeteilt.

5.1 Teilhypothese 1: Sucrosomales Eisen hat nach vierwöchiger Einnahme einen Effekt auf den Eisenstatus

Beim Eisenstatus konnte gezeigt werden, dass es während der vierwöchigen Supplementation des Eisenpräparates OLEOvital®Eisen Femina zu **signifikanten Veränderungen** der Transferrinsättigung und des Serum-Eisens bei den Patientinnen kam.

Die restlichen Laborwerte des Eisenstatus haben sich nicht signifikant verändert.

In der Diagnose des Eisenmangels ist die **Transferrinsättigung** einer der wichtigsten Marker zur Einschätzung der Schwere eines Eisenmangels. Niedrige Werte, wie sie bei unseren Patientinnen vorkamen, können auf eine unzureichende Erythropoese hinweisen (siehe oben – Eisenmangelanämie als nicht-hämolytische Anämieform). Wie bereits oben erwähnt, kann unter anderem eine Transferrinsättigung von unter 16-20 % einen Eisenmangel diagnostizieren (56). Bei unseren Patientinnen konnte nachgewiesen werden, dass bereits die vierwöchige Supplementation mit dem Eisenpräparat OLEOvital®Eisen Femina eine signifikante Erhöhung der Transferrinsättigung auf im Mittel 16.43%

(SD±8.08) (von im Mittel 10.22% (SD±5.24)) erreicht hat. In Bezug auf diesen Laborwert hat die vierwöchige Eisensupplementation dementsprechend eine signifikante Besserung des Eisenmangels erzielt.

Die Erhöhung des **Serum-Eisens** ist weniger aussagekräftig, da dieses durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird und dementsprechend stark variieren kann. Der Einfluss durch den physiologisch circadianen Rhythmus wurde durch die gleichen Blutentnahmebedingungen (morgens, nüchtern) berücksichtigt und hat hierbei keine Auswirkung auf das oben genannte Ergebnis. Generell wird der Kontrolle des Serum-Eisens in der Nachsorge einer Eisensubstitution eine untergeordnete Rolle zugeordnet (56). Aus diesem Grund haben diese Veränderungen im Serum-Eisen keine relevante Aussagekraft für die Fragestellung unserer Studie.

Folgende **(Einfluss-)Faktoren** und **Limitationen** sind bei der Betrachtung dieser Ergebnisse des Weiteren zu beachten: Bei der Therapie eines Eisenmangels ist vor allem, neben dem Anstieg der oben genannten Transferrinsättigung, die Veränderung des Hämoglobins relevant.

Laut den Leitlinien für Eisenmangel und Eisenmangelanämie kann nach vierwöchiger oraler Eisensubstitutionstherapie ein mittlerer Anstieg des Hämoglobins von 1-2 g/dl möglich sein. Die Laborwerte sollten so lange kontrolliert werden, bis ein normaler Eisenstatus erreicht ist. Es wird empfohlen eine orale Eisentherapie vier bis sechs Monate fortzuführen (56).

Unsere Patientinnen hatten im Mittel einen Hb-Anstieg von 1.13 g/l (SD±4.79), was 0.113 g/dl entspricht und damit weit unter dem oben genannten erwarteten Anstieg nach vier Wochen liegt. Dieser Anstieg war, wie bereits oben erwähnt, nicht signifikant.

Ein möglicher Grund für den nicht-signifikanten Anstieg des Hämoglobins könnte der Ausgangswert des Hämoglobins (zu Beginn unserer Studie) gewesen sein. Das mittlere Hämoglobin unserer Patientinnen zu Beginn der Studie lag bei 122.22 g/l, was je nach Literatur genau an der Grenze zum Eisenmangel liegt (Eisenmangel bei Hb<12.3g/dl bei Frauen (56)).

Die Patientinnen mit grenzwertig - bis normalen Hb-Werten wurden in die Studie eingeschlossen, da die Transferrinsättigungen einerseits durchwegs markant niedrige Werte aufwiesen (im Mittel 10.22% mit einem Maximum von knapp 20%)

und andererseits das Serum-Ferritin, welches als entscheidender Marker für den aktuellen Eisengehalt im Körper fungiert (=Speichereisen), durchwegs unter 30 µg/l lag und damit den Eisenmangel bei unseren Patientinnen bewiesen hat. Diese grenzwertig-normalen Hämoglobinwerte können allerdings dazu beigetragen haben, dass die Substitutionstherapie nicht gleichmäßig effektiv angeschlagen hat, wie bei Patient*innen mit einer schweren Eisenmangelanämie (mit deutlich niedrigeren Hb-Werten, wie sie in den oben genannten Leitlinien beschrieben wurden). Da in den meisten Empfehlungen zur Eisensubstitutionstherapie von Patient*innen mit schwerwiegenderem Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie ausgegangen wird, können hier die Effekte einer Eisentherapie deutlich markanter ausfallen als in unserer Studienpopulation. Auch der Zeitraum von vier Wochen, welcher in den oben genannten Leitlinien als Orientierung zur Hb-Kontrolle gegeben wird, ist kein Zeitraum, in dem immer ein signifikanter Hb-Anstieg zu erwarten ist, vor allem nicht, wenn die Hb-Werte an der Grenze eines diagnostizierbaren Eisenmangels liegen (s.o.). Je nach Literatur wird beispielsweise eine aussagekräftige Kontrolle erst nach drei Monaten empfohlen, was bei unserer Studienpopulation möglicherweise ein besserer Beobachtungszeitraum für die Hb-Veränderungen gewesen wäre (57).

Was zusätzlich eine wichtige Rolle in der Verlaufskontrolle einer Eisensupplementation spielt, ist die im gleichen Zeitraum erfolgte Ernährung. Wie bereits oben erwähnt, spielt diese eine wichtige Rolle bei einem Eisenmangel und kann diesen allein bereits signifikant beeinflussen (17,28). Die eisenreiche Ernährung ist vor Allem bei einem moderaten Eisenmangel therapeutisch relevant. Je deutlicher sich der Eisenmangel präsentiert (tiefere Hb-Abfälle, schwerere Symptomatik) beziehungsweise je nach zugrundeliegender Ursache (akuter Blutverlust, Malabsorption), desto invasiver muss gehandelt werden. Im Extremfall müssen Patient*innen parenterale Eisenpräparate oder Erythrozytenkonzentrate erhalten. Bei einem moderaten Eisenmangel, bei dem der Abfall des Hämoglobins nur knapp unter der Norm zu verzeichnen ist, kann eine ernährungstherapeutische Intervention oder -Edukation bereits gute Ergebnisse erzielen. Bei schweren Eisenmangelanämien ist diese Therapieoption in der Regel unzureichend (28). Unsere Patientinnen hatten, wie bereits oben erwähnt, im Mittel einen Hämoglobinwert, der knapp unter der oben genannten Grenze von 12,3 g/dl lag.

Dementsprechend kann der Eisenmangel unserer Patientinnen in die Kategorie eines moderaten Eisenmangels eingeordnet werden.

Die Patientinnen befanden sich größtenteils in stationärer Behandlung, bei der auf eine ausgewogene Ernährung geachtet wurde. Auch eine ärztliche Edukation oder eine mögliche Selbstedukation über die richtigen Ernährungsgewohnheiten bei einem Eisenmangel können zu Veränderungen im Eisenhaushalt beigetragen haben.

Vor Allem hervorzuheben ist hierbei, dass die Patientinnen angeleitet wurden auf die ausreichende Zufuhr von Orangensaft oder anderen Vitamin-C-haltigen Getränken während der Studie zu achten, um die generelle Eisenresorption des Präparats zu verbessern. Dies hat natürlich nicht nur auf die Resorption des Eisenpräparats an sich sondern auch auf die allgemeine Ernährung positive Auswirkungen (s.o.).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es innerhalb dieser Studie zu signifikanten Veränderungen in der Transferrinsättigung und dem Serum-Eisen bei unseren Teilnehmerinnen gekommen ist. Da vor Allem der Anstieg der Transferrinsättigung ein guter Marker für eine erfolgreiche medikamentöse Intervention ist, kann davon ausgegangen werden, dass das sucrosomale Eisenpräparat eine signifikante Wirkung auf den Eisenmangel unserer Teilnehmerinnen hatte.

Eine angepasste Ernährung mit möglicher Achtsamkeit der Teilnehmerinnen auf eisenhaltige Nahrungsmittel und der bewussten Vitamin-C-Einnahme (in Form von beispielsweise Orangensäften) könnte einen zusätzlichen positiven Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben.

Für die **klinische Implikation** ist festzuhalten, dass die bereits in diesem kurzen Zeitraum signifikante Veränderung der Transferrinsättigung die Effektivität des Eisenpräparats bestätigt. Eine orale Therapie mit OLEOvital®Eisen Femina sollte bei Patientinnen mit nachgewiesenem Eisenmangel und einer depressiven Episode dementsprechend in Betracht gezogen werden. Ein dementsprechendes prästationäres Screening auf Eisenmangel ist sinnvoll.

Für **weitere klinische Studien** sollte ein längerer Beobachtungs- und Interventionszeitraum gewählt werden, da dieser zu signifikanten Veränderungen

in den restlichen Laborparametern des Eisenstatus führen könnte (zum Beispiel des Hämoglobins und des Serum-Ferritins). Daraus könnte sich eine größere Aussagekraft über die Effektivität der oralen Eisensupplementation mit OLEOvital®Eisen Femina bei depressiven Patientinnen ergeben.

5.2 Teilhypothese 2: Sucrosomales Eisen hat nach vierwöchiger Einnahme einen Effekt auf den oxidativen Stress

Unsere Patientinnen hatten weder zu Beginn noch am Ende der Studie erhöhte CRP-Werte, was die zuvor anamnestisch erfragten chronisch-entzündlichen oder akut-entzündlichen Erkrankungen größtenteils ausschloss. Auch das Ferritin, welches bereits im oben genannten Eisenstatus beobachtet wurde, war bei unseren Teilnehmerinnen, aufgrund des vorhandenen Eisenmangels, von Beginn an niedrig. Auch hieraus konnte unterstützend abgeleitet werden, dass der Eisenmangel ein echter Eisenmangel und keine Anämie der chronischen Entzündung (siehe oben) ist, bei welchem das Ferritin per Definition nachweislich erhöht ist. Im Verlauf unserer Studie konnte dann festgestellt werden, dass die vierwöchige Supplementation des sucrosomalen Eisens **keine signifikanten Änderungen** der Laborwerte CRP, Hepcidin oder Ferritin erbrachte.

