

Die entzündete Seele

Immunprozesse spielen bei der Pathogenese der Depression eine wichtige Rolle. Als antiinflammatorische Intervention könnten Omega-3-Fettsäuren zur Augmentation antidepressiver Therapien künftig einen neuen Behandlungsansatz darstellen, wie bei einer Veranstaltung eindrucksvoll veranschaulicht wurde.

Von Katharina Miedzinska, MSc

„Seit Längerem ist bekannt, dass bei Depressionen veränderte Immunfunktionen vorliegen. Es konnte gezeigt werden, dass in Subgruppen depressiver Patienten Akute-Phase-Proteine wie CRP (C-reaktives Protein), einer der wichtigsten Entzündungsmarker, erhöht sind, während eine Reduktion von Anti-akute-Phase-Proteinen vorliegt“, so Prof. Dr. Dietmar Winkler, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien. Gleichzeitig zeigen sich bei Depressiven eine erhöhte Monozytenzahl und Zahl aktivierter T-Lymphozyten im Blut, ein verändertes lymphomonozytäres Zytokinmuster und eine vermehrte Typ-1-Immunantwort¹, bei welcher es zu einer Ausschüttung von immunzellregulierenden Botenstoffen (Zytokinen) kommt.

Zytokine: Schlüsselrolle bei der Immunaktivierung

Zytokine, die teils durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert, aber auch von aktivierten Astrozyten und Mikroglia gebildet werden, vermitteln Informationen zwischen den Zellen des peripheren Immunsystems und des ZNS. „Hinsichtlich der polarisierten Immunantwort wird zwischen Typ-I- und Typ-II-Zytokinen unterschieden, Letztere wie IL (Interleukin)-10, -4, -5 und -13 sind antiinflammatorisch, hingegen haben Typ-I-Zytokine, darunter IL-12, -2 und -6, IFN (Interferon)- γ und TNF (Tumornekrosefaktor)- α , welche bei Depressiven vermehrt vorliegen, einen proinflammatorischen Effekt. Mittlerweile liegen zahlreiche Metaanalysen vor, die zeigen, dass bei Depressionen verschiedene Entzündungsmarker erhöht sind“, berichtet Winkler. Die Immunhypothese der Depression lässt sich auch anhand des immunologischen Modells des „sickness behavior“ beschreiben, einer Reaktion des Körpers auf Infektion und Entzündung, die u.a. mit Lethargie, Insomnie und Konzentrationsstörungen einhergeht. Dabei gelangen Zytokine vom

peripheren Immunsystem ins Gehirn und lösen Symptome aus, die auch bei der Depression häufig zu beobachten sind. Eine wichtige Rolle, so Winkler, spielen hierbei proinflammatorische Zytokine (u.a. TNF- α , IL-1 und -6).

Immunkomponenten und Serotoninmangel

Es bestehen also eine enge Wechselwirkungen zwischen Immunsystem, ZNS und psychischen Prozessen, die auch bei der Pathogenese depressiver Störungen ins Gewicht fallen. Zytokine, die das Immunsystem stimulieren oder hemmen können, kommen in einem bestimmten Verhältnis zueinander vor. Bei Depressionen ist jenes zwischen pro- und antiinflammatorischen Immunfaktoren verschoben, wobei je nach Subtyp der Depression ein anderes Immunprofil dominiert. „Zudem sorgen die Immunfaktoren durch weitere Reaktionen für eine Abnahme von Serotonin“, sagt Winkler. Beim Tryptophan-Metabolismus führt das tryptophan- und serotoninabbauende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), das bei einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine aktiviert wird, zu einem gesteigerten Abbau von Serotonin und dessen Vorläufer Tryptophan.

Die IDO katalysiert eine Reaktion von Tryptophan zu Kynurenin, welches zu 3-Hydroxykynurenin und Chinolinsäure metabolisiert wird. Chinolinsäure ist ein NMDA-Rezeptoragonist und führt zu glutamaterger Exzitotoxizität, neurotoxischen Effekten und Apoptose.² Die verringerte Serotoninverfügbarkeit bei der Depression kann auf den gesteigerten Serotonin- und Tryptophanverbrauch durch die IDO-Aktivierung zurückgeführt werden. IDO wird im ZNS durch entzündliche Prozesse überwiegend in Mikrogliazellen aktiviert. Dies erklärt die Bedeutung des Astrozyten-Mikroglia-Gleichgewichts bei Depressionen. Die Verringerung von Astrozyten im ZNS bei Depressionen kann die IDO-Aktivität enthemmen sowie eine Veränderung der glutamatergen Neurotransmission bewirken³. Winklers Fazit: „Während einer depressiven Episode laufen verstärkt inflammatorische Prozesse im Gehirn ab, für welche neben den angeführten noch weitere komplexe ineinandergreifende Mechanismen bedeutsam sind.“

