

Omega-3-Fettsäuren in der Psychiatrie

A. Meißner

Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, München

Schlüsselwörter

Omega-3-Fettsäuren, Depression, Alzheimer-Demenz, Psychosen, Borderline-Persönlichkeitsstörung

Zusammenfassung

Depression und Alzheimer-Demenz sind häufige psychiatrische Störungen, die mit klassischen Psychopharmaka nicht immer erfolgreich oder zum Teil nur unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen zu behandeln sind. Eine zunehmende Forschungsaktivität zu Wirkmechanismen der Omega-3-Fettsäuren weckt Hoffnungen, einen weiteren Therapiebaustein etablieren zu können. Mittels Literaturrecherche durch medpilot.de wurden Untersuchungen der letzten Jahre mit Schwerpunkt auf 2010 herausgefunden. Hieraus ergeben sich Hinweise für eine Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei schwergradigen Depressionen, leichten kognitiven Defiziten, einzelnen Symptomkomplexen der Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie in der Prävention von Psychosen. Behandlungsempfehlungen der American Psychiatric Association aus dem Jahr 2006 werden bestätigt. Auch für ADHS, Autismus und Schlafstörungen im Kindesalter liegen Hinweise auf positive Effekte vor. Im allgemeinmedizinischen Bereich bestehen ebenso vielfältige Anwendungsgebiete, etwa im kardiovaskulären Bereich, bei Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder in der Prävention des Prostatakarzinoms. Die Forschungsarbeit zu dieser nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode ist zu intensivieren.

Keywords

Omega 3 fatty acids, depression, Alzheimer's disease, psychoses, borderline personality disorder

Summary

Depression and Alzheimer's disease, frequent psychiatric disorders, often are therapy-resistant or sometimes treatable only with several side effects. Increasing research activity about function and regulation of omega 3 fatty acids so raises hope to find a new therapy module in treatment of these and other psychiatric and somatic disorders. This review is about published studies of the last years, especially of 2010, found by medpilot.de. Beneficial effects in the treatment of Major Depression, in the earliest stages of mild cognitive impairment, some syndromes of the borderline personality disorder and in the prevention of psychoses there are described. Recommendations of the American Psychiatric Association of 2006 so are confirmed. Even for children with ADHD, autism and sleeping disorder there are results suggesting a beneficial effect. In the general medicine, only mentioned in this review, there are areas of application in cardiovascular diseases, also at in the treatment of psoriasis, the rheumatoid arthritis, the Crohn's disease and in the prevention of the carcinoma of the prostate. Optimum doses and treatment modules for the specific omega 3 fatty acids are not yet established, further work is required in these areas. The treatment normally has only rare side effects. So it can be already recommended for patients suffering the mentioned psychiatric diseases and refusing other psychotropic agents, but also in case of comorbidity or side effects like obesity, cardiovascular diseases or diabetes.

Vor dem Hintergrund veränderter Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Industrieländern, der zunehmenden Bedeutung psychischer Erkrankungen sowie häufiger Nachfrage von Patienten nach „nicht chemischen“ Behandlungsmöglichkeiten wird ein Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung zur Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren im psychiatrischen Fachgebiet gegeben.

Vorkommen und Funktion von Omega-3-Fettsäuren

Im Organismus nimmt Fett als Strukturbaustein und als Energiespeicher sowie Resorptionsvermittler und Transporter unzählige Funktionen ein. Die für den physiologischen Lipidstoffwechsel nötigen Fettsäuren gliedern sich in essenzielle und nicht essenzielle Fettsäuren. Essenzielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden wiederum in zwei Klassen eingeteilt, zum einen die Omega-6-Fettsäuren (wie Linol- und Arachidonsäure), die vor allem in Ölen pflanzlicher Herkunft und in Fleisch enthalten sind, zum anderen die Omega-3-Fettsäuren, wie die in Pflanzen verfügbare Alpha-Linolensäure. Diese vermögen Tiere und Menschen jedoch nicht selbst zu synthetisieren und sind daher auf die Zufuhr angewiesen. Durch weitere Desaturierung und Verlängerung der Kette ist über mehrere Schritte die Umwandlung zu Eikosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) möglich (►Abb. 1; 20). Auch bei erhöhter Zufuhr von Alpha-Linolensäure ist die Umwandlung in EPA und DHA gering (5), weil die Synthese kompetitiv durch die Linolsäure gehemmt wird, die bei heutiger Ernährung im Übermaß aufgenommen wird. Angesichts ihrer Funktionen sind insbesondere EPA und DHA vermehrt mit der Nahrung aufzunehmen. Hauptsächliche Quellen sind Algen und Plankton, sie werden im Fett-

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Meißner
Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie
Tegernseer Landstr. 49, 81541 München
Tel. 089/6914550
psy.meissner@gmx.de

Omega-3-fatty acids in psychiatry

Nervenheilkunde 2012; 31: 61–67
Eingegangen am: 1. Juli 2011;
angenommen am: 21. Juli 2011

