



Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Bachelorarbeit

Effekte einer Omega-3 Supplementation auf Darm-Mikrobiota und Depressionen

– Eine systematische Literaturrecherche –

vorgelegt von

Anna Plümacher

████████████████████

████████████████

██

Erstprüferin: Prof. Dr. Nina Riedel (HAW Hamburg)

Zweitprüferin: Dr. Nina Kopra (HAW Hamburg)

Abgabedatum: am 28.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	-IV-
Abbildungsverzeichnis	-V-
Tabellenverzeichnis	-VI-
Zusammenfassung	- 7 -
Abstract	- 8 -
1 Theoretischer Hintergrund	- 9 -
1.1 Intestinale Mikrobiota des Menschen	- 9 -
1.1.1 Messmethoden.....	- 9 -
1.1.2 Zusammensetzung.....	- 9 -
1.1.3 Eubiose und Dysbiose	- 12 -
1.1.4 Funktion	- 13 -
1.1.5 Kurzkettige Fettsäuren (SCFA).....	- 13 -
1.2 Darm-Hirn-Achse	- 14 -
1.2.1 Bedeutung und Funktion	- 14 -
1.2.2 Potenzielle Mechanismen.....	- 14 -
1.3 Depressionen	- 16 -
1.3.1 Definition	- 16 -
1.3.2 Epidemiologie	- 16 -
1.3.3 Pathogenese und Risikofaktoren	- 16 -
1.3.4 Therapie.....	- 16 -
1.3.5 Pathophysiologie	- 17 -
1.3.6 Depression und die intestinale Mikrobiota.....	- 17 -
1.4 Omega-3-Fettsäuren	- 18 -
1.4.1 Definition und Aufbau	- 18 -
1.4.2 Omega-6/3-Verhältnis und Omega-3 Index	- 19 -
1.4.3 Einflüsse auf Depressionen	- 20 -
1.4.4 Einflüsse auf Darm-Mikrobiota	- 20 -
1.5 Zusammenfassung und Forschungsfrage	- 21 -
1.6 Ziel und Aufbau der Arbeit	- 21 -
2 Methodik	- 22 -
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	- 22 -

2.3 Suchstrategie- und Vorgehen	- 23 -
3 Ergebnisse.....	- 24 -
3.1 Tabellarische Übersicht: PICO-Tabelle	- 25 -
3.2 Studie 1: Tung et al., 2019.....	- 27 -
3.3 Studie 2: Robertson et al., 2017	- 29 -
3.4 Studie 3: Lee et al., 2020	- 30 -
3.5 Studie 4: Egerton et al., 2020	- 31 -
3.6 Zusammenfassung	- 32 -
4 Diskussion.....	- 34 -
4.1 Ergebnisdiskussion	- 34 -
4.1.1 Entstehung und Therapie depressiver Symptome	- 34 -
4.1.2 Veränderte Darm-Mikrobiota.....	- 36 -
4.1.3 Darm-Mikrobiota als Wirkort	- 38 -
4.1.4 Limitationen	- 38 -
4.2 Methodendiskussion	- 40 -
5 Fazit.....	- 42 -
Nachwort der Autorin	- 43 -
Literaturverzeichnis	- 44 -
Eidesstattliche Erklärung	- 52 -

Abkürzungsverzeichnis

ALA Alpha-Linolensäure

CMS Chronischer leichter Stress, engl. chronic mild stress

DHA Docosaheaxaensäure

DNS Desoxyribonukleinsäure

ECC Enterochromaffine Zellen

EEC Enteroendokrine Zellen

ELS Frühkindlicher Stress, engl. early life stress

EPA Eicosapentaensäure

FST Erzwungener Schwimmtest, engl. forced swimming test

GIT Gastrointestinaltrakt

GPR G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren

NGS Next Generation Sequenzierung

FS Fettsäuren

SCFA Kurzkettige Fettsäuren, engl. short chain fatty acids

SPT Saccharose-Präferenz-Test, engl. sucrose preference test

SSRI Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, engl. selective serotonin reuptake inhibitor

ZNS Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Kreisdiagramm: Anteiliges Vorkommen der Phyla der intestinalen humanen Mikrobiota</i>	- 10 -
<i>Abbildung 2: Chemischer Aufbau 3 verschiedener Omega-3-FS</i>	- 19 -
<i>Abbildung 3: Recherche-Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche</i>	- 24 -
<i>Abbildung 4: Ablauf der Intervention am Tiermodell in Studie 1</i>	- 27 -
<i>Abbildung 5: Unbeweglichkeitszeit der Gruppen 1-3 im erzwungenen Schwimmtest (FST) nach 4-5 Wochen (Adolescence) sowie nach 11-13 Wochen (Adulthood)</i>	- 30 -
<i>Abbildung 6: Unbeweglichkeitszeit der Gruppen 1-4 im erzwungenen Schwimmtest (FST)</i>	- 31 -

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht wichtiger Bakterien im menschlichen GIT nach Einteilung in taxonomischer Ebene.....</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten Studienergebnisse im PICO-Format.....</i>	<i>- 25 -</i>
<i>Tabelle 3: Übersicht der Veränderungen der intestinalen Mikrobiota durch eine Omega-3 Supplementation am Tier der Studien 1-4.....</i>	<i>- 33 -</i>

Zusammenfassung

Depressionen stellen eine große Herausforderung der heutigen Zeit dar und die Prävalenz ist weltweit stark steigend. Da die konventionelle Therapie Grenzen aufweist, werden alternative Ansätze untersucht. Omega-3-Fettsäuren (Omega-3-FS) konnten in Studien vielsprechende Ergebnisse, vor allem in der Therapie, aber auch in der Prävention von Depressionen liefern. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass Omega-3-FS die Zusammensetzung der humanen Darm-Mikrobiota auf förderliche Weise modulieren können. Da neueren Studien zufolge eine Verbindung zwischen Darm-Mikrobiota und psychischer Gesundheit über die sogenannte „Darm-Hirn-Achse“ besteht, widmet sich die vorliegende Arbeit der Frage, ob Omega-3-FS sowohl einen Einfluss auf die Darm-Mikrobiota als auch auf die Entstehung oder Therapie depressiver Symptome haben und ob daraus ableitend der Darm als Wirkort fungieren könnte. Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf der Datenbank „Pubmed“, mit der vier Tierstudien gefunden und die Forschungsfrage beantwortet werden konnte. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Omega-3-Supplementation in Form von Fisch- oder Algenöl in allen Studien die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota veränderte. Unter anderem konnte die Abundanz einiger Bakterien erhöht werden, die in der Lage sind, kurzkettige-Fettsäuren zu produzieren. Zugleich konnte zum Teil ein antidepressiver Effekt einer Omega-3-Supplementation im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden. Die Ergebnisse sind jedoch teilweise heterogen. Ob daraus ableitend der Darm als Wirkort einer Omega-3-Supplementation in der Prävention und Therapie von Depressionen fungiert, kann nicht eindeutig geklärt werden, allerdings liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang. Zukünftige Forschungen sollten geschlechterspezifische Unterschiede sowie potenzielle Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Omega-3-FS berücksichtigen sowie Wirkmechanismen innerhalb der Darm-Hirn-Achse näher ergründen.

Abstract

Depression is a major challenge in today's world and its prevalence is rapidly increasing. Since conventional therapy has limitations, alternative approaches are being investigated. Omega-3-fatty-acids have been able to provide promising results in studies, especially in the therapy, but also in the prevention of depression. At the same time, it has been observed that omega-3-fatty-acids can modulate the composition of the human gut-microbiota in a beneficial way. Since recent studies suggest a connection between gut microbiota and mental health via the so-called "gut-brain-axis", the present study examines whether Omega-3-fatty-acids have an influence on both the gut-microbiota and the development or therapy of depressive symptoms, and whether the gut could act as a site of action. A systematic literature-search was conducted on the "Pubmed" database, with which four animal studies were found and the research question answered. The results show that an omega-3-supplementation (fish or algae oil) changed the composition of the gut-microbiota in all studies. Among other things, the abundance of bacteria capable of producing short-chain-fatty-acids was increased. At the same time, an antidepressant effect of omega-3-supplementation was partially observed compared to the control group. However, the results are heterogeneous. Whether the intestine is the site of action of omega-3-supplementation in the prevention and treatment of depression cannot be conclusively determined, but the results of the present study provide indications of a possible connection. Future research should consider gender differences, potential differences in the effects of the various omega-3-fatty-acids and further investigate mechanisms of action within the gut-brain-axis.

1 Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel erfolgt eine Einführung in die Thematik sowie die Darlegung einer Forschungslücke und daraus ableitend Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

1.1 Intestinale Mikrobiota des Menschen

Aktuelle Forschungen der humanen intestinalen Mikrobiota beginnen immer mehr, ihre Funktionen und Mechanismen zu ergründen. Die Mikrobiota des menschlichen Gastrointestinaltraktes (GIT) lebt in Symbiose mit ihrem Wirt und sie bilden zusammen ein homöostatisches Ökosystem. So ergeben sich für die intestinale Mikrobiota zahlreiche Funktionen, mit nicht nur lokalen, sondern auch systemischen Auswirkungen für den gesamten menschlichen Organismus (Jandhyala et al., 2015). Der Begriff „Mikrobiota“ umfasst dabei alle Mikroorganismen, die eine bestimmte Lokalisation im Körper besiedeln. Das sind neben Bakterien auch Archaeen, Pilze, Viren und Bakteriophagen. Das „Mikrobiom“ hingegen bezeichnet die Gesamtheit aller Genome, also aller Mikroorganismen inklusive ihrer genetischen Informationen, im menschlichen Körper (Shahi et al., 2019).

1.1.1 Messmethoden

Traditionell wurden Mikroorganismen durch Kultivierung quantifiziert und identifiziert. Die Bestimmung durch Kultivierung weist allerdings Limitationen auf, unter anderem weil nicht alle Mikroorganismen auf diese Art bestimmt und quantifiziert werden können. Die Entwicklung einer neuen Sequenzierungstechnologie, der sogenannten „Next Generation Sequenzierung“ (NGS) hat es ermöglicht, die Zusammensetzung der humanen Darm-Mikrobiota näher zu charakterisieren und daraus ableitend die Relevanz der intestinalen Mikrobiota für den allgemeinen Gesundheitszustand zu ergründen (Shahi et al., 2019; Jandhyala et al., 2015).

1.1.2 Zusammensetzung

Insgesamt besiedeln ca. 100 Billionen Mikroorganismen den menschlichen GIT. Davon beherbergt der Dickdarm den größten Anteil aller Mikroorganismen (Rinninella et al., 2019). Taxonomisch werden Mikroorganismen in die Ebenen Domäne, Phylum/Stamm, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung und Spezies (in absteigender Ordnung) eingeteilt (Blaut, 2015; Rinninella et al., 2019).