Inflammatorische Signale, wie pro-inflammatorischen Zytokine, können einen direkten Einfluss auf die Stimmung und damit auf die Entstehung von depressionsartigen Symptomen haben (37).

Ziel dieser Studie war unter Anderem zu beobachten, ob die Supplementation mit dem sucrosomalen Eisenpräparat Marker des oxidativen Stresses beziehungsweise inflammatorische Marker (CRP, Hepcidin, Ferritin) einerseits signifikant senkt, andererseits ob diese möglicherweise signifikant durch die Eisensupplementation erhöht werden.

Bei unseren Patientinnen lag eine diagnostizierte depressive Episode vor, welche, wie bereits oben erwähnt, mit oxidativem Stress als auslösender Faktor in Verbindung gebracht wird. Dies ist unter anderem auf die Wirkung pro-inflammatorischer Zytokine auf den Tryptophanhaushalt, auf die Kortison-

Synthese und auf neurodegenerative Prozesse in Folge von oxidativem Stress zurückzuführen (31,36,37).

Nach Dantzer et al. (37) leiden Patient*innen mit chronischen Erkrankungen, welche eine chronisch-inflammatorische Komponente aufweisen, wie Diabetes Mellitus Typ 2 oder verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, häufiger an Depressionen als gesunde Vergleichsgruppen (37).

Auch die Aktivierung der HPA-Achse (s.u.) scheint eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Entstehung depressionsartiger Symptome im Kontext einer Inflammation zu spielen. Ein großer limitierender Faktor in den aktuellen Studien ist allerdings, dass inflammatorische Biomarker zwar signifikant häufiger erhöht sein können als in der Normalbevölkerung, allerdings nicht bei jeder depressiven Episode nachweislich erhöht sein müssen (37).

Als Gegenregulation gegen den nachweislichen oxidativen Stress während einer Depression, kommt es zur Erhöhung der antioxidativen Serum-Marker, wie zum Beispiel der Superoxiddismutase (SOD), welche unter medikamentöser Therapie wieder absinken können (31).

Eisen nimmt eine zentrale Rolle in der psychologischen Entwicklung und in zahlreichen Strukturen im Gehirn, aber auch in der Zellatmung ein (siehe oben). Durch seine zytotoxischen Eigenschaften kann Eisen vor Allem in Regionen mit erhöhter Vulnerabilität für oxidativen Stress eine hohe Gefahr darstellen. Das Gehirn nimmt hierbei eine besondere Stellung ein: Durch den markanten Sauerstoffverbrauch und das hohe Potential der Lipidperoxidation (vor Allem durch die hohe Anzahl an ungesättigten Fettsäuren und dem großen Vorkommen von Eisen zum Beispiel in Cytochrom-C) sowie die begrenzte Anzahl an Antioxidantien, ist die Gefahr für Schädigungen durch freie Sauerstoffradikale hier recht hoch (31). Eisen, welches als Elektronen-Akzeptor oder Elektronen-Donator fungieren kann, kann leicht zur Entstehung von Hydroxylradikalen beitragen und dementsprechend Schädigungen an verschiedensten Strukturen, unter anderem an Lipiden oder an der DNA führen, was vor Allem bei Eisenüberladung (siehe unten) relevant wird (18).

Eine gewisse Eisenüberladung im Gehirn scheint mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert zu sein, welche aufgrund der oben genannten Entstehung von reaktiven Sauerstoffverbindungen hervorgerufen werden kann. Die durch diesen oxidativen Stress entstehenden Schädigungen an neuronalen

Strukturen, wie zum Beispiel an monoaminen Neurotransmitterrezeptoren, werden mit psychiatrischen Erkrankungen wie mit der Depression in Verbindung gebracht (31).

Aus diesem Grund wurde in dieser Studie auf die Veränderungen der oxidativen Stressparameter als einerseits die Ursache depressionsartiger Symptome andererseits als Entstehungsreaktion aus der Eisensupplementation geachtet.

Limitierend bei diesen Ergebnissen ist nun ist anzumerken, dass die erhobenen Marker des oxidativen Stress von Beginn an sehr niedrig waren und dementsprechend schwierig die Interpretation der Effekte der oralen Eisensupplementation ausfällt. Eine signifikante Senkung dieser Entzündungsparameter ist selbst durch antiinflammatorische Medikamente von diesem Stand aus in der Regel nicht weiter möglich, da die Werte bereits im physiologischen (nicht-inflammatorischen) Normalbereich liegen, beziehungsweise sogar relativ niedrig sind (wie beim Serum-Ferritin). Eine effektive Senkung wäre möglicherweise nur durch eine massive Immunsuppression möglich gewesen, weswegen nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ob die Eisensupplementation an sich nicht trotzdem einen Einfluss auf den oxidativen Stress / neuroinflammatorische Komponenten der Depression hat. Die Parameter, die in dieser Studie erhoben wurden, waren möglicherweise nicht geeignet, um den Einfluss auf den oxidativen Stress zu quantifizieren (Alternativen s.u.). Die Entstehung reaktiver Sauerstoffverbindungen, welche nachweislich zu neurodegenerativen Prozessen führen und als Ursache von depressiven Erkrankungen diskutiert werden, wurden – in Bezug auf das Körpereisen – vornehmlich bei gesteigertem Eisengehalt *im Gehirn* beobachtet. Diese psychologischen Veränderungen sind allerdings vor Allem bei massiven Eisenintervention (zum Beispiel bei intraperitonealer Injektion von Eiseninfusionen bei Ratten) nachgewiesen worden (58) und wurden bisher noch nicht bei oraler Eisensupplementation beim Menschen beobachtet.

Eine gute Alternative für einen labordiagnostischen, oxidativen Stressparameter wäre die Messung der SOD im Serum. Als Antioxidans ist es, wie bereits oben erwähnt, häufig bei depressiven Patient*innen im Sinne einer antioxidativen Gegenregulation erhöht und kann unter antidepressiver Therapie nachweislich

sinken (31). Weitere gute Kontrollmarker der (Neuro-)Inflammation wären das MDA und verschiedene Zytokine, da diese nachweislich in der Major-Depression erhöht sein können (31). Hierfür könnten vor Allem TNF- α , IL-6 und lösliche IL-2-Rezeptoren (31) in weiteren Studien untersucht werden.

Am Ende der Studie konnte zudem eine signifikante, **negativ-monotone Korrelation** zwischen dem gemessenen CRP und dem Beck-Depressions-Inventar hergestellt werden ($p=0.011$, Spearman-Rho=-0.826). Generell wird, wie bereits oben erwähnt, in vielen Studien eine positive Korrelation von einigen Zytokinen (wie zum Beispiel IL-6, TNF- α und dem Akut-Phase-Protein CRP) und psychologischen Erkrankungen beschrieben. Hierbei wird auch immer wieder die Depression erwähnt. Andere Studien berichten aber auch von gegenteiligen Ergebnissen, was vor Allem das CRP betrifft (31,37,59).

Häufig wird davon ausgegangen, dass das CRP in depressiven Patient*innen im Rahmen verschiedener Komorbiditäten falsch-hoch sei und dass aus diesem Grund das Bild einer positiven Korrelation der Depression und des CRPs vorgetäuscht wird. Als ein Verlaufsmarker einer „einfachen“ Inflammation (zum Beispiel einer bakteriellen Pneumonie) eignet es sich in der Regel sehr gut. Vor Allem bei älteren Proband*innen sei ein erhöhtes CRP auf Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (31,37,59). Tatsächlich ist es allerdings so, dass das CRP häufig gar keine Korrelation mit depressiven Erkrankungen oder anderen psychischen Erkrankungen aufweist (59).

Die oben beschriebenen positiven Korrelationen wurden vor allem in verschiedenen Zytokinen detektiert (31), allerdings in der Regel nicht im CRP. Generell ist hierbei anzumerken, dass unsere Patientinnen im Mittel eher jünger waren (Mittelwert 30.22 Jahre), was altersbedingte, chronisch-inflammatorische Erkrankungen generell unwahrscheinlicher macht.

Ein möglicher Schluss, der daraus und aus oben genannten Studien gezogen werden kann, ist, dass das CRP, aufgrund seiner großen Schwankungsbreite und seinen verschiedenen Einflussfaktoren, alleine kein guter Marker für die Quantifizierung von oxidativem Stress in der Depression ist.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vierwöchige Supplementation mit dem sucrosomalen Eisenpräparat keine signifikante Senkung der gemessenen

inflammatorischen Parameter, unter Beachtung der oben genannten Limitationen, erbracht hat. Es konnte zudem keine signifikante Erhöhung dieser Parameter, im Sinne einer durch das Eisenpräparat hervorgerufenen, pathologischen oxidativen Stressreaktion, nachgewiesen werden. Die bereits zu Beginn der Studie vorliegenden, niedrigen Werte der gemessenen Entzündungsparameter lassen nur eine mäßige Aussagekraft über die Effektivität der oralen Eisentherapie auf den oxidativen Stress zu (s.u., alternative Laborparameter in zukünftigen Studien). In unserer Studie konnte eine negativ-monotone Korrelation zwischen BDI und CRP am zweiten Termin hergestellt werden. In anderen Studien wurden hier positive oder gar keine Korrelation beschrieben (59). Auch zu Beginn unserer Studie lag keine signifikante Korrelation zwischen dem BDI und dem CRP vor, was zusammenfassend die Ungenauigkeit des CRPs, als Marker des oxidativen Stress, in depressiven Erkrankungen bestätigt.