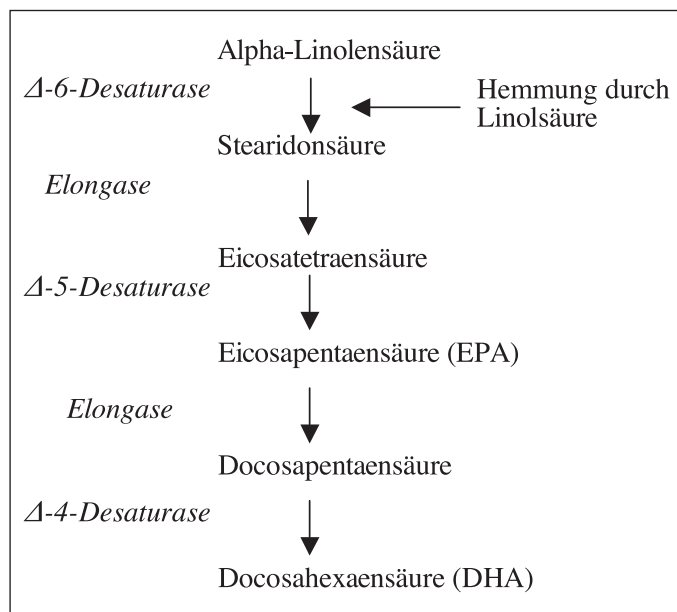


Abb. 1
Umwandlung von Alpha-Linolensäure in langkettige, stärker ungesättigte Omega-3-Fettsäuren

wirksamen, nebenwirkungsarmen und akzeptierten Behandlungsformen. Etliche Untersuchungen zu Omega-3-Fettsäuren liegen aufgrund methodischer Einschränkungen im unteren Evidenzbereich, etwa aufgrund fehlender Kontrollgruppen, teilweise nicht vorgenommener Randomisierung, nur geringer Fallzahl, uneinheitlicher Dosis und Einnahmedauer der entsprechenden Präparate sowie unterschiedlicher, häufig kurzer Katamnesen. Eindeutige Aussagen über die Wirksamkeit der Fettsäuren konnten in diesen Untersuchungen nicht getroffen werden. Dennoch verdichten sich die Hinweise auf den in vielen Fällen gegebenen Nutzen einer solchen Nahrungsergänzung im psychiatrischen wie außerspsychiatrischen Bereich.

Depression

Im Rahmen einer randomisierten und doppelverblindeten Studie wurden 60 Patienten mit einer Major Depression nach DSM-IV-Kriterien und mit einem Score von 15 Punkten oder mehr in der Hamilton Depression Rating Scale drei Gruppen zugeteilt; hier erhielten sie über acht Wochen entweder 20 mg Fluoxetin, oder 1 g EPA oder beides in Kombination (16). 48 Patienten beendeten die Studie. Als Kriterium für einen positiven Effekt wurde eine Abnahme des Hamilton-Scores um 50% oder mehr angenommen. Eine solche Response zeigte sich in 50, 56 und 81% in der Fluoxetin-, EPA- und Kombinationsgruppe. Somit hatten sich beide Substanzen jeweils alleine als wirksam erwiesen bei Patienten mit einer Major Depression, die Kombination aus beiden Substanzen war jedoch beiden einzelnen überlegen. Eine Untersuchung an Ratten ergab ähnliches (22): Hier konnte die Kombination von Mirtazapin und Fluoxetin jeweils mit Omega-3-Fettsäuren sowohl bei antidepressiv wirksamer Dosis der Psychopharmaka als auch bei niedrigeren Dosierungen einen zusätzlichen Effekt bewirken. Die Autoren gehen daher davon aus, dass ein Einsatz dieser Ergänzungsmittel bei Ablehnung klassischer Behandlungsschemata, aber auch bei Nebenwirkungen der Antidepressiva und dadurch notwendig werdender Dosisreduzierung hilfreich sein könnte.

gewebe von Fisch und Krustentieren angereicht und sind vor allem in fettreichen Kaltwasserfischen wie Lachs, Makrele und Hering in größeren Konzentrationen zu finden (36). Es ist allerdings davon auszugehen, dass Menschen in westlichen Industrieländern heute nur noch halb so viel Omega-3-Fettsäuren zu sich nehmen als noch vor dem Zweiten Weltkrieg (39). So kamen die Autoren einer Studie zu dem Schluss, dass das drei- bis zwanzigmal seltener Auftreten einer postnatalen Depression in Japan, Singapur oder Malaysia, verglichen mit Deutschland, Frankreich und den USA, den Unterschied zwischen diesen Ländern widerspiegelt, was den Verzehr von Fisch und Krustentieren angeht (12).

Omega-3-Fettsäuren werden in die Phospholipide der Zellmembranen aller Körpergewebe eingebaut mit vielfältigen Wirkungen; sie verändern die Membranfluidität und die Funktion membranassoziierter Proteine (z. B. des Rhodopsins, einem retinalen Protein, oder von Ionenkanälen), binden an nukleäre Rezeptoren und modulieren die Gentranskription sowie die Proteinexpression (41). Sie verdrängen ebenso die Arachidonsäure von den Membranen durch Enzymkonkurrenz, wodurch entzündungsfördernde Effekte der Arachidonsäure gemindert werden. Sie spielen weiter für die frühkindliche Entwicklung und Funktionsfähigkeit des Gehirns eine essenzielle Rolle.