Auf Ebene der Domäne sind im menschlichen GIT neben Bakterien auch Archaeen, Protozoen und Viren vertreten (Jandhyala et al., 2015). Bakterien machen dabei prozentual den größten Anteil aus (Blaut, 2015). Innerhalb der Domäne der Bakterien sind vier Phyla dominierend und machen ca. 98 % aller im GIT vorkommenden Phyla aus. Dazu zählen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*

und *Actinobacteria*. Insbesondere die Phyla *Firmicutes* und *Bacteroidetes* sind am häufigsten vertreten. Die Vielzahl an Bakterien, die im menschlichen GIT vorkommen, lassen sich also wenigen Phyla zuordnen (Martinko & Stahl, 2015). Die häufigsten Phyla sowie deren anteiliges Vorkommen im menschlichen GIT ist Abb. 1 zu entnehmen.

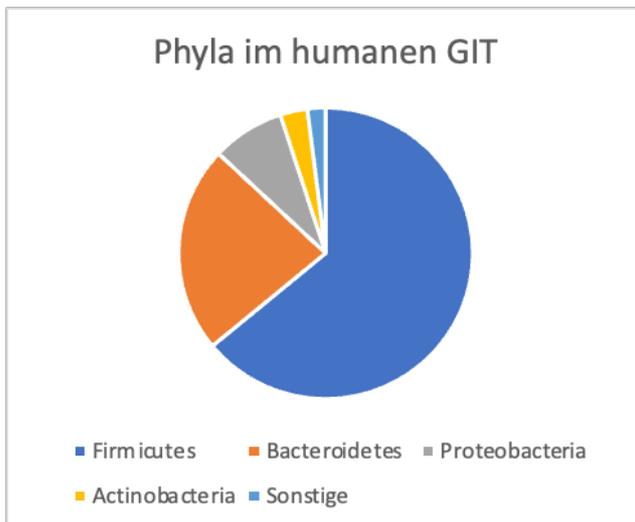


Abbildung 1: Kreisdiagramm: Anteiliges Vorkommen der Phyla der intestinalen humanen Mikrobiota
eigene Darstellung nach (Blaut, 2015; Martinko & Stahl, 2015)

In den darauffolgenden taxonomischen Ebenen ist eine deutlich größere Vielfalt vorhanden. Insbesondere auf Ebene der Gattung existiert eine große Diversität (Martinko & Stahl, 2015). Zu den insgesamt am häufigsten vorkommenden Gattungen zählen *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* und *Ruminococcus* (Costantini et al., 2017). In Tabelle 1 sind die genannten Bakterien sowie weitere wichtige Bakterienspezies des menschlichen GITs zur besseren Übersicht nach Einteilung in taxonomischer Ebene aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht wichtiger Bakterien im menschlichen GIT nach Einteilung in taxonomischer Ebene

Phylum/Stamm	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung
Firmicutes *	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium
			Lachnospiraceae	Roseburia, Lachnospira, Blautia, Coprococcus
			Ruminococcaceae	Ruminococcus, Faecalibacterium
	Erysipelotrichia	Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae	Holdemania
			Coprobacillaceae	Coprobacillus, Catenibacterium
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus
			Enterococcaceae	Enterococcus
			Streptococcaceae	Streptococcus
	Bacteroidetes*	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae
Tannerellaceae				Tannerella, Parabacteroides
Rikanellaceae				Alistipes
Prevotellaceae				Prevotella
Proteobacteria	Gamma Proteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteriaceae	Escherichia, Enterobacter, Citrobacter
	Delta Proteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Desulfovibrio
	Epsilon Proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteraceae	Helicobacter
Actinobacteria	Actionobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	Corynebacterium
		Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
	Coriobacteriia	Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Atopobium
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Akkermansiaceae	Akkermansia

* Am häufigsten vorkommende Phyla; **Am häufigsten vorkommende Gattungen**; Eigene Darstellung modifiziert nach (Blaut, 2015), (Rinninella et al., 2019); (LPSN Datenbank, 1997)

Die individuelle Zusammensetzung der humanen Darm-Mikrobiota weist allerdings Unterschiede auf und hängt von verschiedenen Faktoren ab: Dazu zählen unter anderem Alter, Geschlecht, geografische Faktoren und Lebensstilfaktoren, wie die Ernährung (Costantini et al., 2017). Auch innerhalb des humanen GITs besiedeln unterschiedliche Mikroorganismen die verschiedenen Abschnitte. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in der mikrobiotischen Besiedlung zwischen Darm-lumen und Darmschleimhaut (Mucosa). Untersuchungen und Studien, die sich mit der Rolle der Darm-Mikrobiota bei der Entstehung von Krankheiten befassen, implizieren meist die Darm-Mikrobiota im Lumen des Dickdarms, da sich dort der Großteil der Mikroorganismen befindet. Dies gilt insbesondere für Messungen zur Bestimmung der Darm-Mikrobiota, die eine Untersuchung des Stuhls vornehmen (Jandhyala et al., 2015). Im weiteren Verlauf der Arbeit wird sich daher auch auf die Mikrobiota bezogen, die im Lumen des Dickdarms lokalisiert ist.

Die konkrete Zusammensetzung der humanen intestinalen Mikrobiota weist folglich Unterschiede auf und eine einheitliche Zusammensetzung lässt sich nicht ohne weiteres definieren (Rinninella et al., 2019). Dennoch gibt es charakteristische Merkmale, die die Zuordnung in eine gesundheitsförderliche und eine weniger gesundheitsförderliche Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota erlauben (Iebba et al., 2016).

1.1.3 Eubiose und Dysbiose

Die Darm-Mikrobiota gilt als ein wichtiger Einflussfaktor für den allgemeinen Gesundheitszustand (Jandhyala et al., 2015). Der Begriff Eubiose beschreibt in diesem Zusammenhang den Zustand, in dem eine Zusammensetzung der bakteriellen Darm-Mikrobiota besteht, welche förderlich für den Wirt ist. Eine Eubiose wird daher durch die Abundanz kommensaler Bakterien, vorrangig aus den Phyla *Firmicutes* und *Bacteroidetes*, charakterisiert (Iebba et al., 2016). Der menschliche GIT wird zum Großteil von kommensalen, für den Menschen nicht pathogenen Bakterien, besiedelt, die in Symbiose mit den Epithelzellen des Dünndarms (Enterozyten) stehen (Jandhyala et al., 2015). Weniger als 0,1 % aller Darm-Bakterien sind potenziell pathogene Bakterien (Hollister et al., 2014). Zu den potenziell pathogenen Spezies zählen solche aus dem Phylum *Proteobacteria*. Diese sind in der Eubiose zwar vorhanden, aber nur zu einem sehr geringen Anteil (Iebba et al., 2016).

Wird dieses Gleichgewicht verschoben, spricht man von einer Dysbiose (Lloyd-Price et al., 2016). Eine Dysbiose der Darm-Mikrobiota ist charakterisiert durch das verringerte Vorkommen förderlicher, im gesunden Darm häufig vorkommender Bakterien. Faktoren, die eine Dysbiose im Darm auslösen können, sind unter anderem die Ernährung, Antibiotika, Stress und pathogene Keime (Iebba et al., 2016; Hirschberg et al., 2019). Dysbiotische Veränderungen der Darm-Mikrobiota werden mit

zahlreichen Erkrankungen assoziiert, darunter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Diabetes mellitus (Zhang et al., 2015).

1.1.4 Funktion

Der humanen intestinalen Mikrobiota werden zahlreiche Funktionen zugeschrieben. Darunter ist die Darm-Mikrobiota an immunologischen Mechanismen beteiligt und trägt eine wichtige Rolle bei der Integrität der intestinalen Schutzbarriere sowie beim Erhalt der Eubiose (Jandhyala et al., 2015). Darüber hinaus sind kommensale Bakterien der Darm-Mikrobiota in der Lage, Metabolite zu bilden, welchen ebenfalls diverse Aufgaben zukommen. Die am häufigsten gebildeten und für diese Arbeit relevanten Metabolite sind kurzkettige Fettsäuren (engl. short chain fatty acids = SCFA) (Hirschberg et al., 2019).

1.1.5 Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs)

SCFAs sind organische Verbindungen, die hauptsächlich durch anaerobe Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate im Dickdarm entstehen (Caspani et al., 2019). Die drei am häufigsten gebildeten SCFAs sind Butyrat, Acetat und Propionat. Insbesondere Butyrat wird als relevante SCFA betrachtet, da Butyrat präferiert transportiert und von den Enterozyten aufgenommen zu werden scheint (Lombardi et al., 2018; He et al., 2020). Bakterien aus dem Phylum *Bacteroidetes* produzieren hauptsächlich Acetat und Propionat, wohingegen Butyrat vorwiegend von Bakterien aus dem Phylum *Firmicutes* gebildet wird (He et al., 2020). Im Speziellen handelt es sich bei den Butyrat-Produzenten um Bakterien aus den Familien *Ruminococcaceae* und *Lachnospiraceae* (Bach Knudsen et al., 2018). Auf Gattungsebene sind die Gattungen *Bacteroides*, *Roseburia*, *Fecalibacterium* und *Enterobacteria* relevante Butyratproduzenten. Auch die Gattung *Bifidobacterium* gilt als relevanter Butyratproduzent. Diese Gattung gehört allerdings zum Phylum *Actinobacteria* (vgl. Tab. 1) (Jandhyala et al., 2015).

SCFAs dienen in erster Linie der Energieversorgung und tragen beim Menschen zu ca. 10 % der täglichen Energiezufuhr bei. Neben ihrer energieliefernden Funktion, haben SCFAs eine entzündungshemmende Wirkung (He et al., 2020). So konnte SCFAs beispielsweise in klinischen Studien therapeutisch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden und dabei klinische sowie histologische Parameter verbessern. SCFAs können sich demnach lokal auf das Entzündungsgeschehen auswirken (Morrison & Preston, 2016).

Es wird darüber hinaus vermutet, dass die Darm-Mikrobiota, insbesondere die produzierten Metabolite wie SCFAs, neben lokalen Funktionen auch eine Wirkung auf die Peripherie haben. Unter anderem wird die Rolle der Darm-Mikrobiota in der Entstehung von neuropsychiatrischen Erkrankungen

diskutiert. In diesem Zusammenhang ist die sogenannte „Darm-Hirn-Achse“ untersucht worden (Capuco et al., 2020).

1.2 Darm-Hirn-Achse

1.2.1 Bedeutung und Funktion

Die Darm-Hirn-Achse beschreibt die bidirektionale Verbindung zwischen GIT und Hirn, durch welche eine wechselseitige Kommunikation zwischen GIT und zentralem Nervensystem (ZNS) möglich ist. Innerhalb der Darm-Hirn-Achse wird insbesondere der Darm-Mikrobiota eine entscheidende Funktion zugeschrieben (Hirschberg et al., 2019). SCFAs sollen in diesem Zusammenhang als Mediatoren fungieren (Martin et al., 2018).