Bei den **klinischen Implikationen** ist anzumerken, dass, wie bereits oben erwähnt, eine orale Eisentherapie bei moderatem Eisenmangel zwar sinnvoll ist, eine generell großzügige Eisentherapie (v.a. parenteral) aus psychiatrisch/psychologischer Sicht, wenn möglich, vermieden werden sollte, da, wie bereits oben erwähnt, erhöhte Eisenspiegel durch deren oxidative Auswirkungen auf das Gehirn mit neurodegenerativen Erkrankungen und psychiatrischen Symptomen in Verbindung gebracht werden können (siehe oben). Das CRP sollte, aufgrund seiner enormen Schwankungsbreite und seiner zahlreichen Einflussfaktoren nicht als Screeningparameter für den oxidativen Stress verwendet werden.

Es sollten **weitere klinische Studien** zur Exploration der Auswirkungen einer Eisensupplementation auf oxidativen Stress und psychiatrische Parameter durchgeführt werden. Hierfür ist aus unserer Studie abzuleiten: Das CRP sollte, bei fehlenden Vorerkrankungen oder - klinischen Zeichen einer Inflammation nicht erhoben werden. Es sollte in den folgenden Interventionsstudien durch verschiedene inflammatorische Marker ersetzt werden. Hierbei hervorzuheben sind vor Allem peripheres IL-6, lösliche IL-2-Rezeptoren, TNF- α , die SOD oder das MDA im Serum.

5.3 Teilhypothese 3: Sucrosomales Eisen hat nach vierwöchiger Einnahme einen Effekt auf psychologisch / psychiatrische Parameter

Einer der wichtigsten Parameter dieser Studie war der Einfluss der Eisensupplementation bei Patientinnen mit gesichertem Eisenmangel (siehe oben) auf psychische und psychiatrische Parameter. Hier wurde vor allem auf die Entwicklung depressiver Symptome während der Studie geachtet, welche durch das Beck-Depressions-Inventar (BDI) subjektiv quantifiziert wurden.

Die Möglichkeit einer wirksamen Eisensubstitution auf psychische Parameter wurde damit begründet, dass Patient*innen mit Eisenmangel von sehr ähnlichen Symptomen berichten wie bei einer unipolaren Depression. Hierzu zählen unter anderem Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Abgeschlagenheit. Eine Therapie des Eisenmangels bessert nachweislich diese Symptome (siehe oben).

Eisen ist zudem an zahlreichen Prozessen im Körper beteiligt. Hierzu zählen unter anderem die adäquate Neurogenese (vor allem im Kindesalter), die Zellatmung, die Funktion zahlreicher Enzyme (bei denen Eisen als Ko-Enzym fungiert) und die Neurotransmittersynthese (s.o.) (24,58). Hierbei sind vor allem der Dopamin- und Serotoninstoffwechsel hervorzuheben, deren Dysfunktion, wie unten beschrieben, auch in der Depression eine zentrale Rolle spielt. Eine Eisenmangelanämie wird deswegen häufig mit psychiatrischen Erkrankungen, wie der Depression, in Verbindung gebracht (24,58). Die Entstehung der Depression ist multifaktoriell und aktuell noch nicht vollständig verstanden. Um eine Therapie einleiten zu können und um nachvollziehen zu können, wie und wodurch die Depression positiv beeinflusst werden kann, werden im Folgenden die Hintergründe dargestellt.

Die Depression kann ein sehr breites klinisches Spektrum mit unterschiedlichsten Formen und Ausprägungen aufweisen. Es existieren allerdings verschiedene Erklärungsansätze und Risikofaktoren, die eine Depression begünstigen (1,3). Generell wird davon ausgegangen, dass eine depressive Episode ein Ergebnis eines **multifaktoriellen Geschehens** ist (1,3). Das Zusammenspiel verschiedenster Faktoren zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes ist vor Allem durch die Patient*innen selbst, deren Genetik, Vergangenheit, Umfeld sowie

deren eigenes Verhalten begründet und somit auch in seiner Ausprägung höchst vielfältig (1,3).

Eine wichtige Rolle scheinen **genetische Faktoren** zu spielen: Beispielsweise weisen Personen mit Familienmitgliedern, welche bereits selbst an einer Depression erkrankt sind, ein markant erhöhtes Risiko von bis zu 20% auf, später selbst an einer Depression zu erkranken (1,3,4). Mittels Zwillingsstudien konnte sogar ein Risiko von bis zu 65% für das Auftreten einer affektiven Störung und bis zu 50% für die Präsentation einer depressiven Episode festgestellt werden. Eine exakte Genlokalisierung konnte trotz zahlreicher, breit angelegter Studien noch nicht zu 100% bestätigt werden (1,3,4).

Des Weiteren sind **neurobiologische, psychologische** sowie verschiedene **Umwelt- und Sozialfaktoren** maßgeblich an der Entstehung einer Depression beteiligt. Hierbei sind zahlreiche Ereignisse zu nennen, wie unter Anderem schwere persönliche Krisen, der Tod im engsten Umfeld, Beziehungsprobleme, Stress im Beruf und viele weitere psychosoziale Faktoren (1,3,5).

Als zentrale Ursache der Depression wird seit langer Zeit die sogenannte **Monoaminhypothese** beziehungsweise Amin-Defizit-Hypothese diskutiert (1,3). Grundsätzlich besagt diese Hypothese, dass bei depressiven Patient*innen ein Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin (NA), Serotonin (5-Hydroxytryptamin bzw. 5-HT) sowie Dopamin im synaptischen Spalt vorliegt und dieser Mangel letztendlich Depressionen auslösen kann (1,3).

Diese Hypothese wurde vor Allem durch die Wirkung antidepressiver Medikamente unterstützt, da diese hier auf unterschiedliche Art Einfluss auf die Konzentration dieser Neurotransmitter nehmen können. Beispielsweise wird durch die trizyklischen Antidepressiva eine unselektive Wiederaufnahmehemmung aus dem synaptischen Spalt induziert, welche aus diesem Grund dort für eine Erhöhung der 5-HT- und NA-spiegel verantwortlich ist (siehe Abbildung 12) (1,3). Klinische Symptome der Depression werden dabei nachweislich vermindert. Des Weiteren kann durch die Gabe des Medikaments „Bupropion“ eine selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmung verursacht werden, welche ebenfalls bei depressiven Episoden, sowie bei Raucherentwöhnung erfolgreich angewandt wird (60).

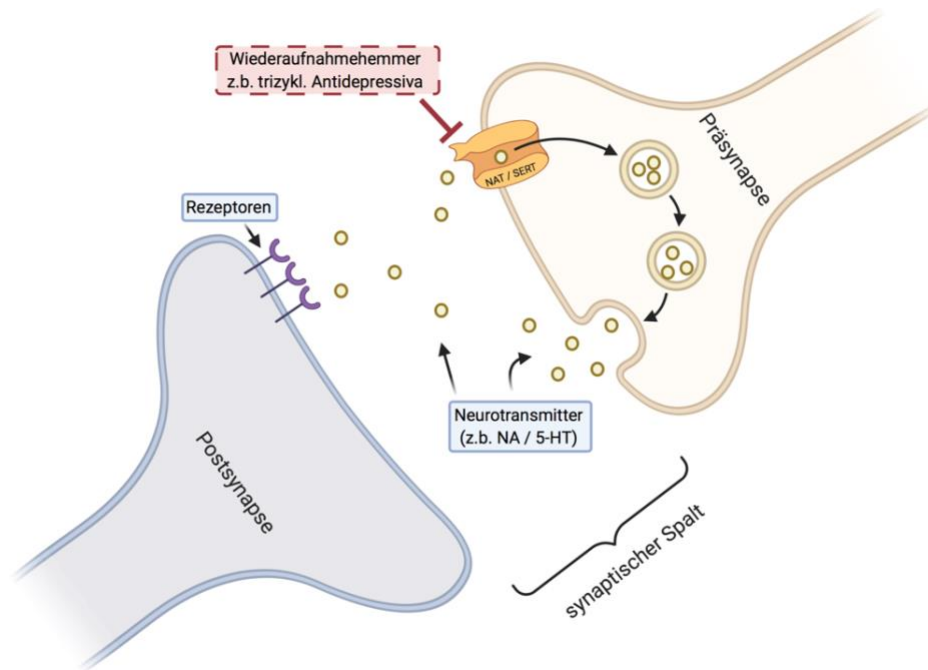


Abbildung 12) **Antidepressiva und ihre Wirkung am synaptischen Spalt** (nach (60)) (Created with BioRender.com)

Wirkung unter anderem durch Blockade der Wiederaufnahmetransporter „NAT“ und „SERT“ an der Präsynapse. NA=Noradrenalin, 5-HT=Serotonin

Zusätzlich wird zum Beispiel, durch die Gabe von „Reserpin“, einem Antihypertensivum, eine Entspeicherung, das heißt eine verstärkte Freisetzung von NA aus den präsynaptischen Vesikeln, verursacht (3,60). Die nachfolgende Neusynthese von NA ist dabei deutlich langsamer als der Verbrauch, der durch die Entleerung der Vesikel entsteht. Daraus folgen absolute Konzentrationsminderungen von NA im synaptischen Spalt, welche sich klinisch als depressive Symptomen präsentieren können, was zusätzlich die Monoaminhypothese unterstützt (3,60).

Was allerdings gegen diese Hypothese spricht, ist, dass beispielsweise Amphetamine, welche als indirekte Sympathomimetika ebenfalls eine Wiederaufnahmehemmung der oben genannten Neurotransmitter im zentralen Nervensystem auslösen, keineswegs zu einer Minderung der depressiven Symptomatik beitragen. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass verschiedene Studien die Wirkung von Amphetaminen entweder in Kombination mit Antidepressiva oder als Lead-In-Therapie sogar als ausgesprochen gute Therapiemöglichkeit vorschlagen (61).

Die ursprüngliche Aussage der fehlenden Wirkung von Amphetaminen bei Depressionen wird hierbei häufig auf den Einsatz des Phenylethylamins „Methylphenidat“ bezogen, welches unter anderem als Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)-Medikament eingesetzt wird und dem, je nach Literatur, vermutlich nur ein geringer Effekt auf depressive Symptome zugeschrieben wird (61).