So wird DHA vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte in die Fotorezeptoren der Retina und in die zerebralen Membranlipide der Nervenzellen eingelagert (31). Hier scheinen sie später aufgrund ihrer neuroprotektiven Eigenschaften auch Depressionen und kognitiven Defiziten entgegenzuwirken. Im kardiovaskulären System zeigen sich protektive Wirkmechanismen hinsichtlich antiarrhythmischer Effekte, einer Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz, einer Minderung der Serumtriglyzeride, einer antiinflammatorischen und antithrombotischen Wirkung, einer Stabilisierung atherosklerotischer Plaques sowie einer Stimulation der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthese (4, 44).

Relevanz bei psychischen Störungen

In der Bevölkerung besteht eine hohe Nachfrage nach „natürlichen“ Behandlungsmethoden bei gleichzeitiger Skepsis hinsichtlich möglicher Wirkungen und Nebenwirkungen klassischer Psychopharmaka. Bezüglich deren Wirksamkeit, etwa bei den Antidepressiva, ist zudem in den letzten Jahren teilweise Ernüchterung eingetreten. Bei Zunahme psychischer Störungen wie Anpassungsstörungen, Depression oder Demenz wächst jedoch der Bedarf an

In einer Metaanalyse als Update zu einer früheren Untersuchung wurden 35 kontrollierte Studien beleuchtet (2). Eine zunehmende Evidenz der positiven Effekte von Omega-3-Fettsäuren wurde festgestellt, gleichzeitig jedoch auf eine hohe Heterogenität der untersuchten Populationen sowie angewandten Behandlungs- und Untersuchungsmethoden hingewiesen. Individuen mit stärker ausgeprägten depressiven Symptomen schienen demnach mehr von Omega-3-Fettsäuren zu profitieren. Kein Effekt zeigte sich bei Patienten ohne psychiatrische Diagnose mit allenfalls milder bis moderater depressiver Verstimmung. In einer weiteren Metaanalyse wurden 14 Studien eingeschlossen, die den Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren in Erythrozytenmembranen und Blutphospholipiden, teilweise auch Blutcholesterinestern, zwischen depressiven Patienten und Kontrollgruppen verglichen (25). Während sich unter Einschluss aller Studien eine signifikante, jedoch nur leichte Erniedrigung der Spiegel von EPA und DHA bei Depressiven im Vergleich zeigte, war der Unterschied stärker ausgeprägt unter ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten mit einer Major Depression. Die Spiegel der Omega-6-Fettsäuren waren nicht signifikant erhöht.

Die Autoren sehen durch die Ergebnisse die These untermauert, dass Omega-3-Fettsäuren eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen, und verweisen auf Untersuchungen am Rattenhirn, die gezeigt haben, dass ein Defizit an Omega-3-Fettsäuren verbunden war mit verminderter serotonerger und dopaminerger Neurotransmission, was wiederum zu einem Anstieg der 5-HT₂-Rezeptoren und einem Abbau von D₂-Rezeptoren im frontalen Kortex führte. Diese Upregulation der 5-HT₂-Rezeptoren ist demnach an der Pathophysiologie der Depression beteiligt. Wenngleich DHA die wesentliche Komponente der Phospholipide in der Neuronenmembran darstellt, so stufen die Autoren EPA als die wichtigere Fettsäure in der Behandlung von Depressionen ein, was in Zusammenhang gesehen wird mit der Rolle von EPA als Vorläufer von Eikosanoiden und Modulator von Zytokinen. EPA kann die Phospholipase A₂ hemmen, um die bei Depressionen häufig vermehrte Ausschüt-

tung von Eikosanoiden und entzündungsfördernden Zytokinen zu verringern. Auch an anderer Stelle wurde auf einen entzündungshemmenden Effekt von EPA verwiesen, allerdings über eine Reduktion von Kortisol (17).

Eine in Deutschland durchgeführte Untersuchung konnte für Patienten mit Diagnose einer Major Depression Zusammenhänge zwischen einem niedrigen Omega-3-Fettsäure-Gehalt von Phospholipiden und Cholesterinestern im Serum belegen, nicht jedoch für reine Somatisierungssyndrome (33). 150 Patienten waren in drei Gruppen mit ausschließlicher Depression, mit Somatisierungssyndrom sowie mit beiden Störungen eingeteilt worden, eine Kontrollgruppe wurde hinzugenommen. Entsprechende Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Fettsäuren, aber auch von Markern des immunologischen und serotonergen Systems wurden durchgeführt. Plädiert wurde angesichts der Ergebnisse dafür, die Konzepte für Depression und somatoforme Störungen nicht zu vermischen, auch wenn beide Störungen oft gemeinsam auftreten. Demnach lägen unterschiedliche biologische Mechanismen zugrunde.

Eine Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien wurde eine höhere Effektivität von EPA für die Behandlung von Depressionen verglichen mit DHA festgestellt (27). Der Effekt zeigte sich in 13 Studien, für die Mittel mit einem EPA-Anteil von mehr als 50% verwendet wurden, sowie in weiteren acht Studien mit reiner EPA-Einnahme. Im Gegenzug hatten DHA-Anteile von über 50 bzw. 100% keine signifikante Wirkung auf die depressiven Symptome. Die Wirksamkeit zeigte sich in dieser Metaanalyse ausgeprägter beim klinischen Bild der Major Depression, verglichen mit milder bis moderater Depression.