1.2.2 Potenzielle Mechanismen

Die Darm-Hirn-Achse selbst ist noch nicht lange bekannt und stellt ein hochaktuelles Thema der Forschung dar. Die konkreten Mechanismen, über die SCFAs mit dem ZNS kommunizieren und die daraus resultierenden wechselseitigen Einflüsse, sind daher bislang nicht im Detail bekannt. Dennoch werden verschiedene Mechanismen als wahrscheinlich vermutet, darunter endokrine und immunologische (Martin et al., 2018).

Nach der Produktion werden SCFAs durch natriumabhängige Transporter oder durch passive Diffusion in die Enterozyten aufgenommen und dienen dort der Energieversorgung (Kuwahara et al., 2020). Nicht verwertete SCFAs können als Signalmoleküle oder Substrate in die Peripherie transportiert werden (He et al., 2020). Ein Wirkmechanismus, über den SCFAs wirken sollen, sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPR), im Speziellen GPR41 und GPR43. Die beiden Rezeptoren werden von vielfältigen Zellen exprimiert, darunter Immunzellen und enteroendokrinen Zellen (EEC) (Caspani et al., 2019).

EECs sind entlang des Darmepithels lokalisiert und können verschiedene Signalmediatoren in Folge von chemischen oder mechanischen Reizen ausschütten. Ein Subtyp von EECs im GIT sind enterochromaffine Zellen (ECC), welche Serotonin synthetisieren und sezernieren (Rhee et al., 2009; Kuwahara et al., 2020). ECCs beinhalten über 90 % des im Körper gespeicherten Serotonins (Martin et al., 2018).

ECCs sind in der Lage mit der intestinalen Darm-Mikrobiota zu kommunizieren und stehen zugleich über die Lamina Propria (Bindegewebsschicht) in Kontakt mit afferenten (von der Peripherie kommenden) und efferenten (vom ZNS kommenden) Nervenendigungen des Nervensystems. Aufgrund

dieser besonderen Lokalisation der ECCs eignen sie sich, zumindest in der Theorie, optimal als bidirektionale Schnittstelle zwischen ZNS und Darm-Mikrobiota (Rhee et al., 2009).

Es wird vermutet, dass ECCs parakrin wirken, also dass die sezernierten Substanzen nicht endokrin über die Blutbahn, sondern in unmittelbarer Umgebung wirken. Auf diese Weise sollen ECCs mit afferenten Neuronen des Nervus Vagus interagieren, da diese Neuronen sich in unmittelbarer Nähe der ECC befinden und spezifische Serotonin Rezeptoren aufweisen. Es wird daher vermutet, dass Informationen durch Serotonin-gesteuerte Reize auf diesem Weg an das ZNS weitergeleitet werden können (Martin et al., 2018; Rhee et al., 2009).

Im ZNS werden vagale Stimulationen an den Nucleus Tractus Solitarius und von dort aus an den Thalamus, Hypothalamus sowie weitere Abschnitte des Gehirns weitergeleitet. Es wird vermutet, dass dadurch die Konzentration von Serotonin im Gehirn gesteigert werden kann (Caspani et al., 2019). Auf welchem Weg die vagale Stimulation zu einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin im Gehirn führt, ist nicht im Detail beschrieben. Möglich wäre, dass die vagale Stimulation aus genannten Hirnarealen, wie dem Hypothalamus, wiederum andere Kerngebiete, wie die serotonergen Raphe-Kerne stimulieren (Strandwitz, 2018; Ren et al., 2018).

Neben EECs exprimieren auch Immunzellen die Rezeptoren GPR41 und GPR43, die von SCFAs aktiviert werden können. Dem Immunsystem wird daher ebenfalls eine Rolle in potenziellen Wirkmechanismen der Darm-Hirn-Achse zugeschrieben. Dieser Weg ist zwar weniger gut erforscht, allerdings scheint er aufgrund der allgemein antientzündlichen Wirkung von SCFAs auch von Bedeutung zu sein (Caspani et al., 2019).

Die antiinflammatorische Wirkung von SCFAs soll nicht nur lokal bestehen, sondern auch das ZNS betreffen. Dies soll geschehen, indem sie durch die Aktivierung von GPR43 die Funktion von Mikroglia steuern (Bear et al., 2020). Mikroglia sind Gewebsmakrophagen des ZNS und spielen eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr des ZNS (Erny et al., 2015). Indem sie Botenstoffe (Cytokine) ausschütten, können sie sowohl pro- als auch antiinflammatorische Signalkaskaden hervorrufen (Abdel-Haq et al., 2019). In einer Tierstudie konnte beobachtet werden, dass SCFAs einen antiinflammatorischen Effekt auf Mikroglia haben, also antiinflammatorische Signalkaskaden von Mikroglia initiieren (Bear et al., 2020). Da Mikroglia selbst keinen spezifischen GPR43 Rezeptor exprimieren und in der Lage sind, Signale aus dem GIT zu empfangen, wird vermutet, dass SCFAs die Aktivierung von Mikroglia durch Signale aus dem GIT steuern, indem SCFAs an lokale Zellen im GIT binden, die spezifische GPR-Rezeptoren exprimieren. Allerdings sind die genauen Mechanismen dahinter noch nicht im Detail erforscht und bekannt (Abdel-Haq et al., 2019).

Es wird zusammenfassend vermutet, dass SCFAs potenziell über immunologische und/oder endokrine Mechanismen Effekte auf das ZNS haben können. In diesem Zusammenhang könnte die Darm-Mikrobiota einen entscheidenden Einfluss auf die psychische Gesundheit nehmen und wird daher in der Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen, darunter Depressionen, diskutiert (Liang et al., 2018).

1.3 Depressionen

1.3.1 Definition

Depressionen gelten gemäß ICD-10 Klassifizierungssystem als affektive Störungen, also als Störungen, die eine Veränderung der Stimmung hervorrufen. Abzugrenzen ist hierbei die unipolare Depression von der bipolaren Depression. Im Folgenden wird sich auf die unipolare Depression bezogen. Zu den Leitsymptomen einer unipolaren Depression gehören gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebslosigkeit. Je nach Schweregrad lässt sich eine unipolare Depression in eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode unterteilen (Nationale Versorgungsleitlinien, 2015).

1.3.2 Epidemiologie

Weltweit leiden ca. 280 Millionen Menschen an einer Depression. Sie gehört zu den führenden Ursachen für Krankheitsbelastungen weltweit. Insgesamt beträgt die Lebenszeitprävalenz von Depressionen ca. 16-20 %, was bedeutet, dass ca. 16-20 % aller Menschen mindestens einmal in ihrem Leben an einer Depression erkranken. Eine Depression kann, je nach Schweregrad, eine sehr hohe Belastung im Alltag der Betroffenen darstellen und im schlimmsten Fall zum Suizid führen (World Health Organization (WHO), 2021).

1.3.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathogenese einer Depression ist multifaktoriell bedingt. Zahlreiche Risikofaktoren sollen an der Entstehung beteiligt sein, darunter genetische, neurobiologische und Persönlichkeitsfaktoren sowie psychosoziale Belastungsfaktoren (Robert Koch-Institut (RKI), 2010). Insbesondere chronischer Stress wird als wichtiger prädisponierender Faktor vermutet und im Tiermodell häufig zur Induktion depressiver Symptome verwendet (Nationale Versorgungsleitlinien, 2015).

1.3.4 Therapie

Die konventionelle Therapie einer unipolaren Depression besteht, je nach Schweregrad, in der Regel aus einer medikamentösen Behandlung, einer psychotherapeutischen Behandlung oder einer Kombinationstherapie beider. Für die Indikation einer Pharmakotherapie sind in Deutschland

verschiedene Medikamente zugelassen, darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (engl. selective serotonin reuptake inhibitor = SSRI) sowie Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (Nationale Versorgungsleitlinien, 2015). Jedoch ist bei ca. 30-40 % aller Betroffenen eine konventionelle Therapie nicht oder nicht vollständig wirksam (Bear et al., 2020). Darüber hinaus geht eine medikamentöse Therapie häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Beschwerden einher (Ferguson, 2001).

1.3.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von Depressionen ist aufgrund der Heterogenität in der Symptomatik und Ätiologie nicht vollends geklärt. Die gängigste Erklärung, die auch als „Monoamin-Hypothese“ bezeichnet wird, vermutet neurochemische Defizite als ursächlich (Spellman & Liston, 2020). Die Hypothese basiert auf Daten, die zeigen, dass die meisten der derzeit verwendeten Antidepressiva die Konzentration von Monoaminen, wie Serotonin und Noradrenalin, erhöhen und häufig therapeutisch erfolgreich sind. Folglich wird daraus abgeleitet, dass bei vorliegenden Depressionen die Konzentration an Monoaminen verringert sein muss. Allerdings wird die Hypothese auch kritisiert, vor allem da einige Patient*innen nicht auf eingesetzte Antidepressiva reagieren (Boku et al., 2018). In der Pathophysiologie von Depressionen werden daher auch alternative Zusammenhänge diskutiert.

Unter anderem sollen immunologische Mechanismen eine Rolle spielen, da in Untersuchungen festgestellt werden konnte, dass eine Korrelation zwischen Depressionen und erhöhten Entzündungswerten besteht (Köhler et al., 2017). Im Speziellen wird hierbei die Bedeutung einer Neuroinflammation bei der Entstehung von Depressionen untersucht. Der Begriff „Neuroinflammation“ meint die Aktivierung der Immunantwort im Gehirn durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren, wie Cytokinen (DiSabato et al., 2016). Es wird vermutet, dass periphere Reize eine Aktivierung von Mikroglia im Gehirn erzeugen können, was wiederum zur Ausschüttung von entzündungsfördernden Mediatoren führt (Evrensel et al., 2020). Die Aktivierung von Mikroglia spielt folglich eine wichtige Rolle bei der Initiierung von Entzündungsprozessen im Hirn und dadurch in der Neuroinflammation (Bear et al., 2020).

1.3.6 Depression und die intestinale Mikrobiota

In Humanstudien konnte beobachtet werden, dass sich die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota von Proband*innen mit Depression von der Mikrobiota gesunder Proband*innen unterscheidet (Caspani et al., 2019). Depressionen werden mit einer Dysbiose der Darm-Mikrobiota assoziiert (Costantini et al., 2017). Darunter ist eine Veränderung, die beobachtet werden konnte, ein verringertes Vorkommen von Gattungen innerhalb der Familie *Ruminococcaceae*, die in der Lage sind, Butyrat zu produzieren (R. T. Liu et al., 2020). Damit einhergehend konnte festgestellt werden, dass

Betroffene einer Depression verringerte Konzentrationen an SCFAs im Vergleich zu Gesunden aufweisen (Skonieczna-Żydecka et al., 2018). Auch Entzündungen scheinen in diesem Zusammenhang von Bedeutung zu sein, da beobachtet wurde, dass ein verringertes Vorkommen des Phylum *Firmicutes* und die daraus resultierende verringerte SCFA Produktion mit erhöhten Entzündungsmarkern bei depressiven Patient*innen einhergeht (Caspani et al., 2019).