Die Erhöhung von Neurotransmittern im synaptischen Spalt durch Antidepressiva scheint deshalb bei weitem nicht die einzige Ursache für deren Wirkung bei depressiven Patient*innen zu sein. Die aktuelle Hypothese geht eher von einer Dysbalance zwischen cholinergem- und serotonergem- beziehungsweise noradrenergem System als Ursache der Depression aus (3). Vermutlich spielen zusätzlich intrazelluläre Veränderungen, speziell im Bereich verschiedener Signaltransduktionswege, beispielsweise über die Wirkung verschiedene G-Proteine und die Ausbildung von second-messenger-Molekülen, eine entscheidende Rolle (3).

Weitere Ursachen der Depression scheinen im Zusammenhang mit **neurodegenerativen und neuromodulierenden Faktoren** zu stehen. Generell wurde festgestellt, dass bei depressiven Patient*innen eine variabel ausgeprägte Hirnatrophie vor Allem im Bereich des limbischen Systems, speziell im Hippocampus, nachzuweisen ist (1,3,30).

Einen entscheidenden Beitrag zur Neurogenese aber auch zur Neurodegeneration scheint hierbei physischer, aber auch psychischer Stress zu spielen. Bei depressiven und suizidalen Patient*innen konnte eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA)-Achse nachgewiesen werden (siehe Abbildung 13) (3,30).

Mittels eines so genannten Dexamethason-Suppressionstests kann festgestellt werden, ob eine regelrechte Funktion der HPA-Achse besteht. Bei der Gabe von Dexamethason sollte bei physiologischer Reaktion des Körpers eine verringerte Sekretion des endogenen Kortisons über negative Rückkopplung erfolgen, um das von außen zugeführte Dexamethason zu kompensieren (3,30). Bei einem Großteil depressiver Patient*innen konnte eine Fehlfunktion der HPA-Achse festgestellt werden, da bei Gabe von Dexamethason keine Suppression der Kortisonsynthese stattfand (siehe 1.3) (3,30).

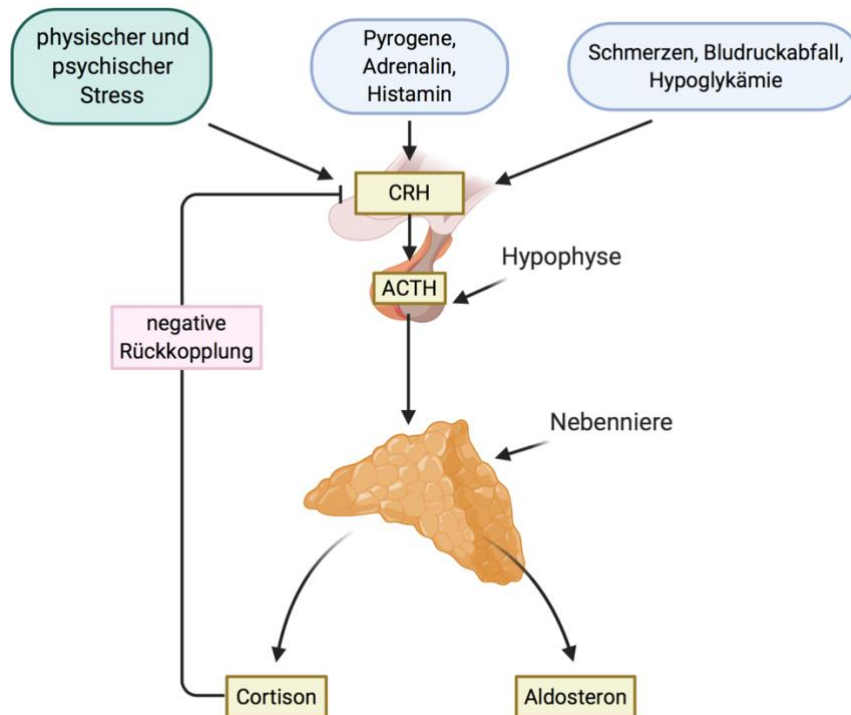


Abbildung 13) **Ursachen von Cortisol- und Aldosteronüberschuss** (nach (15)) (Created with BioRender.com)

Auswirkungen verschiedener Faktoren (in den Ovalen) auf den Kortikoliberin (CRH) und damit im Weiteren auf den Kortikotropin (ACTH)- und Kortison-Spiegel. Im grünen Oval: physischer und psychischer Stress als Aktivator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse in der Depression.

Über die erhöhten Kortikoliberin (CRH)- und Kortikotropin (ACTH)-Spiegel, bei aktivierter HPA-Achse, kommt es in weiterer Folge zu einer massiven Erhöhung der Kortisonsekretion aus den Nebennierenrinden (3,30).

Entscheidend ist nun der **Einfluss des hohen Kortisonspiegels auf neuronale Strukturen**: Es kommt zu neurodegenerativen Prozessen, die vor Allem auf die verringerte Expression des so genannten „Brain-derived-neurotrophic-factor“ (BDNF) zurückzuführen sind (3,30). Dieser Faktor ist, unter physiologischen Konzentrationen, verantwortlich für die neuronale Zellerhaltung und Zellproliferation, vor allem im Hippocampus aber auch zum Beispiel im präfrontalen Kortex oder der Amygdala. Durch den Anstieg von Kortison unter Stress kommt es nun zu einer deutlichen Abnahme der Konzentration von BDNF in diesen Hirnarealen, was dementsprechend neurodegenerative und sogar neurotoxische Folgen nach sich ziehen kann und mit den klinischen Symptomen einer Depression assoziiert wird. Die genaue Ursache wird in einer Methylierung verschiedener Desoxyribonukleinsäure (DNA) – Abschnitte des BDNF-Gens, vor Allem im Bereich des Hippocampus und der Amygdala, vermutet (3,30).

Hervorzuheben ist hierbei einerseits, dass die Dauer der Depression direkt mit dem Schweregrad der neuronalen Atrophie zu korrelieren scheint. Andererseits scheint durch eine Therapie mit Antidepressiva eine gegenteilige morphologische Reaktion des Nervensystems stattzufinden: nämlich eine gewisse, nachweisliche Neurogenese der oben genannten Hirnareale (3,30).

Zusätzlich konnte durch Tiermodelle herausgefunden werden, dass eine sehr frühe Stressinduktion in der Entwicklung, zum Beispiel bei sehr früher Trennung von Mutter und Kind, ein deutlich erhöhtes Depressionsrisiko für später erwachsene Individuen darstellt (30,62). Die Ursache liegt hierbei in einer massiven frühkindlichen kortison- beziehungsweise stressinduzierten Depression der BDNF-Expression. Diese ist vor Allem durch die hohe Plastizität neonataler Gehirne begründet, welche dementsprechend noch viel sensibler auf verschiedene Stressfaktoren reagieren (30,62).

Auch der fehlende Körperkontakt der Mutter zum Kind kann in den ersten Lebenswochen und -Monaten eine derartige Stressreaktion des Neugeborenen auslösen, weswegen früher Hautkontakt zur Mutter unter Anderem in den Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) empfohlen wird (63).

Weitere Faktoren, die für eine Entstehung sowie den Verlauf einer Depression verantwortlich sind, scheinen neuroimmunologischer und – inflammatorischer Art zu sein (siehe Punkt 1.3) (31).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung einer Depression kann der **circadiane Rhythmus** der Patient*innen sein. Es konnte nachgewiesen werden, dass es zu massiven Veränderungen der Schlafphasen, speziell der Phase des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafs, bis hin zu schweren Schlafstörungen bei Patient*innen mit Depression kommt (siehe Zusatzsymptome der depressiven Episode) (3,4,64). Hierbei ist zu betonen, dass es vor Allem während den Jahreszeiten mit einer geringeren Anzahl an Sonnenstunden pro Tag, also von Herbst bis Frühling, deutlich häufiger zur Ausbildung einer so genannten „saisonalen Depression“ kommt, wie bereits oben erwähnt (3,4,64).

Speziell die Veränderung des Melatoninspiegels scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Die Einflussnahme in die Synthese von Melatonin wird sich bei der so genannten „Lichttherapie“ zu Nutze gemacht und verbessert nachweislich die Symptome der saisonalen Depression (65).

Um bei unseren Patientinnen nun eine Quantifizierung der Depression im Verlauf und um den Einfluss unserer Intervention zu untersuchen, wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI) verwendet.

Der initiale Testwert (vor der Intervention) des BDIs lag im Mittel bei 31.33 (SD±13.83). Nach der Intervention lag der Testwert des BDIs bei 33.25 (SD±16.17). Diese Veränderung (MW 2.25, SD±5.97) war **nicht signifikant** ($p>0.05$).

Dementsprechend kann bei unseren Patientinnen im Mittel von einer schweren depressiven Episode ausgegangen werden, welche sich im Laufe der Studie nicht signifikant verändert hat.

Es wurden zudem **Korrelationsanalysen** von BDI und den Parametern des Eisenstatus sowie der oben genannten Entzündungsparameter angefertigt.

Beim Eisenstatus und dem BDI bestanden keine signifikanten Korrelationen ($p>0.05$), was bedeutet, dass es keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Depression (gemessen an den subjektiven Beschwerden mittels BDI) und der Schwere des nachgewiesenen Eisenmangels in unserer Studienpopulation gab. Die Beschwerden, die die Patientinnen mittels BDI beschreiben, scheinen, bei Zusammenschau der labordiagnostischen Parameter, unabhängig vom Schweregrad des Eisenmangels zu sein. Ein möglicher Schluss, der hieraus gezogen werden kann, ist, dass die beiden Erkrankungen in unserer Studienpopulation koexistieren und generell koexistieren können, allerdings nicht unbedingt miteinander zusammenhängen müssen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Beschwerden, ist eine genaue Analyse der Erkrankungen dementsprechend essentiell. Eine gute Aussagekraft haben diese Ergebnisse, aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren auf die Depression und den Eisenmangel, die zeitliche Begrenztheit der Studie und das Fehlen weiterer (labor)diagnostischer Parameter (z.B. weitere Entzündungsparameter (s.o.), andere psychologische Untersuchungen (s.u.) etc.) allerdings nicht. Eine labordiagnostische Analyse eines Eisenmangels sollte allerdings aufgrund dieser Korrelationsanalyse auf jeden Fall prästationär durchgeführt werden (s.u.).