Erniedrigte Plasmaspiegel von DHA und eine hohe Omega-6/Omega-3-Ratio erwiesen sich in einer Verlaufsbeobachtung über 24 Monate bei 33 Patienten mit einer Major Depression als Prädiktor für zukünftiges Suizidrisiko (40), neben jüngerem Alter, Suizidversuchen in der Vorgeschichte und Suizidgedanken bei Studienbeginn als weiteren Prädiktoren. Drei Patienten brachen die Studie ab, von den Verbliebenen unternahm sieben Patienten einen Suizidversuch, zwei davon einen schwerwie-

genden. Vermutet wird ein Einfluss auf serotonerge und kortikotrope Funktionen, die in eine höhere Vulnerabilität für einen Suizidversuch münden. Aus Tierversuchen ergaben sich Hinweise für eine erhöhte Gefährdung Schwangerer durch die physiologische Notwendigkeit der Schwangerschaft, vermehrt DHA aus eigenen Geweben, auch aus dem Gehirn, abzugeben, was insbesondere bei suboptimaler Ernährung sowie in Verbindung mit anderen Einflussfaktoren das Risiko für eine postpartale Depression erhöhen würde (23).

Bei im Rahmen somatischer Erkrankungen auftretenden depressiven Störungen haben Omega-3-Fettsäuren ebenso antidepressive Effekte. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit koronarer Herzkrankung eine geringe Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren bzw. ein entsprechend niedriger Omega-3-Spiegel der roten Blutkörperchen assoziiert war mit Depression, niedriger Pulsvariabilität und häufigerem plötzlichen Herztod (6). Die Einnahme von 2 g DHA und EPA konnte zumindest leichte präventive Effekte bewirken.

Bipolare Störung

Ausgehend von einer placebokontrollierten Studie mit an einer bipolaren Störung erkrankten Patienten, die eine deutliche Reduktion der Zahl schwerer affektiver Episoden und einen Rückgang depressiver Symptome nach viermonatiger Einnahme von Omega-3-Fettsäuren erbrachte (38), untersuchten amerikanische Autoren den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Meeresfrüchten und den Raten bipolarer Störungen. Verwendet wurden Prävalenzdaten aus zwölf Ländern sowie Daten der National Marine Fisheries Service und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der WHO (30). Die Lifetime-Prävalenzraten für Bipolar-Spektrum-Störungen differierten von 0,2 pro 100 000 Einwohnern in Island bis 6,5 in Deutschland, die für die Bipolar-I-Störung von 0,3 in Taiwan bis 2,6 in Israel sowie die für die Bipolar-II-Störung von 0,1 in Taiwan bis 2,0 in Ungarn. Durch regressionsanalytische Untersuchung stellte sich heraus, dass ein höherer Verzehr von Meerestieren mit niedrigeren Prävalenzraten aller drei Stö-

rungstypen einherging. Bei den Bipolar-II- und Bipolar-Spektrum-Störungen lag die Vulnerabilitätsschwelle bei einem Verzehr von 50 Pfund Meeresfrüchten pro Person und Jahr. Kein Effekt wurde bei Betrachtung der Schizophrenie gesehen, sodass Autoren eine Spezifität für affektive Störungen diskutierten.

Psychosen

Aufmerksamkeit in deutschen Fachzeitschriften erregte 2010 eine österreichische Untersuchung, die zeigen konnte, dass langkettige Omega-3-Fettsäuren das Risiko für Psychosen bei Hochrisikopatienten reduzieren (1). 81 Patienten hatten im Rahmen dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie über zwölf Wochen entweder 1,2 g Omega-3-Fettsäuren (700 mg EPA, 480 mg DHA und 7,6 mg Vitamin E) erhalten oder Kokosnussöl als Placebo. Nach zwölf Monaten, somit deutlich nach Beendigung der Einnahme, wiesen die Verum- und Placebogruppen Konversionsraten zu psychotischen Störungen von 4,9 bzw. 27,5% auf. Zudem zeigten sich in der Omega-3-Gruppe im Vergleich zu Placebo positive, negative und allgemeine Symptome auf der PANSS (Positive and negative Syndrome Scale) deutlich reduziert, die Leistungsfähigkeit war demgegenüber verbessert.

In einer schwedischen Kohortenstudie bei 33 623 schwedischen Frauen zwischen 30 und 49 Jahren wurde der positive Einfluss durch die Zufuhr von Fisch sowie von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren auf das Auftreten psychoseähnlicher Symptome wie Trugwahrnehmungen, magisches Denken oder Hören innerer Stimmen festgestellt (11). Derartige Symptome haben eine Lifetime-Prävalenz von fünf bis 15%. Zunächst wurden die Ernährungsgewohnheiten in den Jahren 1991/92 mit einem dafür entwickelten Fragebogen erfragt. Elf Jahre später wurden durch ein Folgeinterview die Informationen über psychoseähnliche Symptome erhoben und die befragten Frauen daraufhin in drei Klassen mit geringer, mittlerer und hoher Frequenz psychoseähnlicher Symptome eingeteilt. Das Risiko eines hohen Niveaus von Symptomen war um 53% geringer unter Frauen, die