Entzündung: Einflussfaktoren

„Die Entzündung bei depressiven Störungen wird u.a. durch das enterale Mikrobiom, alimentäre und andere Faktoren beeinflusst“, erklärt Winkler. Er verweist auf mehrere Untersuchungen, darunter eine prospektive kontrollierte Studie, welche bei übergewichtigen postmenopau-

salen Frauen unter aerobem Training und Gewichtsverlust (n=37) eine CRP-Reduktion von 29 Prozent (p<0,05) zeigte.⁴ Weiters stellen u.a. intermittierendes Fasten und mediterrane Kost mögliche antiinflammatorische Interventionen dar. Darüber hinaus konnte in den letzten Jahren vor allem für Omega-3-Fettsäuren (n-3-FS) ein positiver Effekt auf inflammatorische Prozesse nachgewiesen werden. So zeigte eine Studie (n=1123), dass es einen Zusammenhang zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, allen voran Omega-3-Fettsäuren, und niedrigen Konzentrationen von IL-6, TNF- α und CRP sowie hohen Konzentrationen von antiinflammatorischen Markern gibt.⁵ Omega-3-Fettsäuren sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren (≥ 2 Doppelbindungen), biologisch relevante Vertreter sind vor allem die Alphaolenensäure (ALA, C-Atome 18: Doppelbindungen 3), die Eicosapentaensäure (EPA, 20:5) und die Docosahexaensäure (DHA, 22:6).

Omega-3-Fettsäuren bei Depressionen erniedrigt

Omega-3-Fettsäuren verfügen, so Winkler, über antiinflammatorische Eigenschaften und sind bei Depressionen erniedrigt. Eine Metaanalyse von 14 Studien, die den Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren bei depressiven Patienten und Kontrollpersonen verglich, zeigte, dass die Konzentrationen von EPA und DHA bei Depressiven signifikant geringer waren als in Kontrollgruppen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass n-3-FS eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen und dass diese als alternativer Behandlungsansatz bei der Depression in Erwägung zu ziehen seien.⁶

Abseits dieser Metaanalyse mehrten sich mittlerweile die Hinweise, dass die n-3-FS-Gabe eine wirksame Komponente in der Depressionsbehandlung darstellen könnte, insbesondere bei Supplementen mit einem EPA-Anteil ≥ 60 Prozent, bei Patienten mit schwerer Depression und Patienten, die bereits Antidepressiva einnehmen.

EPA-DHA-Verhältnis: 3:1

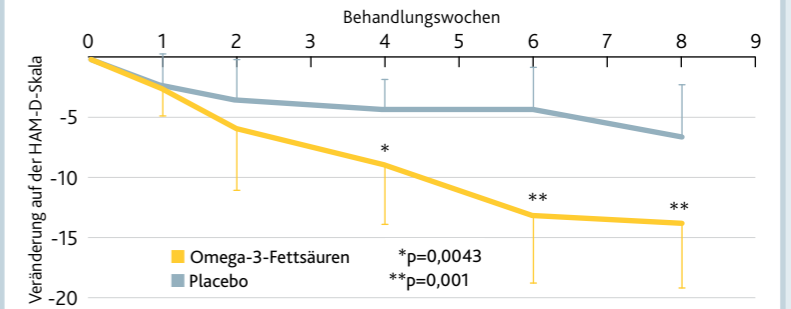
Eine Metaanalyse mit 15 randomisierten Studien (n=916), die den Effekt von Omega-3-Fettsäuren in der Depressionsbehandlung untersuchten, ergab, dass Präparate, die ≥ 60 Prozent EPA enthalten (Dosis 200–2.200mg), wirksam in der Behandlung der depressiven Episode sind, für Supplemente mit einem höheren DHA- bzw. einem EPA-Anteil unter 60 Prozent konnte kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden (standardized mean difference, EPA $\geq 60\%$ = -0,558, 95% KI: 0,277, 0,838; z=4,195, p=0,001; EPA $< 60\%$ = -0,026, 95% KI: -0,200, 0,148; z=-0,316, p=0,756).⁷ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine 2016 veröffentlichte Metaanalyse von 35 randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 11.038 Teilnehmern: Bei Patienten mit diagnostizierter Depression konnte eine Überlegenheit von Supplementen mit über 50 prozentigem EPA-Anteil im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, jedoch nicht bei > 50 Prozent DHA.⁸