Es bestand zudem kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Höhe der gemessenen Werte des oxidativen Stresses in unserer Studienpopulation, was, wie beim Eisenstatus, teilweise auch dem kleinen Patientinnenkollektiv zuzuschreiben ist (zu den weiteren Limitationen der oxidativen Stressparameter siehe oben).

Beim Trail-Making-Test A (CTMT-A) konnte festgestellt werden, dass die Verbesserung der Patientinnen annähernd signifikant waren ($p=0.054$). Dies kann auf eine mögliche kognitive Verbesserung im Studienverlauf zurückzuführen sein. Wesentlich wahrscheinlicher ist allerdings, dass die Patientinnen sich in diesem Test verbessert haben, weil sie sich an die Absolvierung des Tests vor der Intervention erinnern konnten. Bei dem CTMT werden die Patientinnen aufgefordert Zahlen- und oder Buchstabenreihenfolgen auf einem Blatt Papier in aufsteigender Reihenfolge (z.b. 1-15 oder A-O) zu verbinden. Diese sind über das Blatt verteilt und sind bei erstmaliger Durchführung für viele Teilnehmerinnen eine Herausforderung. Die Zeit, die sie dafür benötigen, wird notiert. Da unsere Teilnehmerinnen bereits nach vier Wochen die exakt gleichen Tests erneut durchführen sollten, war eine annähernd signifikante Verbesserung der Teilnehmerinnen zu erwarten, da allein durch die Kenntnis des Testablaufes an sich eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse zu erwarten ist. Eine Zunahme der Konzentrationsfähigkeit, während der stationären, psychiatrischen Behandlung ist zudem ein Einflussfaktor, der die Aussagekraft einer alleinigen Einflussnahme der Eisensupplementation auf das Ergebnis verfälscht und damit insgesamt unwahrscheinlich macht.

Die restlichen psychologisch/psychiatrischen Tests wiesen keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf auf.

Generell ist bei den Ergebnissen **limitierend** anzumerken, dass alle Fragebögen und Tests von den Patientinnen selbst ausgefüllt wurden und sich viele der Patientinnen vor und nach der Intervention in stationärer Behandlung im LKH Graz befanden. Die Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung, wie der Depression, bedarf generell einer langfristigen, multimodalen Therapie. Die Dauer der Depression und dessen Therapie richtet sich dabei, wie bereits oben erwähnt, vor

allein nach dem Schweregrad. Unsere Patientinnen hatten im Mittel schwere depressive Episoden mit einem BDI-Score von >30, was bedeutet, dass die Dauer der Therapie inklusive der Erhaltungstherapie einige Monate bis Jahre andauern kann, bis ein ähnlicher psychischer Zustand wie vor der Depression erreicht wird (wenn dies überhaupt möglich ist).

Die Komplexität der Erkrankung und deren Therapie sowie die kleine Studienpopulation macht es in dieser Studie schwierig, ein homogenes, vergleichbares Patientinnenkollektiv herzustellen.

Ein weiterer Punkt, der diese These stützt, ist, dass unsere Patientinnen unterschiedliche Arten von Depressionen aufwiesen. Auch wenn der Schweregrad im Mittel eher im hohen Bereich lag (siehe BDI-Score), waren unter den Patientinnen Frauen mit akuten aber auch mit chronisch-rezidivierenden Depressionen und darunter dementsprechend auch Patientinnen, die bereits jahrelange Therapien hinter sich hatten.

Die Therapie, besonders die hier notwendigen medikamentösen Interventionen und die dementsprechend sehr variablen Therapiekonzepte, die erstellt und befolgt werden müssen, sind Faktoren, die in die erfolgreiche Therapie der Depression mit einbezogen werden müssen und werden deswegen im Folgenden erläutert.

Generell kann, wie auch bei unseren Patientinnen bereits erwähnt, eine Behandlung einer schweren Depression weit über ein Jahr hinaus andauern (1,3,4). Auch wenn die Akutphase der Erkrankung meist nach einer Therapie von drei bis vier Monaten abklingt, besteht trotzdem weiterhin die Gefahr eines Rückfalls, beziehungsweise eines Rezidivs, vor Allem wenn der*die Patient*in wieder in alte Muster zurückfällt und zur auslösenden Ursache der Depression zurückkehrt oder diese fortbesteht (beispielsweise in eine überlastende Familiensituation) (siehe Abbildung 14) (1,3,4).

Aus diesem Grund bildet die Grundlage der Behandlung einer depressiven Episode die vollkommene Entlastung der Patient*innen aus deren aktuellen Pflichten, wie zum Beispiel die des Berufes oder einer möglichen familiären oder finanziellen Belastung (wenn nötig auch im stationären Setting).

Die Psychotherapie und kontinuierliche Unterstützung sowie Betreuung der Patient*innen durch die behandelnden Ärzte*Ärztinnen ist somit entscheidend für den Krankheitsverlauf (1,3,4).

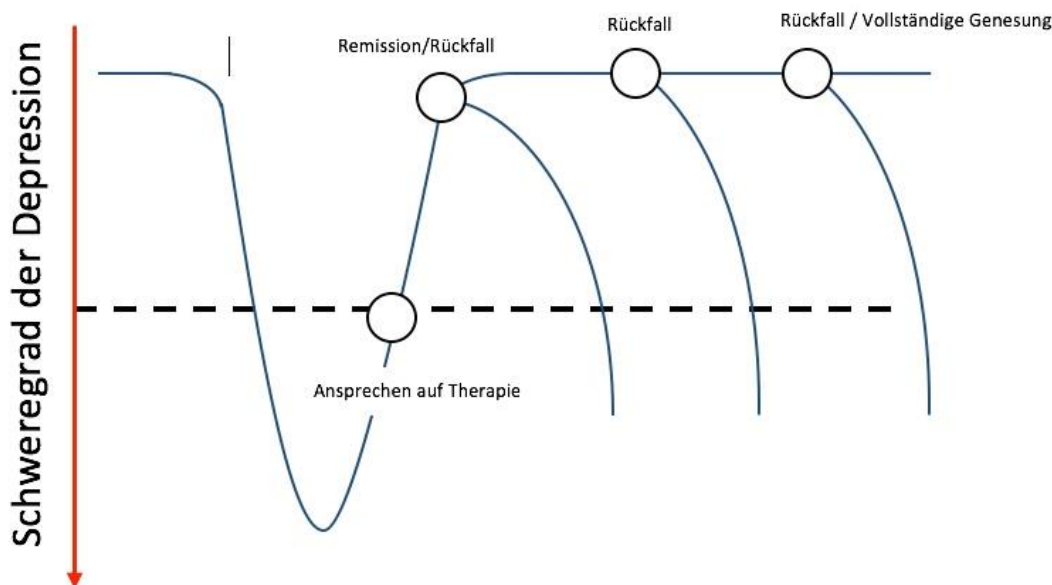


Abbildung 14) **Verlauf der Depression unter Therapie** (nach (1))
 Auf der X-Achse ist die Zeit, auf der inversen Y-Achse der Schweregrad der Depression dargestellt. Man beachte unter anderem die Phasen eines möglichen Rückfalles.

Grundsätzlich lässt sich die Therapie zeitlich in eine Akut-, eine Erhaltungs- und eine Langzeittherapie gliedern (1,3,4,64).

Im primär **akuten** Krankheitszustand der Patient*innen sollte auf Basis der Symptome eine rasche Therapie eingeleitet werden und evaluiert werden, ob es zu einer stationären Behandlung kommen soll. Hierbei bilden Faktoren wie akute Suizidalität oder eine erfolglose, ambulante Therapie eine absolute Indikation für die stationäre Aufnahme und eine medikamentöse Therapie. Die akute Behandlungsdauer liegt hier bei ungefähr 6-12 Wochen (1,3,4,64).

Die **Erhaltungstherapie** richtet sich dabei, wie der Name bereits andeutet, an eine kontinuierliche Erhaltung des Gesundheitszustandes der Patient*innen und an eine Prävention von Rückfällen auf mittel- bis langfristige Zeit. Diese schließt direkt an die Akuttherapie an und dauert ungefähr bis zu 12 Monate (nach Beginn der Akuttherapie). Entscheidend hierbei ist, dass in dieser Phase häufig akute Rückfälle auftreten (bis zu 60% nach 6 Monaten).

Ziel der Erhaltungstherapie ist diese zu verhindern (1,3,4,64).

Letzten Endes muss auf Dauer durch eine angemessene **Langzeittherapie** über 6-18 Monate vor Allem eine Entstehung von Rezidiven verhindert werden. Das angestrebte Ziel einer vollständigen Symptomfreiheit wird neben der psychiatrischen Behandlung vor Allem durch eine medikamentöse Therapie erzielt (1,3,4,64).

Die **Basis der Therapie** einer depressiven Erkrankung bildet die Begleitung des*der Patient*in durch die behandelnden Ärzte*Ärztinnen. Anlaufstellen bilden hier neben Psychiater*innen natürlich vor Allem die allgemeinmedizinischen Ärzte*Ärztinnen, welche bei unspezifischen somatischen Symptomen häufig zuerst konsultiert werden (1,3,4,65).

Bei gering ausgeprägter Symptomatik oder bei Ablehnung einer Behandlung von Patient*innenseite spielt vor Allem das Abwarten und die Unterstützung durch therapeutische Gespräche die Grundlage der Behandlung (1,3,4,65).

Der nächste wichtige therapeutische Ansatzpunkt bei einer depressiven Episode ist die **Psychotherapie**. Ein generell relevanter Punkt hierbei ist die konkrete Aufklärung der Patient*innen über ihre aktuelle Situation sowie über ihre Therapiemöglichkeiten (1,3,4,65).

Unter dem Begriff der „*Psychoedukation*“ werden hierbei alle Prozesse zusammengefasst, welche eine unterrichtende und unterstützende Funktion für die Patient*innen und deren Angehörige zur Bewältigung der depressiven Erkrankung bilden (1,3,4,65). Da Patient*innen häufig eine gewisse Ausweglosigkeit in ihrer Situation verspüren, ist es außerdem von großer Bedeutung, den Patient*innen früh deutlich zu machen, dass es für ihre Erkrankung sehr wohl Therapiekonzepte und Lösungen gibt (1,3,4,65).