Auch in der Prävention von Depressionen wird der Darm-Mikrobiota eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Darm-Mikrobiota und der Entstehung von Depressionen konnte in präklinischen Studien an Mäusen festgestellt werden, die isoliert in einer Umgebung geboren und großgezogen wurden, die frei von Mikroorganismen war („Germ-free mice“). Durch eine Transplantation von Fäzes depressiver Patient*innen konnte bei den Mäusen depressive Stimmung erzeugt werden, wohingegen dies bei Mäusen, die Fäzes von Gesunden erhielten, nicht der Fall war (Liang et al., 2018).

Die steigende Prävalenz von Depressionen sowie die häufige Wirkungslosigkeit der konventionellen Therapie verdeutlicht die Notwendigkeit einer wirksamen Therapieoption und Präventivmaßnahme bei Depressionen. Es werden daher alternative Ansätze untersucht, darunter der Einsatz von Omega-3-FS (Haller et al., 2019).

1.4 Omega-3-Fettsäuren

Eine Vielzahl an Studien hat sich in den letzten Jahren mit der Wirkung und Bedeutung von Omega-3-FS für die menschliche Gesundheit befasst (Swanson et al., 2012). Unter anderem werden ihnen positive Effekte bei kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen zugeschrieben (Khan et al., 2021; Thomas et al., 2015).

1.4.1 Definition und Aufbau

Omega-3-FS zählen zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Sie sind essenziell für den Menschen und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Die Namensgebung der Omega-3-FS entspringt ihrem chemischen Aufbau: Die erste Doppelbindung befindet sich, beginnend beim Methyl-Ende, zwischen dem 3. und 4. Kohlenstoffatom (vgl. Abb.2) (Cholewski et al., 2018).

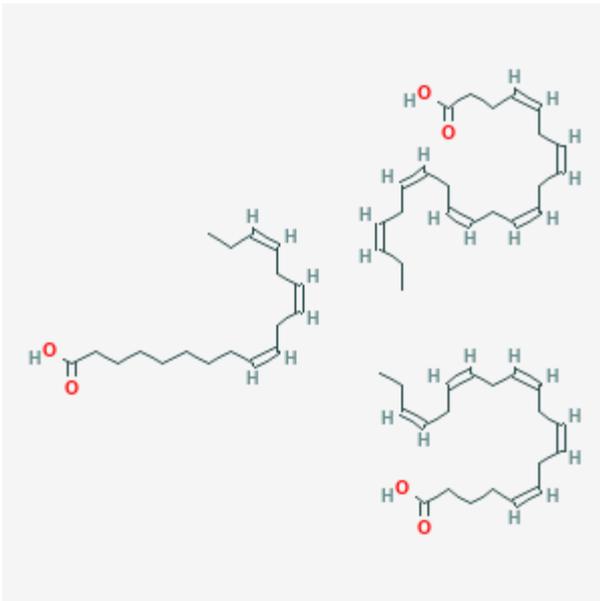


Abbildung 2: Chemischer Aufbau 3 verschiedener Omega-3-FS: Links: Alpha-Linolensäure (ALA) rechts-oben: Docosahexaensäure (DHA), rechts unten: Eicosapentaensäure (EPA)
Quelle: (National Center for Biotechnology Information, 2022)

Zu den wichtigsten Omega-3-FS für die menschliche Gesundheit zählen die beiden langkettigen Omega-3-FS Eicosapentaensäure (EPA, vgl. Abb. 2 rechts unten) und Docosahexaensäure (DHA, vgl. Abb.2 rechts oben). Sie kommen in marinen Quellen vor, darunter in Fischen und Algen. Neben EPA und DHA ist Alpha-Linolensäure (ALA, vgl. Abb.2 links) eine wichtige Omega-3-FS, aus welcher durch körpereigene Enzyme EPA und DHA synthetisiert werden können (Cholewski et al., 2018). Die endogene Synthese von EPA und DHA aus ALA ist allerdings in der Regel insuffizient zur Deckung des Bedarfs an Omega-3-FS, da die Umwandlungsrate limitiert ist (Zárate et al., 2017). Es bedarf daher in der Regel einer Zufuhr von marinen, langkettigen Omega-3 Quellen zur Deckung des Tagesbedarfs an Omega-3-FS, wie es auch beispielsweise von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlen wird (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), 2016).

1.4.2 Omega-6/3-Verhältnis und Omega-3 Index

Omega-3-FS wird eine entzündungshemmende Wirkung durch die Bildung von antiinflammatorischen Eicosanoiden zugeschrieben. Diese werden aus DHA und EPA gebildet. Neben Omega-3-FS sind Omega-6-FS ebenfalls essenzielle Fettsäuren. Omega-6-FS gelten als Antagonisten von Omega-3-FS, denn die Omega-6-FS Arachidonsäure bildet entzündungsfördernde Eicosanoide (TREBATICÁ et al., 2017).

Heutzutage weisen einige Menschen, je nach geografischer Lage, einen Omega-3 Mangel auf (Stark et al., 2016). Die heutige westliche Ernährung enthält große Mengen Omega-6-FS und geringe Mengen Omega-3-FS, wodurch das durchschnittliche Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3-FS im Blut (Omega-6/3-Verhältnis) stark in Richtung Omega-6 verschoben wird (Simopoulos, 2016). Die

daraus resultierende dominierende entzündungsfördernde Wirkung wird mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert, darunter Depressionen (TREBATICKÁ et al., 2017).

Neben dem Omega-6/3-Verhältnis gilt der Omega-3-Index, auch als HS-Omega-3-Index bezeichnet, als verlässlicher Marker für die langfristige Versorgung mit Omega-3-FS. Er gibt den prozentualen Anteil von EPA und DHA im Vergleich zu allen Fettsäuren in den Erythrozyten an (Drobnic et al., 2021).

1.4.3 Einflüsse auf Depressionen

Omega-3-FS wurden in den letzten Jahren insbesondere in der Therapie von Depressionen untersucht. Zwar sind die Ergebnisse teilweise heterogen, jedoch zeigt ein aktuelles Meta-Review, dass Omega-3-FS vor allem als ergänzende Therapie eine wirksame und sichere Zusatzbehandlung zu sein scheinen (Firth et al., 2019). Das „Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments“ (CANMAT) empfiehlt in ihrer Leitlinie daher inzwischen Omega-3-FS bei der Behandlung von Depressionen (Ravindran et al., 2016). Auch in der Prävention von Depressionen konnten Omega-3-FS positive Effekte zugeschrieben werden. Es wird vermutet, dass die entzündungshemmende Wirkung von Omega-3-FS hierbei eine wichtige Rolle spielt (Grosso et al., 2014). Daran anknüpfend zeigt ein aktuelles Review, dass eine Omega-3-reiche Ernährung Neuroinflammation reduzieren kann. Dies soll in engem Zusammenhang mit der Darm-Mikrobiota stehen (Custers et al., 2022).

1.4.4 Einflüsse auf Darm-Mikrobiota

Omega-3-FS sollen eine präbiotische Wirkung auf die Darm-Mikrobiota haben (Liang et al., 2018; Costantini et al., 2017). Ein Präbiotikum ist nach einer neuen Definition aus 2017 ein „Substrat, das selektiv von Wirtsmikroorganismen verwertet wird und einen gesundheitlichen Nutzen bringt“ (Gibson et al., 2017). Diese Definition schließt neben unverdaulichen Kohlenhydraten, welche klassischerweise als Präbiotika gelten, auch andere Substrate mit ein, darunter Omega-3-FS. Präbiotika sind in der Lage, die relative Abundanz von gesundheitsförderlichen Darm-Bakterien zu steigern, indem sie ihr Wachstum stimulieren (Fong et al., 2020). Die präbiotische Wirkung von Omega-3-FS ist im Rahmen dieser Arbeit von Bedeutung, da Omega-3-FS in der Lage sein sollen, verschiedene Bakteriengattungen im humanen GIT zu vermehren, die SCFAs, insbesondere Butyrat, produzieren (Fu et al., 2021). Auf diesem Weg besteht, in der Theorie, die Möglichkeit für Omega-3-FS, sich über die erläuterten Mechanismen der Darm-Hirn-Achse positiv auf Depressionen auszuwirken (Costantini et al., 2017).

1.5 Zusammenfassung und Forschungsfrage

Die Prävalenz von Depressionen ist stark steigend und die Tatsache, dass eine konventionelle Therapie bei ca. 30 % aller Betroffenen wirkungslos ist, betont die Relevanz einer wirksamen Strategie in der Prävention und Therapie von Depressionen. Der Darm-Mikrobiota wird in der Pathophysiologie von Depressionen eine immer wichtigere Rolle zugeschrieben, unter anderem da Depressionen häufig mit einer Dysbiose des Darms einhergehen. Dabei sollen insbesondere von der Darm-Mikrobiota gebildete Metabolite, vor allem SCFAs, eine bedeutende Rolle spielen, indem sie als Mediatoren zwischen Darm-Mikrobiota und ZNS fungieren. Es gibt verschiedene mögliche Mechanismen, über welche SCFAs über die Darm-Hirn-Achse wirken könnten. In Bezug auf Depressionen scheinen endokrine und/oder immunologische Mechanismen von Bedeutung zu sein, da Depressionen vermutlich mit einem Mangel an Serotonin sowie einem Überschuss an entzündungsfördernden Mediatoren einhergehen. Die Erhöhung der Bakterienstämme, die SCFAs produzieren, ist daher, im Sinne einer gezielten Modulation, ein möglicher Ansatz in der Therapie und Prävention von Depressionen. Omega-3-FS konnten in Studien sowohl positive Effekte auf Depressionen hervorrufen als auch, in separaten Studien, die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota modulieren. Ob sich beide Variablen, Darm-Mikrobiota und depressive Symptome, zugleich verändern und ob ein Zusammenhang zwischen verbesserten depressiven Symptomen und modulierter Darm-Mikrobiota durch eine Omega-3 Supplementation besteht, bleibt allerdings unklar.

Diese Arbeit untersucht daher, ob und inwiefern Omega-3-FS sich zugleich auf depressive Symptome oder die Prävention dieser und auf die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota auswirken und ob daraus ableitend die Darm-Mikrobiota als möglicher Wirkort von Omega-3-FS in der Prävention und Therapie von Depressionen fungiert.

Die Forschungsfrage lautet:

Kann eine Omega-3 Supplementation an Tier oder Mensch depressive Symptome verbessern oder präventiv vor der Entstehung von depressiven Symptomen schützen und zugleich die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota modulieren? Kann daraus ableitend die vermutete Wirksamkeit von Omega-3-FS in der Therapie und Prävention von Depressionen auf den Darm als Wirkort zurückgeführt werden?

1.6 Ziel und Aufbau der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, die Forschungsfrage mit einer systematischen Literaturrecherche zu beantworten und zu diskutieren. Nachdem im letzten Kapitel der theoretische Hintergrund der Arbeit aufgeführt und die Forschungsfrage erläutert wurde, wird im folgenden methodischen Kapitel das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche dargelegt. Die gefundenen Ergebnisse werden im

anschließenden Kapitel herausgearbeitet und in Form einer PICO-Tabelle übersichtlich dargestellt. Im Diskussionsteil werden die Ergebnisse analysiert und Limitationen aufgeführt. Zum Abschluss wird ein Fazit gezogen sowie ein Ausblick gegeben.