Augmentation antidepressiver Therapien

Dass EPA der DHA als additive Therapie in der Behandlung der Depression überlegen ist, zeigte auch eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, bei welcher Patienten (n=81) über zwölf Wochen ergänzend zu ihrer antidepressiven Therapie EPA, DHA oder Placebo (1:1:1) erhielten. Primärer Endpunkt war die Auswirkung auf der Hamilton-Skala (HAM-D) mit 17 Items. Zum Studienendpunkt waren die Scores von Pa-

Omega-3-Fettsäuren versus Placebo

Veränderungen auf der 21-Item HAM-D-Skala bei depressiven Patienten, die ergänzend zur antidepressiven Therapie zusätzlich mit Omega-3-Fettsäuren (4,4g EPA und 2,2g DHA pro Tag) oder Placebo behandelt wurden.



tienten unter EPA-Supplementierung signifikant geringer als jene von Patienten unter DHA und Placebo.⁹ Ferner konnte mittlerweile in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Omega-3-Supplementierung und Antidepressiva der Monotherapie überlegen ist. Unter anderem untersuchte eine achtwöchige doppelblinde placebokontrollierte Studie mit 28 Patienten mit Major Depression den Effekt von Omega-3-Fettsäuren ergänzend zur antidepressiven Therapie. Bei Patienten unter additiver Omega-3-Supplementierung konnte im Vergleich zu Patienten unter antidepressiver Monotherapie eine signifikante Verbesserung auf der HAM-D-Skala (p<0,001) nachgewiesen werden¹⁰ (Abb.).

Günstiges Nebenwirkungsprofil

Auch in einer anderen ebenfalls achtwöchigen Studie mit 48 Patienten mit Major Depression konnte hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit für die Kombination aus EPA und Antidepressivum nach vier Wochen eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen EPA-Gabe und antidepressiver Monotherapie nachgewiesen werden. Ferner zeigte sich in dieser Studie für das Omega-3-Supplement ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die häufigste Nebenwirkung unter alleiniger EPA-Gabe (n=16) war fischiger Nachgeschmack (n=2), Nebenwirkungen wie Angstzustände und verringerter Appetit traten unter antidepressiver Monotherapie häufiger auf als bei Patienten unter Kombinationstherapie (9 vs. 3, 6 vs. 0).¹¹ Mittlerweile wurden Omega-3-Fettsäuren in mehrere internationale Richtlinien zur Behandlung der Depression aufgenommen.¹²⁻¹⁴ Winkler: „Omega-3-Fettsäuren sind in die Regulation entzündlicher Prozesse involviert und stellen einen gut verträglichen Ansatz für eine begleitende Supplementations-therapie bei einer Depression dar.“ ●

Vorträge im Rahmen einer Veranstaltung der Firma Angelini, Wien, 13.3.18

1 Maes, Hum Psychopharmacol 2001; 16(1):95–103; 2 Ogyu et al., Neurosci Biobehav Rev 2018; 90:16–25; 3 Müller, Nervenarzt 2007; 78:1261–1273; 4 Ryan, J Am Geriatr Soc 2014; 62(4): 607–14; 5 Ferrucci et al., J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:439–446; 6 Lin et al., Biol Psychiatry 2010; 68(2):140–7; 7 Sublette et al., J Clin Psychiatry 2011; 72(12):1577–1584; 8 Hallahan et al., Br J Psychiatry 2016; 209:192–201; 9 Mozaffari-Khosravi et al., Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23(7):636–44; 10 Su et al., Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(4):267–71; 11 Jazayeri et al., Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2008; 42:192–198; 12 APA 2010, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, American Psychiatry Association, 2010; 13 BAP 2015, Nutt et al., J Psychopharmacol 2015, 29(5):459–525; 14 CANMAT 2016, Can J Psychiatry 2016, 61(9):576–587

AR⁺

AUGMENTED REALITY-APP
<https://medonline.at/app>

Foto: medonline

ENTGELTICHE EINSCHALTUNG

Videointerview
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler spricht über den Einfluss von Entzündungsmediatoren auf Depressionen und über den Einsatz und Wirkmechanismus von Omega-3-Fettsäuren bei der Therapie von Depressionen.