Bei der Psychotherapie kann man verschiedene **Therapiekonzepte** unterscheiden.

Bei der so genannten **Verhaltenstherapie** wird angenommen, dass der*die Patient*in durch ein erlerntes negatives Verhalten seine*ihre depressive Symptomatik progredient verschlimmert (1,3,4,65).

Das Ziel der Verhaltenstherapie ist das Durchbrechen von krankheitsauslösenden Verhaltensmustern. Den Patient*innen soll wieder zu neuer Selbstsicherheit und eigenständiger, aktiver Problemlösung verholfen werden, um in belastenden Situation nicht wieder in eine depressive Haltung zu verfallen. Praktisch geschieht

dies zum Beispiel durch eine gemeinsame Erarbeitung der auslösenden Stimuli sowie durch das Ersetzen des alten Verhaltensmusters.

Der*die Patient*in muss hierbei allerdings auch einen gewissen Willen zur Besserung aufbringen, da die Situationen und die neuen Verhaltensmaßnahmen trainiert beziehungsweise geübt werden müssen (1,3,4,65).

Bei der **interpersonellen Psychotherapie**, welche als Kurzzeittherapie über ungefähr 12-20 Wochen ausgelegt ist, werden in drei Phasen unterschiedliche, depressionsauslösende Ursachen besprochen und behandelt. Typische Faktoren sind hierbei unverarbeitete Trauer, verschiedene Beziehungsprobleme zu Familienangehörigen, soziale Isolation oder Rollenwechsel beziehungsweise Rollenkonflikte (1,3,4,65).

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei der Behandlung einer depressiven Erkrankung bildet die **medikamentöse Therapie**.

Vor allem im Bereich der mittelgradigen bis schweren depressiven Episode ist der Effekt einer psychopharmakologischen Therapie am effektivsten. Eine der wichtigsten Indikationen für eine rasche medikamentöse Intervention bildet die akute Suizidalität der Patient*innen (1,3,4,66).

Obligat ist hierbei, wie bereits oben erwähnt, die vollständige Aufklärung und Unterrichtung der Patient*innen über die Wirkung der Medikation, um eine angemessene Compliance beziehungsweise Adhärenz zu erreichen. Für viele Patient*innen ist die Therapie mit Antidepressiva immer noch stark stigmatisiert und deswegen sind viele Patient*innen eher abgeneigt ihre medikamentöse Therapie durchgängig fortzuführen. Des Weiteren entfalten Antidepressiva ihre vollständige Wirkung erst nach einem Zeitraum von ungefähr 2-3 Wochen, was bei unaufgeklärten Patient*innen nicht selten zum Abbruch der Therapie führt (1,3,4,66).

Bei zeitlich langanhaltenden Therapien kommt es außerdem zu einer rapiden Abnahme der Adhärenz, da Patient*innen sich häufig kurzfristig besser fühlen oder aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen eigenständig den Abbruch der medikamentösen Therapie einleiten. Das Risiko eines Rückfalls erhöht sich in solchen Fällen massiv und muss ebenfalls durch ausführliche Edukation der Patient*innen verhindert werden (1,3,4,66).

Grundsätzlich verursachen Antidepressiva eine Erhöhung der Neurotransmitter NA, 5-HT und Dopamin im synaptischen Spalt (1,3,4,66). Diese erhöhten Konzentrationen verursachen zwangsläufig eine verstärkte Aktivierung unter anderem postsynaptischer noradrenerger alpha- und beta-Rezeptoren sowie serotonerger 5-HT-Rezeptoren und entfalten ihre Wirkung nach dem Prinzip der Monoaminhypothese (siehe oben). **Vier Gruppen** von Wirkmechanismen und Antidepressiva werden hierbei grundsätzlich unterschieden (siehe Abbildung 12) (1,3,4,60,64,66):

1. Neurotransmitter-Wiederaufnahmehemmer

Diese hemmen die Wiederaufnahme von NA, 5-HT und Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Hierzu zählen unter anderem die (unselektiven) trizyklischen Antidepressiva (TCA), die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), die selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI) sowie die Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitoren (1,3,4,60,64,66).

2. (reversible) Monoaminoxidase-Hemmer

Sie hemmen das Enzym „Monoaminoxidase-A (MAO-A)“ in der Präsynapse, welches normalerweise für den Abbau der Neurotransmitter, nach Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt, verantwortlich ist. *Irreversible* MAO-A-Hemmer werden aufgrund ihrer schweren ZNS- und kardialen Nebenwirkungen nur noch bei therapieresistenten, schweren Depressionen eingesetzt (1,3,4,60,64,66).

3. Antidepressiva mit Hauptwirkung an präsynaptischen Rezeptoren

Diese entfalten ihre Wirkung über eine Blockade präsynaptischer alpha-2- oder 5-HT_{1b}-Rezeptoren. Diese Rezeptoren werden normalerweise bei einer hohen Konzentration von Neurotransmittern im synaptischen Spalt aktiviert und hemmen somit die weitere Freisetzung von NA oder 5-HT.

Hierzu zählen die Noradrenalin- und Serotonin-spezifische Antidepressiva (NaSSA), die Serotonin-Antagonist und Reuptake-Inhibitoren (SARI) sowie weitere Rezeptormodulatoren, wie zum Beispiel *Agomelatin*, ein Antagonist am 5-HT_{2c}-

Rezeptor und Agonist an Melatoninrezeptoren, welcher den zirkadianen Rhythmus normalisiert (1,3,4,60,64,66).

4. **Phytopharmakologisches Antidepressivum: Johanniskraut**

Es wirkt über den Inhaltsstoff *Hyperforin* als unselektiver Reuptakeinhibitor für Noradrenalin, Dopamin und Serotonin sowie durch das enthaltende *Hypericin* als MAO-Hemmstoff (s.o.). Johanneskraut wird nur bei leichten Depressionen eingesetzt und ist aufgrund seiner zahlreichen Interaktionen mit anderen Medikamenten beziehungsweise deren Einfluss auf die Pharmakokinetik nicht als first-line-Medikament in Gebrauch (1,3,4,60,64,66).

Die wichtigsten Medikamente bei mittelgradigen bis schweren Depressionen sind die Gruppe der sogenannten **SSRIs**: ihre antidepressive, antriebssteigernde, aber auch anxiolytische Wirkung, sowie ihre deutlich geringeren bis ausbleibenden Nebenwirkungen (unter anderem anticholinerg, proarrhythmogen oder teratogen (nur bei TCAs)) favorisieren sie im klinischen Gebrauch gegenüber den TCAs (1,3,4,60,64,66). SSRIs werden aus diesem Grund vor allem gerne bei älteren - aber auch schwangeren Patient*innen eingesetzt (1,3,4,60,64,66). Des Weiteren sind sie bei der Behandlung einer Dysthymia (s.o.) oder bei atypischen Depressionen die Therapie der Wahl.

Wichtig hierbei ist allerdings zu nennen, dass SSRIs besonders bei depressiven Kindern und Jugendlichen die Suizidalität massiv erhöhen. Die Ursache hierbei liegt in einem verzögerten Eintritt der antidepressiven Wirkung mit gleichzeitigem, früherem Wirkeintritt des antriebssteigernden Effektes: Patient*innen mit hohem Suizidrisiko neigen hierbei dann zu Beginn der Therapie leichter zu suizidalen Handlungen, da diese zuvor nur noch durch ihre Antriebslosigkeit verhindert wurde. Aufgrund dieses verspäteten antidepressiven Effektes wird bei diesen Patient*innen zu Beginn der Therapie mit SSRIs eine Co-Medikation mittels Benzodiazepinen empfohlen, welche unter anderem eine sedierende Wirkung aufweisen (1,3,4,60,65,66).

Die Symptome einer Überdosierung von SSRIs vor allem in Kombination mit MAO-Hemmern werden als so genanntes **Serotonin-Syndrom** zusammengefasst. Zu den vegetativen Symptomen des Serotonin-Syndroms

zählen vor Allem Tachykardie, Hypertonie, Tachypnoe, Mydriasis, Hyperthermie mit starkem Schwitzen und gastrointestinale Nebenwirkungen, wie schwere (v.a. gastrale) Blutungen. Hinzu kommen die zentralnervösen Effekte wie Halluzinationen oder Verwirrtheit und die neuromuskulären Erregungsstörungen wie Tremor oder Krämpfe, die im schlimmsten Fall zu einer Rhabdomyolyse führen können (1,3,4,60,65,66).

Generell sollte bei einer antidepressiven, medikamentösen Behandlung, nach ausführlicher Medikamentenanamnese, zuerst nur mit einem Medikament begonnen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu verhindern. Wie bereits oben erwähnt kann allerdings bei agitierten Patient*innen prophylaktisch zusätzlich ein Benzodiazepin gegeben werden. Neben der Edukation der Patient*innen über die Wirklatenz eines Antidepressivums (siehe oben) sollte bei einem Medikamentenwechsel - je nach Medikament - eine gewisse Karenzfrist eingehalten werden, um Nebenwirkungen, wie einem Serotonin-Syndrom, vorzubeugen (1,3,4,60,65,66).

Bei **Therapieresistenz** können weiter Schritte wie eine Dosiserhöhung (nicht bei SSRIs), eine Kombinationstherapie, beispielsweise ein SSRI in Kombination mit einem NaSSA, eine Elektrokrampftherapie oder eine so genannte „Augmentationstherapie“ eingeleitet werden (1,3,60,64,65).

Bei Letzterer wird nachweislich durch die Gabe eines zusätzlichen, nicht antidepressiven Medikaments, beispielsweise Quetiapin oder auch Lithium, eine Besserung der pharmakologischen Wirkung der Antidepressiva und damit der klinischen Symptomatik erzielt.

Während der Erhaltungstherapie kann dann durch eine Fortsetzung des erfolgreich wirkenden Medikaments das Risiko eines Rezidivs deutlich vermindert werden (1,3,60,64,65).