2 Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank *Pubmed*. Im ersten Schritt wurden dafür Kriterien festgelegt, welche in der darauffolgenden Literaturrecherche objektive Kriterien für den Ein- oder Ausschluss der Studie darstellen.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es werden sowohl Tier- als auch Humanstudien inkludiert, da es sich beim behandelten Forschungsthema um ein aktuelles wissenschaftliches Feld handelt und eine große Bandbreite an Humanstudien nicht erwartet werden kann. Eine Ausnahme bilden Tierstudien an Tieren mit Pansen, da die Darm-Mikrobiota und Physiologie dieser sich grundlegend von der des Menschen unterscheiden (K. Liu et al., 2021). Darüber hinaus werden nur Interventionsstudien eingeschlossen, die eine gezielte Omega-3 Supplementation vornehmen, da auf diesem Wege beurteilt werden kann, ob die Supplementation von Omega-3-FS im Sinne eines gezielten Einsatzes in der Therapie und Prävention von Depressionen, Effekte auf depressive Symptome und Darm-Mikrobiota haben kann.

Es werden darüber hinaus nur Studien eingeschlossen, die eine Omega-3 Supplementation von DHA und/oder EPA vornehmen, nicht jedoch von ALA, da die Zufuhr von ALA meist für eine Bedarfsdeckung nicht ausreicht (vgl. Kapitel 1.4.1). Eingeschlossen werden nur Studien, die den Einfluss von Omega-3-FS sowohl auf die Darm-Mikrobiota als auch auf Depressionen untersuchen, um explizit zu ermitteln, ob sich eine Omega-3 Supplementation zugleich auf die Darm-Mikrobiota und auf Depressionen auswirkt. Es werden sowohl Studien inkludiert, die die Prävention von Depressionen durch Omega-3-FS mit gleichzeitiger Veränderung der Darm-Mikrobiota untersuchen, als auch Studien, die sich auf die Therapie depressiver Symptome fokussieren. Jedoch ist ein Einschlusskriterium, dass die Besserung oder Entstehung depressiver Symptome mithilfe entsprechender Methoden oder Tests gemessen und operationalisiert wurde, damit die Ergebnisse verglichen werden können und in der Auswertung eindeutige Aussagen bezüglich einer Wirksamkeit der Intervention getroffen werden können.

Es werden sowohl Studien inkludiert, bei welchen eine Dysbiose der Darm-Mikrobiota als Ausgangssituation vorliegt, als auch Studien, die einen allgemeinen Effekt von Omega-3-FS auf die Darm-Mikrobiota untersuchen, unabhängig von der Ausgangssituation. Da im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden soll, ob der Wirkort von Omega-3-FS in der Therapie und Prävention von

Depressionen potenziell auf den Darm zurückzuführen ist, ist es von Bedeutung zu untersuchen, ob sich die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota auf eine Art verändert, die förderlich für den Wirt ist, indem sie die Produktion von SCFAs erhöht. Daher werden nur Studien eingeschlossen, die explizit beschreiben, welche Bakterien sich auf welchen taxonomischen Ebenen durch eine Omega-3 Supplementation verändern.

Ausgeschlossen werden Studien, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar sind. Außerdem werden Studien ausgeschlossen, die sich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen oder mit gänzlich anderen Erkrankungen befassen, da von diesen nicht auf Depressionen geschlossen werden kann. Auch Studien, die einen allgemeinen Einfluss der Ernährung auf Depressionen und Darm-Mikrobiota oder nur einen isolierten Einfluss von Omega-3-FS auf entweder Darm-Mikrobiota oder Depressionen untersuchen, werden nicht eingeschlossen, da beides gleichzeitig untersucht werden soll und diese Studien daher nicht zur Beantwortung der Fragestellung beitragen.

2.3 Suchstrategie- und Vorgehen

Im nächsten Schritt wurden gezielte Schlagwörter gewählt und diese in Verbindung mit Booleschen Operatoren angewendet. Es wurde folgender Suchbegriff am 03.12.21 in die *Pubmed* Suchleiste eingegeben: „(omega-3 OR fish oil OR EPA OR DHA) AND (behavior OR depression) AND (microbiota OR microbiome)“.

Der Boolesche Operator “AND” wurde verwendet, um eine Verknüpfung zwischen Omega-3 Supplementation, Depressionen und intestinaler Mikrobiota herzustellen und durch den Operator “OR” wurden Studien mit möglicherweise abweichenden Begrifflichkeiten eingeschlossen. Mit dem Suchbegriff wurden 109 Treffer erzielt. Anhand der vorab bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien wurden im nächsten Schritt die erzielten Treffer systematisch und nach objektiven Kriterien gefiltert. Im ersten Schritt erfolgte ein Screening der Titel, durch welches 79 Studien ausgeschlossen werden konnten. Im nächsten Schritt wurden die Abstracts und im letzten Schritt die Volltexte der verbliebenen Studien gelesen und nach den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert. Es wurden 4 Studien identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllen und zur Beantwortung der Fragestellung im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden. Das schrittweise und begründete Vorgehen der systematischen Literaturrecherche in der Datenbank *Pubmed* ist Abb. 3 zu entnehmen.

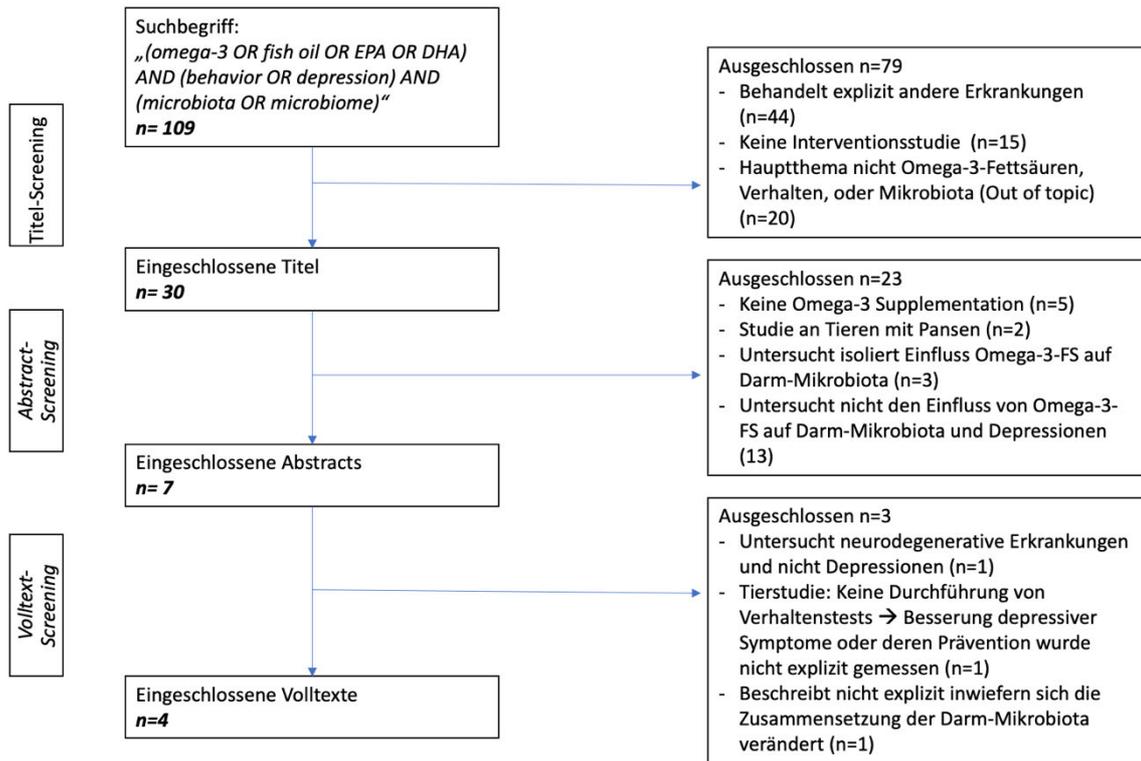


Abbildung 3: Recherche-Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche zur Beantwortung der Fragestellung aus 1.5,

Quelle: Eigene Darstellung

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst wichtige Parameter der vier eingeschlossenen Volltexte aus der systematischen Literatur in Form einer PICO-Tabelle aufgeführt. Im Anschluss werden die für diese Arbeit relevanten Ergebnisse der Studien beschrieben. Im letzten Schritt werden die zentralen Ergebnisse zusammengefasst.

3.1 Tabellarische Übersicht: PICO-Tabelle

Tabelle 2: Übersicht der wichtigsten Studienergebnisse im PICO-Format

P: Participants	I: Intervention	C: Control	O: Outcome
Tung et al., 2019: Fish Oil, but not Olive Oil, ameliorates depressive-like behavior and gut-microbiota dysbiosis in rats under chronic mild stress			
Sprague-Dawley-Ratten, männlich, 6 Wochen alt n=43	Gruppe 1: Induktion von leichtem chronischem Stress (CMS) + Fischöl Supplementation mit 20,5 % EPA und 11,2 % DHA (n=8-9) Gruppe 2: CMS + Olivenöl Supplementation (n=8-9) Gruppe 3: Nur CMS (n=8-9) Messungen: Forced-Swimming-Test (FST), Sucrose-Preference-Test (SPT), Mikrobiota Analyse	Gruppe 4: Kein CMS, keine Intervention (n=8-9) Gruppe 5: CMS + Imipramin (positive Kontrolle) (n=8-9)	Depressives Verhalten - FST: Gruppe 1 und Gruppe 5 signifikant kürzere Unbeweglichkeitszeit im FST (p<0,001) - SPT: Gruppe 1 verringerte Aufnahme von Saccharose, aber erst zu späterem Zeitpunkt (verzögert) (p<0,05) Mikrobiota - Gruppe 1: Signifikante Erhöhung auf Gattungs-Ebene: Erhöhung von <i>Eisenbergiella</i> , <i>Ruminococcaceae</i> (UCG) und <i>Holdemania</i>
Robertson et al., 2017: Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood			
C57BL/6 Mäuse, männlich, Neugeborene n=30	Gruppe 1: Futter angereichert mit Omega-3 Supplement (ca. 1g EPA+DHA pro 100g Futter, Mikroalgenöl) Gruppe 2: Omega-3 defizitäres Futter Messungen (nach 4-5 Wochen Alter): FST, Mikrobiota-Analyse Wiederholung der Messungen nach 11-13 Wochen	Gruppe 3: Standardfutter	Depressives Verhalten FST: → Nach Woche 4-5 keine signifikante Veränderung in Abhängigkeit der Intervention → Nach Woche 11-13 signifikant höhere unbewegliche Zeit in Gruppe 2 (p=0,042), keine Veränderung bei Gruppe 1 Mikrobiota Signifikante Unterschiede auf verschiedenen taxonomischen Ebenen (p<0,05): → Phylum-Ebene: <i>Actinobacteria</i> erhöht, <i>Tenericutes</i> verringert bei Gruppe 1 (nach 4-5 sowie nach 11-13 Wochen) → Gattungs-Ebene: Gruppe 1 signifikant erhöhte Proportion von <i>Bifidobacterium</i> und <i>Lactobacillus</i> . <i>Anaeroplasma</i> ,