drei- bis viermal wöchentlich Fisch aßen, verglichen mit Frauen, die nie Fisch zu sich nahmen. Das Risiko war auch geringer für Frauen mit hoher Einnahme von Omega-3- bzw. Omega-6-Fettsäuren als für Frauen mit geringer Einnahme. Es zeigte sich ein J-förmiger Zusammenhang in der Beziehung zwischen der Zufuhr von Fisch bzw. mehrfach ungesättigter Fettsäuren und dem Symptomrisiko. Dieses konnte am stärksten gesenkt werden durch intermittierende Zufuhr, eine sehr hohe Zufuhr von fettem Fisch war wiederum verbunden mit einem steigenden Risiko psychoseähnlicher Symptome. Auch wurde eine geringere Rate solcher Symptome gefunden bei vermehrter Aufnahme von Vitamin D.

Persönlichkeitsstörungen

In einem Review der Cochrane-Collaboration zu pharmakologischen Interventionen bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung aus 2010 wurden positive Effekte durch Gabe von Antipsychotika der zweiten Generation, von Stimmungsstabilisierern und Omega-3-Fettsäuren festgestellt (37). Olanzapin, Aripiprazol, Valproat, Topiramid, Lamotrigin und Omega-3-Fettsäuren zeigten eine Wirksamkeit in der Behandlung von Symptomen affektiver Dysregulation; die Impulsivität wiederum wurde von Aripiprazol, aber nicht Olanzapin, von Flu-pentixol (einem Antipsychotikum der ersten Generation), von Lamotrigin, Topiramid und Omega-3-Fettsäuren positiv beeinflusst; beide Antipsychotika der zweiten Generation schließlich hatten einen Effekt auf kognitiv-perzeptuelle Symptome (24).

Demenz

Im Tierversuch an Ratten konnte dargestellt werden, dass eine eindeutige Korrelation besteht zwischen einer verminderten Ausschüttung von Acetylcholin (ACh) und bestehenden Gedächtnisdefiziten, dass Glukokortikoide an dieser Verminderung der Ausschüttung von ACh beteiligt sind, dass ebenso eine geringere Bildung des nerve growth factor (NGF) im Hippocampus mit der verringerten ACh-Ausschüttung und den Gedächtnisdefiziten korreliert und schließlich

dass EPA das Gedächtnis verbessert, indem die geminderte Acetylcholinausschüttung verbessert wird, ebenso die Bildung von NGF (43). EPA hat demnach durch antiinflammatorische Effekte die Auswirkungen von Interleukin-1 β sowohl auf die ACh-Ausschüttung als auch auf die Bildung von NGF unterdrücken und signifikant das Gedächtnis verbessern können.

Beim Menschen zeigte eine Untersuchung an 867 Einwohnern in England und Wales im Alter von 70 bis 79 Jahren, dass höherer Fischkonsum verbunden ist mit einer besseren kognitiven Funktion im späteren Leben, letztere aber auch korreliert mit höherer Bildung, sodass die Autoren der Studie vermuten, dass die Ergebnisse mit beeinflusst sein könnten durch das höhere Bildungsniveau regelmäßiger Fischkonsumenten (8). Auch ein besserer psychischer Zustand hat im Sinne einer günstigen Voraussetzung für gute kognitive Funktionen möglicherweise die Zusammenhänge zwischen Fischkonsum und geistiger Leistungsfähigkeit beeinflusst.

Wohl aufgrund der vielfältig ineinander greifenden Variablen hat sich kein Effekt der Behandlung der Alzheimerdemenz durch Omega-3-Fettsäuren zeigen lassen (18). Vermutet wurde jedoch in dieser Übersichtsarbeit, dass ein Nutzen der Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren abhängig sein könnte vom Erkrankungsstadium, wie auch von anderen Nahrungsfaktoren. So wurde ein positiver Effekt von DHA auf kognitive Funktionen bei Gesunden sowie in frühesten Erkrankungsphasen festgestellt, also bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und in frühen Alzheimerstadien. In einer weiteren Arbeit zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Fetten und Kognition wird darauf hingewiesen, dass die Omega-3-Fettsäure DHA mit einer kognitiven Verbesserung in vielen, aber nicht allen Studien verbunden war (29). Insgesamt haben sich somit noch keine eindeutigen Belege für einen sinnvollen Einsatz von Omega-3-Fettsäuren im höheren Lebensalter gezeigt.

Kinder- und Jugendpsychiatrie

In einer Übersicht zeigen Schuchardt und Hahn Anwendungsbereiche der Omega-

3-Fettsäuren im Kindesalter auf (35). So wird zunächst auf das hohe Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht hingewiesen, wobei ein geringes Geburtsgewicht und ein verringerter Kopfumfang häufig mit einem Mangel an Arachidonsäure (AA) und DHA assoziiert sind. Aus Anwendungsbeobachtungen ist bekannt, dass mit steigendem Fischkonsum der Schwangeren das Risiko einer Frühgeburt (mit niedrigem Geburtsgewicht) sinkt. Sie berichten weiter von einer kontrollierten Studie, die zeigte, dass Säuglinge im Alter von vier Monaten eine bessere Sehschärfe aufwiesen, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft DHA supplementiert hatten.