Diese ausgeprägte Variabilität der Therapie, der kurze Zeitraum zwischen den beiden Messzeitpunkten aber auch die oben beschriebene multifaktorielle Genese der Depression an sich, macht es in unserem Studiendesign nur begrenzt möglich, die Eisentherapie als singulären Faktor für mögliche Auswirkungen auf die Depression zu betrachten. Das kleine Patientinnenkollektiv verstärkt diese Faktoren zusätzlich und führt in unserer Studie zu einer nur schwachen Aussagekraft der oben genannten Ergebnisse.

Zudem kommt **limitierend** hinzu, dass die subjektiven Veränderungen der Psyche, bei Patient*innen mit einer unipolaren Depression, innerhalb einer Zeitspanne von 2-4 Wochen, häufig begrenzt bis gar nicht wahrgenommen werden.

Auch wenn von einer Wirklatenz der medikamentösen Intervention von in der Regel zwei Wochen ausgegangen wird, kann bei einer unipolaren Depression nicht immer von einer subjektiven Besserung der Beschwerden in diesem Zeitraum ausgegangen werden. Aus diesem Grund ist die Auswertbarkeit des Beck-Depressions-Inventars, welches auf der subjektiven Beschreibung der depressiven Symptome beruht, generell nur begrenzt geeignet um eine gute Aussage über den psychischen Status der Patient*innen zu erhalten.

Um die Zusammenhänge der beiden Erkrankungen weiter zu untersuchen, sollten **weitere Studien** angefertigt werden. Für die **klinische Implikation** ist anzumerken, dass die zusätzliche Verwendung objektiver psychiatrischer Tests sinnvoll wäre. Hierbei wäre zum Beispiel an die Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS) zu denken, da dieses Rating - als objektives Testverfahren - einen guten Verlauf der Depression darstellen kann ohne alleine die subjektiven Veränderungen durch die Patient*innen selbst zu quantifizieren.

Eine Ausweitung der Studienpopulation sollte zudem ein homogeneres Patient*innenkollektiv ermöglichen.

Eine zeitliche Ausdehnung nachfolgender Studien kann dazu beitragen, dass die oben beschriebenen Veränderungen im Eisenhaushalt quantifiziert und mit möglichen Auswirkungen auf die dann gemessenen psychiatrischen Testparameter verglichen werden können.

Aufgrund der möglichen Koexistenz von Depression und Eisenmangel sollte ein prästationäres, labordiagnostisches Screening absolviert werden und – bei nachgewiesenem Eisenmangel – eine orale Eisentherapie mit sucrosomalem Eisen begonnen werden (s.o.).

5.4 Genderaspekt

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden ausschließlich Frauen beobachtet. Dies lag vor allem darin begründet, dass Eisenmangel deutlich häufiger bei Frauen

beobachtet wird als bei Männern, was vor allem am menstruationsbedingten Eisenverlust liegt (13,15,16).

Das Risiko an einer Depression zu erkranken ist zudem für Frauen doppelt so hoch wie für Männer (3,4). Aufgrund dieser statistischen Gegebenheiten wurde das Patient*innenkollektiv für diese Studie als ausschließlich weiblich definiert. Ein Studiendesign, in dem Männer zum gleichen Teil wie Frauen eingeschlossen werden würden, würde erstens eine deutlich größere Population an möglichen Studienteilnehmern sowie einen markant längeren Zeitrahmen (über mehrere Jahre) benötigen. Zudem kommt zweitens, dass die Hauptursache einer Eisenmangelanämie bei Männern (und postmenopausalen Frauen) gastrointestinale Blutungen sind und die Therapie der Wahl hier kausal erfolgt (durch endoskopische oder viszeralchirurgische Intervention). Auch bei initial negativen endoskopischen Bildgebungen werden hier zuerst jegliche anderen Bildgebungsverfahren angeschlossen (Enteroskopien, Kapsel-Endoskopien etc.), um die Ursache zu finden und nicht direkt mit einer oralen Eisentherapie begonnen (57). Die seltene, ernährungsbedingte Eisenmangelanämie bei Männern würde vermutlich allein durch eine stationäre Ernährungstherapie deutlich gebessert werden und könnte dementsprechend schlecht mit einer menstruationsbedingten Eisenmangelanämie bei Frauen verglichen werden. Patient*innen mit chronisch-gastrointestinalen Entzündungen, welche die Absorption von Eisen beeinflussen könnten und dementsprechend zu Eisenmangel bei beiden Geschlechtern führen könnten, würden ebenfalls nicht in ein derartiges Studiendesign eingeschlossen werden, da die vergleichbare Absorption des Eisenpräparats Voraussetzung für diese Studie ist.

5.5 Klinische Implikation und Ausblick

Aufgrund der oben genannten Gründe sowie der Epidemiologie beider Erkrankungen, sollte im Aufnahmelabor bei depressiven, prämenopausalen Patientinnen ein Eisenstatus erhoben werden. Die Ähnlichkeit der Symptomatik beider Erkrankungen ist hierbei immer mit zu beachten. Die multifaktorielle Genese macht es schwer einen Eisenmangel als alleinige Ursache einer Depression zu quantifizieren, kann aber, bei auffälligem Laborbefund, zum klinischen Bild einer Depression beitragen oder dieses verstärken.

Eine orale Eisentherapie bietet sich bei Frauen mit einer depressiven Episode und gleichzeitig vorliegendem Eisenmangel an, wenn keine gastrointestinalen Erkrankungen, mit einhergehender Malabsorption, vorliegen. Die oben beschriebene sucrosomale Eisentherapie bietet hierbei, aufgrund seiner sehr guten gastrointestinalen Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit, einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Eisenpräparaten. Der in dieser Studie signifikante Anstieg der Transferrinsättigung bestätigt die rasche Wirkung einer bereits vierwöchigen Eisentherapie auf den Eisenhaushalt bei depressiven Patientinnen (mit den oben genannten Einschlusskriterien und unter Beachtung der Limitationen).

Um die Aussagekraft der oralen Eisentherapie auf depressive und oxidative Parameter noch besser verstehen zu können, sollte, wie bereits oben erklärt, einerseits ein längerer Interventionszeitraum gewählt werden und andererseits zusätzliche objektive Parameter in die Bewertung der Depression eingeschlossen werden (zum Beispiel MADRS (s.o.)). Eine größere Anzahl an Teilnehmerinnen würde zudem zu einem homogeneren Patientinnenkollektiv beitragen.

Aufgrund der begrenzten Aussagekraft der Parameter für den oxidativen Stress in dieser Studie, sollten weitere Studien mit zusätzlichen Laborparametern durchgeführt werden. Hierzu würden sich das oben genannte periphere IL-6, lösliche IL-2-Rezeptoren, TNF- α und zum Beispiel die SOD oder das MDA im Serum eignen. Das CRP sollte, aus oben genannten Gründen, nicht mehr als Marker des oxidativen Stress verwendet werden.

Das Serum-Ferritin sollte im klinischen Setting nur zur Differenzierung der Anämie (Eisenmangelanämie / Anämie der chronischen Entzündung (s.o.)) verwendet werden und – bei Vorliegen eines „echten“ Eisenmangels (Serum-Ferritin < 30 ng/ml) nicht als Marker des oxidativen Stress genutzt werden.

5.6 Zusammenfassung

Patient*innen mit Eisenmangel und Depression weisen sehr ähnliche Beschwerden auf. Hierzu gehören Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Abgeschlagenheit.

Die in dieser Diplomarbeit beschriebene Interventionsstudie beschäftigte sich mit der vierwöchigen Therapie des Eisenmangels bei Patientinnen mit einer

diagnostizierten depressiven Episode. Die Patientinnen wiesen hierbei im Mittel eine schwergradige Depression (BDI-Score im Mittel >30) auf.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Intervention eine signifikante Steigerung der Transferrinsättigung ($p=0.031$) und somit eine Verbesserung des Eisenmangels zur Folge hatte.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen der psychologisch/psychiatrischen Testwerte oder der gemessenen Laborwerte des oxidativen Stresses im Studienverlauf registriert werden. Eine Koexistenz oder gegenseitige, symptomatische Verstärkung beider Erkrankungen ist möglich und muss differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Eine singuläre Betrachtung der Eisentherapie als Ursache für die Veränderung depressiver Parameter ist, bei einer derart komplexen Erkrankung wie der Depression, nur begrenzt möglich.

Aufgrund der oben genannten Limitationen sollte eine Ausweitung des Studiendesigns mit zusätzlichen Laborparametern des oxidativen Stresses durchgeführt werden. Hierzu zählen vor Allem die Analyse des peripheren IL-6, löslicher IL-2-Rezeptoren, TNF- α , die SOD oder dem MDA im Serum.

Um eine bessere Aussagekraft und Quantifizierung der depressiven Parameter zu erzielen, sollten in nächsten Studien zudem objektive Parameter der depressiven Beschwerden verwendet werden, wie zum Beispiel der oben beschriebene MADRS.

Des Weiteren sollte die Größe des Patient*innenkollektivs sowie der zeitliche Rahmen in kommende Studien ausgedehnt werden, um die Langzeiteffekte einer Eisentherapie auf die oben genannten oxidativen Stressparameter, auf die psychologisch / psychiatrischen Testwerte und auf die Laborwerte des Eisenstatus in einem homogeneren Kollektiv analysieren zu können.