			<i>Clostridium</i> und <i>Peptostreptococcaceae</i> in Gruppe 1 signifikant verringert (nach 11-13 Wochen)
Lee et al., 2020: Degree of lipid saturation affects depressive-like behaviour and gut microbiota in mice			
BALB/c Mäuse 8 Wochen alt n=32	Gruppe 1: Futter mit Fischöl Supplement (Fischöl-Konzentrat bestehend aus 70 % EPA und 20 % DHA) (n=10) Gruppe 2: Schmalz-basiertes Futter (n=10) Messungen: FST, Mikrobiota-Analyse	Gruppe 3: Standardfutter (n=6) Gruppe 4: Standardfutter + intraperitoneales Fluoxetin (n=6)	Depressives Verhalten FST: Gruppe 1 und Gruppe 4 signifikant geringere unbewegliche Zeit der Mäuse (p<0,05). Und Gruppe 2 signifikant längere unbewegliche Zeit als Gruppe 1 (p<0,01). Mikrobiota Erhöhte Abundanz <i>Erysipelotrichia</i> , <i>Faecalibaculum</i> , <i>Allobaculum</i> , <i>Bifidobacterium</i> und <i>Proteobacteria</i> in Gruppe 1 (p<0,01)
Egerton et al., 2020: Investigating the potential of fish oil as a nutraceutical in an animal model of early life stress			
Männliche Nachkommen von „Sprague-Dawley“ Ratten n= 58	Gruppe 1: Mütterliche Trennung (MS) + Fischöl Supplementation von ca. 467 mg/kg/ DHA pro Tag (n=10) Gruppe 2: MS+ Fluoxetin + Fischöl (n=12) Gruppe 3: MS-Gruppe, Standardfutter (n=12) Messungen: FST Mikrobiota Analyse	Gruppe 4: Kein MS, Standardfutter (n=12) Gruppe 5: Positive Kontrollgruppe, MS-Gruppe + Fluoxetin (ca.10 mg/kg pro Tag) (n=12)	Depressive Symptome - Keine signifikante Veränderung im FST in Gruppe 1 Mikrobiota-Analyse - Signifikant erhöhte Abundanz der Familie <i>Nocardiaceae</i> sowie der Gattungen: <i>Rhodococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Shuttleworthia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Aerococcus</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Thalassospira</i> in Gruppe 1 (p<0,05)

Quelle: eigene Darstellung

n= Anzahl der Versuchstiere, p= Signifikanzwert, EPA= Eicosapentaensäure, DHA= Docosahexaensäure, FST (engl. Forced Swimming Test) = erzwungener Schwimmtest, CMS (engl. chronic mild stress) = chronischer milder Stress, SPT (engl. Sucrose Preference Test) = Saccharose-Präferenz-Test, MS (engl. Maternal Separation) = mütterliche Trennung, UCG (engl. Unclassified Genera) = unklassifizierte Gattung

3.2 Studie 1: Tung et al., 2019

Tung et al. (2019) untersuchten in ihrer Studie die Effekte einer Omega-3 Supplementation auf die Entstehung und Verbesserung depressiver Symptome sowie auf die Darm-Mikrobiota bei männlichen Ratten, die unter chronischem Stress standen. Chronischer leichter Stress (engl. chronic mild stress = CMS) gilt als eine effektive Methode, um am Tier depressive Symptome zu erzeugen (Willner, 2017).

Im Versuch wurden die Ratten fünf Gruppen zugeteilt (mit n=8-9 pro Gruppe). In der ersten Gruppe wurde CMS eingesetzt und die Tiere erhielten ein Futter, welches ein Fischöl Supplement enthielt. Das Futter enthielt 2 % Fischöl (mit 20,5 % EPA und 11,2 % DHA). Bei Gruppe 2 wurde ebenfalls CMS eingesetzt und das Futter wurde mit Olivenöl angereichert. Bei Gruppe 3 erfolgte die Induktion von CMS, allerdings ohne eine Ernährungsintervention. Gruppe 4 fungiert als Kontrollgruppe, an der keine Intervention und kein CMS durchgeführt wurde. Bei Gruppe 5 wurde CMS induziert und die Ratten in dieser Gruppe erhielten zusätzlich Imipramin. Imipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum (vgl. Abschnitt 1.3.4). Diese Gruppe fungierte als positive Kontrollgruppe.

Nach einer zweiwöchigen Anpassungsphase erfolgte ab Woche 2-14 die Erzeugung von chronischem Stress auf die Ratten durch milde Stressoren, wie beispielsweise einer Begrenzung des Platzes oder die Erhöhung der Temperatur in den Käfigen. Um zu ermitteln, ob depressives Verhalten bei den Ratten durch die Stressoren erzeugt wurde und ob sich das Verhalten der Tiere innerhalb der Gruppen unterschied, wurde der Saccharose-Präferenz-Test (engl. Sucrose Preference Test = SPT) wöchentlich sowie der „erzwungene Schwimmtest“ (engl. Forced Swimming Test =FST) nach Woche 14 durchgeführt. Der Ablauf der Intervention in den verschiedenen Gruppen ist Abb. 4 zu entnehmen.

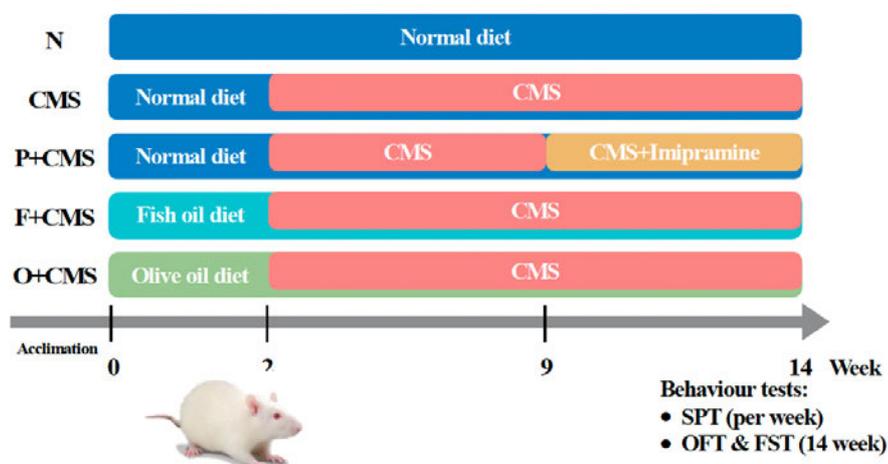


Abbildung 4: Ablauf der Intervention am Tiermodell in Studie 1

N= Kontrollgruppe, CMS= Gruppe 4: Standardfutter und chronischer milder Stress (CMS), P+CMS= Gruppe 5: Imipramin + CMS; F+CMS= Gruppe 1: Fischöl Supplementation + CMS; O+CMS= Gruppe 2: Olivenöl Supplementation +CMS, FST= Forced Swimming Test; SPT= Sucrose Preference Test

Quelle: (Tung et al., 2019)

Der SPT ist ein Test, welcher am Tier durchgeführt wird und vorliegende Anhedonie ermittelt, welche als zentrales depressives Verhalten gilt. Im Versuch wurden den Tieren zwei Trinkmöglichkeiten präsentiert: die erste Flasche enthielt Wasser und die zweite Flasche enthielt eine Saccharose-Lösung. Die Wahl der Saccharose-Lösung wird mit antidepressivem Verhalten assoziiert, wohingegen die verringerte Einnahme von Saccharose mit depressivem Verhalten in Verbindung gebracht wird. Dies liegt daran, dass bei Vorliegen von Anhedonie verringerte Freude in Situationen empfunden wird, die normalerweise mit positiven Gefühlen einhergehen, wie im Tiermodell das Trinken der süßen Saccharose-Lösung (M.-Y. Liu et al., 2018).

Der FST gilt ebenfalls als wirksame Methode zur Ermittlung depressiver Symptome am Tier. Bei dem Test werden die Tiere in ein mit Wasser gefülltes Plexiglas gesetzt und es wird beobachtet, welche Anstrengungen das Tier unternimmt, um sich über Wasser zu halten. Kletterversuche und Schwimmen werden mit antidepressiven Effekten assoziiert. Versucht das Tier hingegen nicht, durch verschiedene Bemühungen den Wassertank zu verlassen, werden dem Tier depressive Symptome zugeschrieben. Hintergrund dessen ist das Vorliegen von Hoffnungslosigkeit des Tieres, weshalb es keine oder wenige Versuche unternimmt, der Situation zu entfliehen. Die Zeit, in der die Tiere unbeweglich bzw. immobil im Wasser verbleiben, wird gemessen und verglichen. Je kürzer diese Zeit ist, desto höher wird der antidepressive Effekt vermutet (Can et al., 2011).

Darüber hinaus wurden nach Beendigung der Tests bei jeder Ratte Fäzes entnommen, um mittels NGS die bakterielle Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota der Tiere zu ermitteln.

Die statistische Auswertung der Verhaltenstests erfolgte über eine einstufige Varianzanalyse (ANOVA) sowie einen anschließenden „Tukey post-hoc“ Test. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Fischöl-Gruppe im SPT zunächst keine signifikant veränderte Menge Saccharose einnahm als die Kontrollgruppe. Nach 10 Wochen zeigte die Fischöl-Gruppe jedoch eine signifikant geringere Einnahme an Saccharose im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Im FST konnte beobachtet werden, dass die Zeit, in der die Tiere unbeweglich waren, in der Fischöl-Interventionsgruppe signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe war ($p < 0,001$).

Die Untersuchung der Darm-Mikrobiota ergab, dass zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede der mikrobiotischen, intestinalen Zusammensetzung bestanden ($p < 0,05$). Die Fischöl-Gruppe wies dabei eine signifikante Erhöhung auf Gattungsebene auf. Im Speziellen wurden die Gattungen *Eisenbergiella*, *Ruminococcaceae* und *Holdemania* durch die Fischöl Supplementation erhöht.

Ein ebenfalls für diese Arbeit relevantes Ergebnis ist, dass die CMS Gruppe, an der keine Ernährungsintervention erfolgt (Gruppe 3), eine signifikante Reduktion kommensaler Bakterien, wie *Lactobacillus* aufwies, während im SPT eine geringere Menge Saccharose eingenommen und im FST eine längere immobile Zeit im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet wurde.

3.3 Studie 2: Robertson et al., 2017

In Studie 2 von Robertson et al. (2017) wurden die Effekte einer in-utero sowie einer frühkindlichen Supplementation von Omega-3-FS auf das Entstehen von depressivem Verhalten in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter von Mäusen untersucht. Gleichzeitig wurden Veränderungen der Darm-Mikrobiota ermittelt.