Für eine postnatale Supplementierung hat sich dies nicht in gleicher Weise zeigen lassen. Eine Kohortenstudie mit Untersuchung von über 5000 Kindern bis zum 8. Lebensjahr konnte belegen, dass die Empfehlung für amerikanische schwangere Frauen, nur bis zu 340 g Fisch pro Woche zu verzehren, nicht haltbar ist, da die Nachteile überwiegen (13). Ein derartig limitierter Fischkonsum war demnach verbunden mit niedrigerem Verbal-IQ sowie einem höherem Risiko für eine suboptimale Entwicklung des sozialen Verhaltens, der Feinmotorik, der Kommunikation sowie weiterer sozialer Kriterien, verglichen mit einem Fischkonsum von über 340 g wöchentlich. Für jedes der Kriterien war das Risiko einer ungünstigen Entwicklung umso höher, je geringer der Fischkonsum war.

Bekannt ist ebenso, wonach ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren oder eine Imbalance zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren bei Kindern mit dem Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), Autismus und Depressionen assoziiert ist (9, 32, 35). So führen Schuchardt und Hahn in ihrer Übersicht (35) eine kleine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung aus 2007 auf, in deren Rahmen 13 autistische Kinder im Alter von fünf bis 17 Jahren sechs Wochen lang mit Omega-3-Fettsäuren behandelt wurden, was einen deutlich positiven Effekt auf Hyperaktivität und Stereotypie gehabt hat. Zur genaueren Abschätzung des therapeutischen Potenzials wurden weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven ge-

fordert. Weiter wird von den Autoren eine Studie erwähnt, die signifikante Effekte durch die Behandlung mit EPA und DHA über 16 Wochen bei depressiven Kindern ergeben hatte. Vor dem Hintergrund veränderter Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Industrieländern mit geringem Omega-3-Gehalt in der vorherrschenden Nahrung, speziell in Fertignahrungsprodukten, empfehlen die Autoren Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl-Kapseln oder funktionelle Lebensmittel wie mikroverkapselte Omega-3-Fettsäurenprodukte.

Eine englische Untersuchung an 411 Schulkindern fand keine Zusammenhänge zwischen den Omega-3-Fettsäurespiegeln in Zellen eines Wangenabstrichs sowie Les- und Rechtschreibfähigkeiten und Intelligenz (21). Allerdings konnten Zusammenhänge festgestellt werden mit Eltern- bzw. Lehrerberichten zum Verhalten, so dass auf Grundlage dieser Einschätzungen höhere Omega-3-Spiegel assoziiert waren mit geringerem Vorkommen von Aufmerksamkeitsmangel, Hyperaktivität und emotionalen Problemen sowie mit häufigerem sozial adäquatem Verhalten.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie konnte nur geringe Effekte auf Faktoren des Verhaltens und der Kognition bei Schulkindern zwischen acht und zehn Jahren zeigen (20). Im Rahmen einer weiteren, großen longitudinalen deutschen Kohortenstudie erhielten 810 Kinder von fünf bis zwölf Jahren über zwölf Wochen eine Nahrungsergänzung in Form einer Kombination aus Omega-3-, Omega-6-Fettsäuren sowie Zink und Magnesium (14). Nach der zwölfwöchigen Phase konnte eine deutliche Reduktion von Aufmerksamkeitsdefiziten und Hyperaktivität beobachtet werden, die bei 39,5% der untersuchten Kinder zu Beginn mit entsprechenden Untersuchungsinstrumenten verifiziert worden waren. Ebenso zeigten sich geringere emotionale Probleme sowie ein leichteres Einschlafen bei Schlafstörungen. Hiervon waren zu Beginn 38,5% der Kinder betroffen, nach zwölf Wochen nur noch 22,9%. Verweisend auf weitere Studien, die eine entscheidende Rolle der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA auf Aufmerksamkeit und Konzentration bei Kindern gezeigt hatten, sowie auf das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Gabe dieser

Substanzen empfehlen die Autoren daher die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren in Kombination mit Magnesium und Zink bei Kindern. Eingeräumt wird, dass die Studie zwar deutliche Hinweise, aber aus methodischen Gründen keinen sicheren Beweis für die Wirksamkeit bei Vorliegen von ADHS erbringen konnte, aufgrund des niedrigeren Evidenzlevels dieser empirischen Longitudinalstudie verglichen mit randomisierten und placebokontrollierten Studien.