Bei der stationären Neuaufnahme depressiver, prämenopausaler Patientinnen oder bei der ambulanten Therapie einer Depression sollte eine Analyse des Eisenstatus durchgeführt werden und – bei diagnostiziertem Eisenmangel – eine Therapie mit oralem, sucrosomalen Eisen angeboten werden, wenn keine Störungen der gastrointestinalen Absorption vorliegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Schneider F. Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
2. Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme [Internet]. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz.; 2019 [zitiert 25. Juni 2022]. Verfügbar unter:
<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Psychische-Gesundheit/Depressionsbericht-Österreich.html>
3. Möller HJ u. a. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
4. Möller HJ, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H, Herausgeber. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie: mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM ; Online-Version in der eRef. 6., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM. Stuttgart: Thieme; 2015. 670 S. (Duale Reihe).
5. ICD-10-GM [Internet]. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification. 2020 [zitiert 25. Januar 2020]. Verfügbar unter:
<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgcm2020/block-f30-f39.htm>
6. Luban-Plozza B, Mattern H, Wesiack W. Der Zugang zum psychosomatischen Denken. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1983.
7. DSM-IV und ICD-10-Definition der Depression [Internet]. DSM-IV und ICD-10-Definition der Depression. 2020 [zitiert 13. Februar 2020]. Verfügbar unter:
<http://www.stuedeli.net/reto/medizin/kdb/content/psychi/DepressionDefinitionTab.html>
8. Coryell W. Depressive Störungen [Internet]. Depressive Störungen. 2020 [zitiert 28. Februar 2020]. Verfügbar unter:
https://www.msmanuals.com/de/profi/psychische-stoerungen/affektive-stoerungen/depressive-stoerungen#v1028038_de
9. Hautzinger M, Thies E. Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt: mit Online-Materialien [Internet]. 1. Aufl. Weinheim: Beltz PVU;

- 2009 [zitiert 22. Februar 2020]. 193 S. Verfügbar unter:
<https://www.beltz.de/fileadmin/beltz/downloads/kompakt/127755-Diagnosekriterien.pdf>
10. Doccheck Flexikon Artikel „Verarmungswahn“ [Internet]. 2020 [zitiert 22. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://flexikon-mobile.doccheck.com/de/Verarmungswahn>
 11. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2020 [zitiert 23. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/129180281>
 12. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40–F48). In: Kompendium Praktische Psychiatrie [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [zitiert 28. Februar 2020]. S. 333–70. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1237-3_8
 13. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Harrasser S, u. a. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium [Internet]. 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 6. März 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-160377>
 14. Lang S. Hauptakteure der Sauerstoffversorgung: Hämoglobin und Myoglobin für den Transport und die Speicherung von O₂ [Internet]. Hauptakteure der Sauerstoffversorgung: Hämoglobin und Myoglobin für den Transport und die Speicherung von O₂. 2018 [zitiert 30. März 2020]. Verfügbar unter: http://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen_Theor_und_Klin_Medizin/Biochemie/Lehre_SS_18/180413_-_Sauerstoffakteure_Haemoglobin__Myoglobin.pdf
 15. Silbernagl S, Lang F, Georg Thieme Verlag KG. Taschenatlas Pathophysiologie. 2020.
 16. Brenner B. Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 1024 S.
 17. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). InformedHealth.org [Internet]. Bd. How can i get enough iron? Cologne, Germany; 2014 [zitiert 14. September 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279618/>

18. Cassat JE, Skaar EP. Iron in Infection and Immunity. *Cell Host Microbe* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 26. März 2020];13(5). Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312813001522>
19. Imai R, Higuchi T, Morimoto M, Koyamada R, Okada S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern Med.* 2018;57(6):899–901.
20. APOTHEKE ADHOC. Eisentherapie: Störfaktor Heparin [Internet]. 2017 [zitiert 29. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pta-live/eisentherapie-stoerfaktor-hepcidin-salus-floradix-lactoferrin/>
21. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, Pavía J, Gomollón F, Liunbruno GM, u. a. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus* [Internet]. 2017 [zitiert 30. Dezember 2020]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2450/2017.0113-17>
22. Tolosano E, Altruda F. Hemopexin: Structure, Function, and Regulation. *DNA Cell Biol* [Internet]. April 2002 [zitiert 31. März 2020];21(4). Verfügbar unter: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/104454902753759717>
23. Beard JL, Connor JR. Iron Status and neural functioning. *Annu Rev Nutr.* Juli 2003;23(1):41–58.
24. Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior. *Pharm Basel Switz.* 29. August 2019;12(3).
25. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharm Basel Switz.* 4. Oktober 2018;11(4).
26. Blum HE, Müller-Wieland D, Herausgeber. *Klinische Pathophysiologie* [Internet]. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 6. März 2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-132250>
27. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Löffler G, Petrides PE, Herausgeber. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 1073 S. (Springer-Lehrbuch).
28. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized Treatment for Iron-deficiency

- Anemia in Adults. *Am J Med*. November 2008;121(11):943–8.
29. Farrag K, Lipp HP, Stein J. Neue Optionen der oralen Eisentherapie. 2019;37(4):105–12.
 30. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. August 2009 [zitiert 21. Februar 2020]; Verfügbar unter: <http://www.dovepress.com/brain-derived-neurotrophic-factor-role-in-depression-and-suicide-peer-reviewed-article-NDT>
 31. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 2. April 2020];10(1). Verfügbar unter: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-10-43>
 32. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward. *Biol Psychiatry* [Internet]. Oktober 2010 [zitiert 2. April 2020];68(8). Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310005998>
 33. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation Causes Mood Changes Through Alterations in Subgenual Cingulate Activity and Mesolimbic Connectivity. *Biol Psychiatry* [Internet]. September 2009 [zitiert 2. April 2020];66(5). Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322309003965>
 34. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: The role of sex differences. *NeuroImage* [Internet]. September 2009 [zitiert 2. April 2020];47(3). Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811909003887>
 35. Hestad KA, Tønseth S, Støen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor α in Patients With Depression: Normalization During Electroconvulsive Therapy. *J ECT* [Internet]. Dezember 2003 [zitiert 3. April 2020];19(4). Verfügbar unter: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124509-200312000-00002>
 36. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, u. a.

- Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011;8(1):94.
37. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. Januar 2008 [zitiert 16. April 2020];9(1). Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/nrn2297>
 38. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* [Internet]. 1. Januar 2001 [zitiert 2. April 2020];107(1). Verfügbar unter: <http://www.jci.org/articles/view/11830>
 39. Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, Dantzer R, Homburger V, Jacque C. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry*. 1. November 2000;5(6):604–15.
 40. Scapagnini G, Davinelli S, Drago F, De Lorenzo A, Oriani G. Antioxidants as antidepressants: fact or fiction? *CNS Drugs*. 1. Juni 2012;26(6):477–90.
 41. Medizinisches Versorgungszentrum Institut für Mikroökologie GmbH, Herausgeber. Silent-Inflammation-Check bei depressiven Verstimmungen und Schlafstörungen. [zitiert 8. April 2020]; Verfügbar unter: <https://www.mikrooek.de/labordiagnostik/fuer-aerzte-und-therapeuten/schleimhaut-diagnostik/silent-inflammation/depression/>
 42. Bresgen N, Eckl P. Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. *Biomolecules* [Internet]. 11. Mai 2015 [zitiert 8. April 2020];5(2). Verfügbar unter: <http://www.mdpi.com/2218-273X/5/2/808>
 43. Tsuji Y, Ayaki H, Whitman SP, Morrow CS, Torti SV, Torti FM. Coordinate Transcriptional and Translational Regulation of Ferritin in Response to Oxidative Stress. *Mol Cell Biol* [Internet]. 15. August 2000 [zitiert 8. April 2020];20(16). Verfügbar unter: <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.20.16.5818-5827.2000>
 44. FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH. OLEOvital®Eisen [Internet]. 2020 [zitiert 17. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.oleovital.at/produkte/oleovital-eisen/>
 45. IBM Corp. IBM SPSS Statistics. Armonk, NY: IBM Corp.;
 46. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The

- Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr.* 1. März 2019;10(2):185–95.
47. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* August 2014;17(8):1689–96.
 48. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1. Juni 1961;4(6):561.
 49. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* Januar 1988;8(1):77–100.
 50. Spielberger, C. D., Gorsuch, L., Laux, L., Glanzmann, P., & Schaffner, P. Das State-Trait-Angstinventar: STAI [Internet]. Beltz Test; 2001 [zitiert 17. November 2020]. Verfügbar unter: https://diabetes-psychologie.de/downloads/Beschreibung_STAI.pdf
 51. Spector PE, Jex SM. Development of four self-report measures of job stressors and strain: Interpersonal Conflict at Work Scale, Organizational Constraints Scale, Quantitative Workload Inventory, and Physical Symptoms Inventory. *J Occup Health Psychol.* Oktober 1998;3(4):356–67.
 52. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* Mai 1989;28(2):193–213.
 53. Comprehensive Trail-Making-Test [Internet]. [zitiert 3. Juli 2022]. Verfügbar unter: <https://www.therapro.com/Browse-Category/Cognitive-Assessments/Complete-Test.html>
 54. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, u. a. Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res.* Januar 1993;37(1):19–32.
 55. Sinclair VG, Wallston KA. The Development and Psychometric Evaluation of the Brief Resilient Coping Scale. *Assessment.* März 2004;11(1):94–101.
 56. Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie [Internet]. DHGO, OeGHO, SGHSSH, SSMO; 2022 [zitiert 5. April 2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>

57. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 15. Januar 2013;87(2):98–104.
58. Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J Nutr Biochem*. November 2014;25(11):1101–7.
59. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, u. a. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer’s disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 13. August 2018;8(1):12050.
60. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. (Duale Reihe).
61. Stotz G, Woggon B, Angst J. Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients. *Dialogues Clin Neurosci*. Dezember 1999;1(3).
62. Boersma GJ, Lee RS, Corder ZA, Ewald ER, Purcell RH, Moghadam AA, u. a. Prenatal stress decreases *Bdnf* expression and increases methylation of *Bdnf* exon IV in rats. *Epigenetics* [Internet]. 18. März 2014 [zitiert 8. Februar 2020];9(3). Verfügbar unter:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/epi.27558>
63. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). Langfassung der Leitlinie „Betreuung des gesunden reifen Neugeborenen in der Geburtsklinik“ [Internet]. AWMF-Online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V); 2012 [zitiert 10. Februar 2020]. Verfügbar unter:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-005.html>
64. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Affektive Störungen (F30–F39). In: *Kompendium Praktische Psychiatrie* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [zitiert 23. Februar 2020]. S. 297–332. Verfügbar unter:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1237-3_7
65. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Therapeutische Prinzipien. In: *Kompendium Praktische Psychiatrie* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2013 [zitiert 23. Februar 2020]. S. 93–169. Verfügbar unter:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1237-3_3
66. Bajbouj M, Bronisch T, Cohrs S, Reimer J, Schindler A. Facharztprüfung

Psychiatrie und Psychotherapie: in Fällen, Fragen und Antworten. 2. Auflage. Gallinat J, Heinz A, Herausgeber. München: Elsevier; 2018. (Facharztprüfung).