Dafür wurden trächtige Mäuse in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 erhielt ein Futter, welches mit einem Omega-3 Supplement (ca. 1g EPA+DHA pro 100g Futter, Mikroalgenöl) angereichert war. Gruppe 2 wurde mit einem Omega-3 defizitärem Futter gefüttert und Gruppe 3 war die Kontrollgruppe und erhielt ein Standardfutter. Den männlichen Nachwuchs-Tieren (6 Wochen alt) wurde nach dem Säugen dasselbe Futter gegeben wie den Müttern (n=10 pro Gruppe). Nach 4-5 Wochen Alter (Adoleszenz) sowie nach 11-13 Wochen (Erwachsenalter) wurde der FST durchgeführt. Darüber hinaus wurde die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota durch eine NGS untersucht.

Die statistische Auswertung des FST erfolgte über eine einstufige Varianzanalyse (ANOVA) sowie einen Tukey post-hoc Test. Das Signifikanzniveau lag einheitlich bei $p < 0,05$.

Im FST zeigte sich, dass während der Adoleszenz (nach 4-5 Wochen) kein Effekt des Futters zu verzeichnen war. Im Erwachsenenalter (nach 11-13 Wochen) der Mäuse konnte jedoch ein genereller Effekt der Ernährung auf die Zeit, in der die Mäuse unbeweglich im Wasser waren, verzeichnet werden. In der statistischen Auswertung ergab sich eine signifikant längere Zeit, in der die Mäuse unbeweglich waren, in der Omega-3 defizitären Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,042$), wie auf Abb. 5 zu erkennen ist. Bei den Mäusen, die ein Omega-3 Supplement erhielten, war keine signifikante Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten.

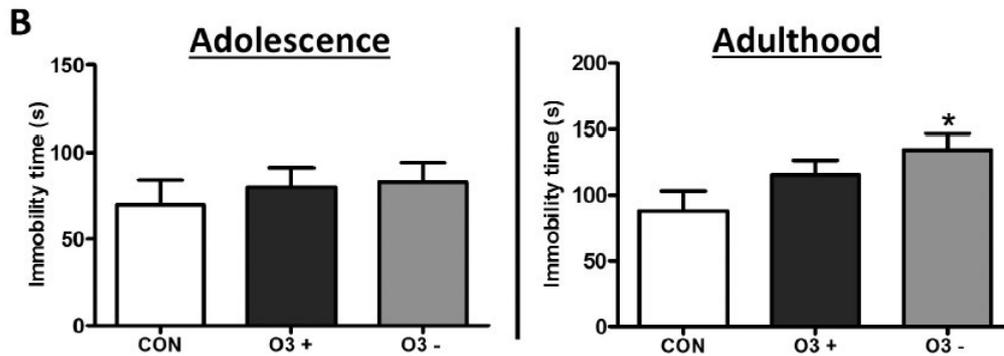


Abbildung 5: Unbeweglichkeitszeit in Abhängigkeit der Interventionsgruppe (Gruppen 1-3) im erzwungenen Schwimmtest (FST) nach 4-5 Wochen (Adolescence) sowie nach 11-13 Wochen (Adulthood)
 CON= Kontrollgruppe, O3+= Omega-3 Supplementationsgruppe, O3-= Omega-3 defizitäre Gruppe *= signifikant erhöht ($p < 0,05$) im Vergleich zu CON;
 Quelle: (Robertson et al., 2017)

Bei der Mikrobiota-Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der mikrobiotischen Zusammensetzung in den Interventionsgruppen, sowohl auf Phylum- als auch auf Gattungsebene ($p < 0,05$). In der Fischöl-Interventionsgruppe war das Phylum *Actinobacteria* im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant erhöht. Das Phylum *Tenericutes* war hingegen signifikant erniedrigt. Auf Gattungsebene zeigte die Fischöl-Interventionsgruppe signifikant erhöhte Abundanzen von *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* (im Erwachsenenalter). *Anaeroplasma*, *Clostridium* und *Peptostreptococcaceae* waren im Erwachsenenalter in der Fischöl-Interventionsgruppe signifikant verringert.

3.4 Studie 3: Lee et al., 2020

Lee et al. (2020) untersuchten die Einflüsse von Fetten mit unterschiedlichen Sättigungsgraden auf depressive Symptome und Darm-Mikrobiota Varietät in Mäusen. Dafür wurden 32 BALB/c Mäuse in vier Gruppen unterteilt. Gruppe 1 erhielt ein Futter mit einem Fischöl-Konzentrat, bestehend aus 50 % EPA und 20 % DHA ($n=10$). Gruppe 2 erhielt ein Futter, welches mit Schmalz angereichert wurde ($n=10$). Schmalz ist im Gegensatz zu dem eingesetzten Fischöl-Konzentrat reich an gesättigten Fettsäuren (Viggiano et al., 2016). Gruppe 3 erhielt ein Standardfutter und fungierte als Kontrollgruppe ($n=6$). Gruppe 4 fungierte als positive Kontrollgruppe und erhielt normales Futter und zusätzlich intraperitoneales Fluoxetin (SSRI, vgl. Abschnitt 1.3.4) ($n=6$). Die Ernährungsintervention erfolgte für 14 Wochen. Im Anschluss wurde ein FST zur Erhebung möglichen depressiven Verhaltens sowie eine DNA-Analyse der Fäzes durch eine NGS durchgeführt.

Zum statistischen Vergleich der Variablen innerhalb der verschiedenen Gruppen im FST erfolgte ein Mann-Whitney U-Test. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die für diese Arbeit relevanten Ergebnisse zeigten im FST eine signifikant geringere unbewegliche Zeit der Mäuse, die der Fischöl-Interventionsgruppe sowie der positiven Kontrollgruppe zugehörten ($p < 0,05$). Die Schmalz-Interventionsgruppe wies eine signifikant längere unbewegliche Zeit im Vergleich zur Fischöl-Gruppe auf ($p < 0,01$), wie auf Abb. 6 erkennbar ist.

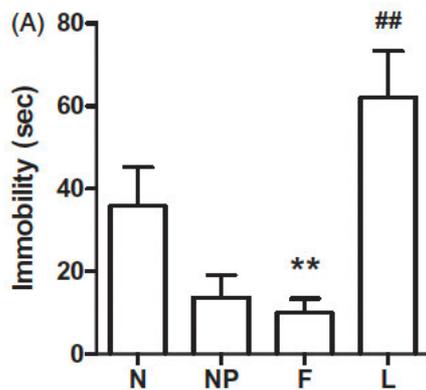


Abbildung 6: Unbeweglichkeitszeit in Abhängigkeit der Interventionsgruppe (Gruppen 1-4) im erzwungenen Schwimmtest (FST)

N= Kontrollgruppe, NP= Positive Kontrollgruppe, F= Fischöl Supplementationsgruppe, L= Schmalz Supplementationsgruppe. **= Signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) im Vergleich zu N, ##=signifikant erhöht ($p < 0,05$) im Vergleich zu F.
Quelle: (Lee et al., 2020)

Die Untersuchung der Darm-Mikrobiota ergab, dass in der Fischöl-Gruppe nach der Intervention eine signifikant erhöhte Abundanz von *Erysipelotrichia*, *Faecalibaculum* und *Proteobacteria* bestand ($p < 0,01$). Darüber hinaus geben die Autor*innen an, dass eine signifikant erhöhte Abundanz der Gattungen *Bifidobacterium* und *Allobaculum* zu verzeichnen war.

3.5 Studie 4: Egerton et al., 2020

Egerton et al. (2020) untersuchten in ihrer Studie, ob eine Intervention mit Fischöl, als Monotherapie oder als adjuvante Therapie in Kombination mit Fluoxetin wirksam zur Prävention oder Behandlung von Depressionen bei Ratten ist, die frühkindlichem Stress ausgesetzt sind. Darüber hinaus wurden mögliche Veränderungen der Darm-Mikrobiota untersucht.

Frühkindlicher Stress (engl. early life stress = ELS) gilt als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen (Syed & Nemeroff, 2017). In dieser Studie wurde frühkindlicher Stress in Form von mütterlicher Separation (MS) nach der Geburt induziert. Dafür wurden männliche Nachwuchs-Ratten zufällig einer von fünf Gruppen zugeteilt. Die erste Gruppe ($n=10$) durchlief eine MS und erhielt zusätzlich zum Standardfutter eine Fischöl Supplementation von ca. 467 mg/kg DHA pro Tag. Gruppe 2 erhielt eine Kombination aus Fluoxetin und Fischöl und unterlief ebenfalls eine MS ($n=12$). Gruppe 3, ebenfalls MS-Gruppe, wurde ein Standardfutter gegeben ($n=12$). Gruppe 4 stellte die Kontrollgruppe dar, an welcher keine Intervention durchgeführt wurde und die Tiere ein Standardfutter erhielten ($n=12$). Die fünfte Gruppe, bei der eine MS durchgeführt wurde, erhielt

zusätzlich eine Fluoxetin Behandlung von ca. 10 mg/kg pro Tag (n=12) und fungierte als positive Kontrollgruppe.

Nach der Geburt wurden alle Ratten bis auf die Kontrollgruppe (Gruppe 4) von ihren Müttern getrennt. Nach 8 Wochen wurde der FST durchgeführt, um depressives Verhalten der Tiere zu ermitteln. Darüber hinaus erfolgte eine Untersuchung der mikrobiotischen Zusammensetzung des Darms durch die Extraktion von DNA aus einer Stuhlprobe und einer anschließenden NGS.

Zur Messung eines statistischen Unterschiedes zwischen den Gruppen im FST erfolgte zunächst ein t-Test (für Unterschiede zwischen MS/ nicht MS) und im Anschluss eine einstufige Varianzanalyse (ANOVA) sowie ein Tukey post-hoc Test. Das Signifikanzniveau wurde auch in dieser Studie auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die für diese Arbeit relevanten Ergebnisse zeigen, dass sich für die Fischöl-Interventionsgruppe (Gruppe 1) kein signifikanter Unterschied im FST im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 4) ergab. Die Auswertung der mikrobiotischen Zusammensetzung des Darms ergab zahlreiche signifikante Veränderungen ($p < 0,05$). Für die Fischöl-Interventionsgruppe konnte eine erhöhte Abundanz der Familie *Nocardiaceae* verzeichnet werden. Auf Gattungsebene waren in der Fischöl-Gruppe die Gattungen *Rhodococcus*, *Enterococcus*, *Shuttleworthia*, *Bacillus*, *Aerococcus*, *Alloprevotella* und *Thalassospira* signifikant erhöht.

3.6 Zusammenfassung

In zwei der vier ausgewerteten Studien konnte eine signifikant verringerte immobile Zeit im FST durch eine Omega-3 Supplementation im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden (Lee et al., 2020; Tung et al., 2019). In den anderen beiden Studien konnte kein signifikanter Effekt einer Omega-3 Supplementation im FST im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden (Egerton et al., 2020; Robertson et al., 2017). Anhedonie, welche in Studie 1 zusätzlich durch den SPT gemessen wurde, trat durch eine Omega-3 Supplementation verzögert auf (Tung et al., 2019).