Allgemeinmedizinische Aspekte

Physiologisch günstige Effekte von Omega-3-Fettsäuren sind belegt für die Blutdruckregulierung, die Thrombozytenfunktion, die Regulierung der Plasmatriglyzeridkonzentrationen, die Gefäßfunktionen, den Herzrhythmus, die Variabilität des Pulses sowie das Immunsystems (4). Schon lange war das Paradoxon bekannt, dass trotz fettreicher Nahrung mit überdurchschnittlich hohem Fettanteil bei den Inuit eine erstaunlich niedrige Inzidenz koronarer Todesfälle festzustellen ist (19). Die randomisierte GISSI-Prevenzione-Untersuchung an 11000 Infarktpatienten hatte zeigen können, dass in einer Untergruppe von 6000 Patienten, die drei Jahre lang täglich ein 1 g EPA/DHA-Gemisch eingenommen hatten, das relative Risiko kardiovaskulärer Mortalität um 30% gesunken war (15). Allerdings wurde die Studie wegen hoher Abbruchraten sowie methodischer Aspekte infrage gestellt (42). Auch sind neben antiarrhythmischen auch proarrhythmische Effekte von Omega-3-Fettsäuren bekannt, betreffend vor allem Patienten mit strukturellen Herzkrankheiten (45). Insgesamt rechtfertigt die aktuell vorliegende Evidenz keine generelle Empfehlung zur Steigerung der Omega-3-Fettsäureaufnahme in der Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (42). In einer placebokontrollierten, doppelblind angelegten Studie mit der allerdings geringen Fallzahl von 23 Patienten wurden zur Frage einer adjuvanten Therapie bei moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis signifikant positive Effekte von Omega-3-Infusionen und nachfolgender oraler Einnahme gegenüber Placebo festgestellt (3).

Hinweise ergeben sich auch dahingehend, dass ein hohes diätetisches Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren das Risiko eines Prostatakrebses erhöht (46). Bestätigt wird dies durch eine frühere Studie, die zeigte, dass unter Männern auf Jamaica die dort weltweit höchste Inzidenzrate an Prostatakarzinomen in Zusammenhang steht mit einem hohen Anteil an Linolsäure in der Ernährung (34). Des Weiteren liegt bereits der Vorschlag vor, Omega-3-Fettsäuren als adjuvante Therapie in die evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der Psoriasis aufzunehmen, nachdem in einem Review über sieben randomisierte placebokontrollierte Studien ein schwach positiver Effekt der Fettsäuren auf patientenrelevante Parameter wie Erythem, Infiltration, Juckreiz, Prozentsatz der befallenen Haut und ein deutlich positiver Effekt auf die Phospholipidmembran nachgewiesen worden waren (26).

Für Omega-3-Fettsäuren ergeben sich somit in etlichen medizinischen Bereichen gute Wirksamkeitsbelege, was in Verbindung gesehen wird mit ihrer Funktion als Membranbaustein und daraus folgenden Wirkungen, vor allem den antiinflammatorischen Effekten, wenngleich noch etliche physiologische Zusammenhänge ungeklärt sind.

Resümee

Welche Schlussfolgerungen sind im psychiatrischen Bereich für die Anwendung von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren zu ziehen? Die aufgeführten Studien ergeben im Kinder- und Jugendbereich deutliche Hinweise für einen Nutzen einer Gabe von Omega-3-Fettsäuren, insbesondere bei Vorliegen eines ADHS, eines Autismus sowie von Schlafstörungen. Bei Erwachsenen zeigt sich eine Wirksamkeit bei schwer ausgeprägten unipolaren und bipolaren Depressionen, worauf auch Freeman et al. in ihrer Übersicht zur Evidenzbasis für die psychiatrische Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren hinweisen (9). Sie empfehlen die Anwendung von EPA oder die Kombination aus EPA und DHA als Ergänzung zur klassischen Behandlung bei einer Major Depression und Schizophrenie und verweisen dabei auf eine geringere Evidenz ei-

nes Nutzens bei Schizophrenie. Hier könnten eher präventive Effekte bei Hochrisikopatienten eine größere Rolle spielen. Aufgenommen wurden Omega-3-Fettsäuren in die Empfehlungen eines Cochrane-Reviews zur Behandlung einzelner Symptomkomplexe der Borderline-Persönlichkeitsstörung. Hinsichtlich einer Demenz deutet sich eine günstige Wirkung von Omega-3-Fettsäuren zumindest bei leichter kognitiver Störung bzw. beginnender Alzheimer-Demenz an, ein Effekt bei klinisch relevanter Demenz ist nicht gegeben. Generell scheinen sie die kognitiven Funktionen im Alter zu verbessern, wenngleich Variablen wie Bildungsniveau und psychischer Status interferieren.

Die Studien zur Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren erbrachten sehr heterogene Ergebnisse, was an der Heterogenität der Studiendesigns liegt. Neben wenigen randomisierten und placebokontrollierten Studien, teilweise mit nur geringer Fallzahl, liegen nicht verblindete Vergleiche zwischen verschiedenen Behandlungsformen, daneben Anwendungsbeobachtungen und Fallberichte vor. Auch die Dauer einer Supplementierung mit den Fettsäuren, der jeweilige Anteil von EPA und DHA sowie die angewandten Dosierungen differieren erheblich. Dies erschwert Schlussfolgerungen für therapeutische Richtlinien hinsichtlich Dosis und Einnahmedauer. Zumindest deutet sich an, dass in Kombinationspräparaten ein hoher Anteil von EPA gegenüber DHA zu empfehlen ist, insbesondere bei depressiven Störungen (36). Zur Vorbeugung bzw. in Frühstadien kognitiver Störungen im Alter scheint wiederum DHA eine höhere Wirksamkeit zu besitzen.

Empfehlungen

Gegenwärtig werden in den westlichen Industrieländern durchschnittlich 150 mg Omega-3-Fettsäuren täglich aufgenommen, was etwa einer Fischmahlzeit alle zehn Tage entspricht (41). Das amerikanische Omega-3-Fettsäuren-Subkomitee (9), einberufen von einem Komitee der American Psychiatric Association, das sich zuständig zeigt für Forschung über psychiatrische Behandlung, kommt nun in erwähneter Übersichtsarbeit zur Rolle der

Omega-3-Fettsäuren in der Psychiatrie zu folgenden Behandlungsempfehlungen:

- Alle Erwachsenen sollten mindestens zweimal wöchentlich Fisch essen; dies wird ebenso von der American Heart Association für alle Erwachsene ohne koronare Herzkrankheit empfohlen (41),
- Patienten mit affektiven, Impulskontroll- oder psychotischen Störungen sollten 1 g EPA und DHA täglich zu sich nehmen,
- ein Zusatz könnte nützlich sein bei Patienten mit affektiven Störungen (1 bis 9 g täglich). Die Einnahme von über 3 g täglich sollte ärztlich überwacht werden.

Die Autoren verweisen ausdrücklich darauf, dass Patienten mit psychischen Störungen nicht die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren anstelle der etablierten psychiatrischen Behandlungsformen anwenden sollten. Auch sehen sie mögliche positive Effekte von EPA und DHA als Nebenwirkungen von Psychopharmaka an. Sie weisen zudem darauf hin, dass einige psychische Störungen und ihre Behandlungen mit Gewicht, Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind. Auch unter Berücksichtigung des erhöhten Nikotinkonsums psychisch Kranker ist demnach die Gesundheit in der Behandlung zu berücksichtigen. So verstärken die Autoren nach Omega-3-Fettsäuren, insbesondere EPA und DHA, den Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen mit positiven Effekten bei Bluthochdruck und Hyperlipidämie sowie in der Prävention des Myokardinfarktes und des plötzlichen Herztodes.

Nach chronischem Defizit an Omega-3-Fettsäuren sei mit längerer Notwendigkeit einer Supplementierung zur Verbesserung der Funktion in zerebralen Membranen zu rechnen als bei üblicher Behandlungsdauer psychischer Störungen. Ihren Ergebnissen nach ergeben die Studien keine brauchbaren Daten für die Anwendung von Alpha-Linolensäure, was vor allem der individuell sehr variablen und von Linolsäure gehemmten Umwandlung von Alpha-Linolensäure in EPA bzw. DHA zuzuschreiben ist (10). Wünschenswert wäre anderen Studien zufolge, zur Gesundheitsförderung generell eine tägliche Zufuhr

von 0,3 bis 0,4 g EPA und DHA täglich durch die Ernährung, schwangere Frauen sollten 150 bis 350 mg Omega-3-Fettsäuren zusätzlich täglich aufnehmen (35). Zur Illustration: 100 g Makrele, Hering und Lachs enthalten jeweils etwa 2,5, 1,7 bzw. 1,4 g Omega-3 (36). Empfehlungen von Regierungsbehörden, nicht staatlichen Organisationen und Berufskörperschaften

schwanken von 0,2 bis 0,65 g täglicher Omega-3-Aufnahme; zur Herzinfarktprävention wird die Einnahme von 1 g täglich angeraten, zur Triglyzeridsenkung gar die Einnahme von 2 bis 4 g täglich (5). Auch wurde der generelle Einsatz bei Patienten nach Myokardinfarkt zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes gefordert (19). Insgesamt jedoch stellen sich die Ergebnisse der Forschung zu Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und die daraus resultierenden Empfehlungen momentan noch widersprüchlich dar.

In Hinblick auf die Schwierigkeit, Ernährungsgewohnheiten zu ändern, die zunehmende Gefahr einer vermehrten Quecksilber- und PCB-(polychlorierte Biphenyle)-Aufnahme bei hohem Fischverzehr, von Bedeutung insbesondere für Schwangere und Kinder (9), sowie erschöpfte Fischbestände (28) wird der Einsatz von Fischölkapseln und ähnlichen Produkten empfohlen (14,44). Selbst in relativ hohen Dosierungen ist die Gabe von Omega-3-Extrakten sicher zu handhaben. Abgesehen von selten auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Aufstoßen von Fischgeschmack sowie weicherem Stuhl ist die Gabe von Omega-3-Fettsäuren frei von klinisch relevanten Nebenwirkungen (1).

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie unter ► www.nervenheilkunde-online.de.

Fazit für die Praxis

- Trotz teilweise inkonsistenter Studienergebnisse erscheint der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren vor allem in der Schwangerschaft, bei schwergradigen Depressionen, zur Vorbeugung von Psychosen bei Hochrisikopatienten, zur Behandlung von Impulsivität und Affektdysregulation bei Borderline-Persönlichkeitsstörungen sowie bei leichten kognitiven Defiziten ergänzend zu den klassischen Therapiemethoden sinnvoll.
- Zudem könnten gerade Patienten mit diesen Störungsbildern, die gewöhnliche Behandlungsformen ablehnen oder bei denen aufgrund von Nebenwirkungen Psychopharmaka reduziert bzw. abgesetzt werden müssen, von einer insgesamt gut verträglichen Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren profitieren. Weitere Forschung ist nötig, auch zur Entwicklung genauerer Behandlungs- und Dosierungskonzepte.