Die in den Studien ebenfalls gemessene mikrobiotische Zusammensetzung des Darms wies nach einer Omega-3 Supplementation in allen Studien signifikante Veränderungen auf. In Tabelle 3 sind die Veränderungen der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota in Folge einer Omega-3 Supplementation (Monotherapie) aus den Studien 1-4 in Anlehnung an Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 3: Übersicht der Veränderungen der intestinalen Mikrobiota durch eine Omega-3 Supplementation am Tier der Studien 1-4

Phylum/Stamm	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung
Firmicutes ↓	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium(2) ↓
			Lachnospiraceae	Roseburia, Lachnospira, Blautia, Coprococcus, Eisenbergiella ↑, Shuttleworthia ↑
		Eubacteriales	Peptostreptococcaceae	Peptostreptococcus ↓
			Ruminococcaceae	Ruminococcus, Faecalibacterium, UCG ↑
	Erysipelotrichia ↑	Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae	Holdemanina ↑, Allobaculum ↑, Faecalibaculum ↑
			Coprobacillaceae	Coprobacillus, Catenibacterium
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus (2) ↑
			Enterococcaceae	Enterococcus ↑
			Aerococcaceae	Aerococcus ↑
		Caryophanales	Bacillaceae	Bacillus ↑
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteriodales	Bacteroidaceae	Bacteroides
			Tannerellaceae	Tannerella, Parabacteroides
			Rikanellaceae	Alistipes
			Prevotellaceae	Prevotella, Alloprevotella ↑
Proteobacteria ↑	Alpha Proteobacteria	Rhodospirillales	Thalassospiraceae	Thalassospira ↑
	Gamma Proteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteriaceae	Escherichia, Enterobacter, Citrobacter
	Delta Proteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Desulfovibrio
Actinobacteria (1) ↑	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium (2) Bifidobacterium ↑
		Mycobacteriales	Nocardiaceae ↑	Rhodococcus ↑
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
Tenericutes (1) ↓	Mollicutes	Anaeroplasmatales	Anaeroplasmataceae	Anaeroplasma (2) ↓

Tung; Robertson: (1) Adoleszenz (2)Erwachsen; Lee; Egerton et.al

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Tabelle 1 aus 1.1.2; (LPSN Datenbank, 1997)

4 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse diskutiert und ein Bezug zu bestehenden Forschungen hergestellt. Dafür werden im ersten Schritt die Ergebnisse bezüglich depressiver Symptome diskutiert und im zweiten Schritt die Ergebnisse der intestinalen Mikrobiota erörtert. Darauf aufbauend wird sich der Frage gewidmet, ob die intestinale Mikrobiota als Wirkort von Omega-3-FS in der Prävention und Therapie von Depressionen fungieren könnte. Des Weiteren werden Limitationen aufgeführt sowie die verwendete Methodik dieser Arbeit diskutiert und kritisch beleuchtet sowie ein möglicher Ausblick für anknüpfende Arbeiten dargelegt.

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Entstehung und Therapie depressiver Symptome

In zwei der vier vorgestellten Tierstudien konnte ein signifikant antidepressiver Effekt einer Omega-3 Supplementation im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden. Wie eingangs beschrieben (vgl. Abschnitt 1.4.3), konnten weitere Studien auch am Menschen positive Effekte einer Omega-3 Supplementation beobachten.

Robertson et al. (2017) konnten keinen signifikanten Effekt einer Omega-3 Supplementation auf depressive Symptome im FST im Vergleich zur Kontrollgruppe erfassen. Jedoch konnten sie beobachten, dass ein Omega-3-defizitäres Futter zu depressivem Verhalten führte. Sowohl ein Standardfutter (Kontrollgruppe) als auch ein mit Omega-3 angereichertes Futter konnte der Entstehung depressiven Verhaltens hingegen vorbeugen. Dies weist darauf hin, dass in dieser Studie die defizitäre Versorgung mit Omega-3-FS ausschlaggebend für das Auftreten depressiven Verhaltens im FST gewesen sein könnte. Wie hoch der Anteil an Omega-3-FS im Standardfutter der Kontrollgruppe war, ist nicht bekannt. Dennoch impliziert das Ergebnis, dass eine Mindestmenge an Omega-3-FS im Futter entscheidend ist, um der Entstehung von Depressionen vorzubeugen. Höhere Dosen von Omega-3-FS im Rahmen einer Supplementation scheinen jedoch nicht unbedingt eine höhere Wirksamkeit aufzuweisen.

Im Gegensatz dazu konnte in einer Metaanalyse beobachtet werden, dass höhere Dosen einer Omega-3 Supplementation durchaus wirksamer bei der Reduktion depressiver Symptome am Menschen zu sein scheinen, als geringere Dosen (Luo et al., 2020). Allerdings ist hierbei zu erwähnen, dass sich diese Metaanalyse auf die Therapie bestehender depressiver Symptome bezog. In einer anderen Studie konnte beobachtet werden, dass die Wirksamkeit einer Omega-3 Supplementation vom Omega-3-Spiegel im Blut zu Beginn der Intervention abhängt (Carney et al., 2016). Dass die Omega-3 Supplementation am Tier in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur

Kontrollgruppe aufweist, könnte folglich darauf zurückzuführen sein, dass die Kontrollgruppe bereits ausreichend mit Omega-3 versorgt war und eine Supplementation über den normalen Bedarf hinaus keinen Mehrwert bietet. Daraus ableitend ergibt sich die Frage, ob der Spiegel an Omega-3-FS im Körper, beispielsweise messbar durch den Omega-3-Index (vgl. Abschnitt 1.4.2), ein besser geeigneter Parameter ist, da vermutlich nicht die Dosis, sondern der individuelle Spiegel an Omega-3-FS im Blut für die Entstehung von Depressionen entscheidend ist (Carney et al., 2016). Bei der Dosierung einer Omega-3 Supplementation ist außerdem auch die Zufuhr an Omega-6-FS relevant, da Omega-3 und Omega-6-FS als Antagonisten fungieren (vgl. Abschnitt 1.4.2). Im Endeffekt ist das Verhältnis dieser beiden Fettsäuren zueinander entscheidend und es ist fraglich, ob die isolierte Betrachtung von Omega-3-FS für den Menschen übertragbar und aussagekräftig ist.

Egerton et al. (2020) konnten ebenfalls keine signifikante Reduktion depressiver Symptome durch eine Omega-3 Supplementation im FST feststellen. Die Versuchstiere erhielten in der Intervention ein Omega-3 Supplement mit ca. 467 mg DHA /kg/Tag. Klinische Studien, die die Wirksamkeit von Omega-3-FS in der Therapie von Depressionen untersuchen, konnten positive Effekte vor allem bei hohen Dosen von EPA verzeichnen (Firth et al., 2019). Die Wirkungslosigkeit der Omega-3 Supplementation auf depressive Symptome könnte in dieser Studie daher auf das Fehlen von EPA zurückzuführen sein. Die Studien, bei denen ein antidepressiver Effekt im FST beobachtet werden konnte, enthielten zumindest anteilig EPA. Daher impliziert das Ergebnis, in Kongruenz mit bestehender Forschung, dass der EPA Gehalt entscheidend für die Wirksamkeit von Omega-3-FS bei Depressionen ist.

Tung et al. (2019) beobachteten, dass Ratten, denen ein Omega-3 Supplement gegeben wurde, im SPT zwar depressives Verhalten entwickelten, allerdings erst zu einem späteren Zeitpunkt als die Kontrollgruppe. Daher konnte in dieser Studie, zumindest in geringem Maße, durch eine Fischöl Supplementation depressivem Verhalten bei Ratten vorgebeugt werden. Der SPT erfolgte in dieser Studie zeitlich vor dem FST (vgl. Abbildung 4 aus 3.2). In dieser Studie konnte folglich durch den SPT gemessen werden, ob depressives Verhalten bereits bestand, bevor der FST durchgeführt wurde. Da depressives Verhalten, wenn auch verzögert, auch bei den Tieren in der Fischöl-Interventionsgruppe im SPT verzeichnet werden konnte, sind die Tiere folglich mit bestehendem depressivem Verhalten in den FST gestartet. Da im FST durch die Fischöl-Intervention eine signifikant verringerte unbewegliche Zeit gemessen wurde, lässt sich daraus schlussfolgern, dass eine Omega-3 Supplementation auch einen Einfluss auf die Symptomstärke bei bestehenden depressiven Symptomen von Ratten hatte. Diese Studie ist daher in dieser Arbeit die einzige Studie, die die Wirksamkeit von Omega-3-FS in der Therapie von depressivem Verhalten bei gleichzeitiger Untersuchung der Darm-Mikrobiota am Tiermodell untersucht. Da Omega-3-FS insbesondere als ergänzende Therapie von

Depressionen wirksam sein sollen, könnten weitere Studien an dieser Stelle vielversprechende Ergebnisse liefern (Firth et al., 2019).

Lee et al. (2020) beobachteten, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe die unbewegliche Zeit von Mäusen in der Fischöl-Gruppe signifikant verringert war, woraus sich schlussfolgern lässt, dass in dieser Studie eine Omega-3 Supplementation depressiven Symptomen an Mäusen vorbeugen konnte. Diese Studie induzierte kein depressives Verhalten an Tieren durch entsprechende Stressoren, wie es in anderen Studien gemacht wurde. Die Tiere sind also nach der Ernährungsintervention direkt in die Verhaltenstests gestartet. Aus diesem Grund ist fraglich, ob die Tiere ohnehin keine depressiven Symptome entwickelt hätten. Im Grunde genommen konnte in dieser Studie folglich beobachtet werden, dass ein Schmalz-basiertes Futter, welches reich an gesättigten Fettsäuren ist, depressives Verhalten bei Mäusen im FST fördert. Dennoch ist die immobile Zeit und daraus abgeleitet das depressive Verhalten der Tiere durch eine Fischöl Supplementation geringer als in der Kontrollgruppe. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Omega-3 Supplementation in diesem Versuch einen stärkeren antidepressiven Effekt hatte als ein Standardfutter.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse bezüglich depressiver Symptome zwar heterogen, aber sie lassen dennoch den Schluss zu, dass Omega-3-FS zum Teil zu einer Reduktion bzw. Prävention depressiver Symptome führen konnten. Eine Erklärung für die Heterogenität könnten methodische Unterschiede sein, wie weiterführend im Kapitel 4.1.4 Limitationen diskutiert.

4.1.2 Veränderte Darm-Mikrobiota

Insgesamt konnte in allen Studien beobachtet werden, dass sich die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota durch eine Omega-3 Supplementation veränderte. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien (Costantini et al., 2017; Fu et al., 2021).

Es konnten Veränderungen auf verschiedenen taxonomischen Ebenen verzeichnet werden. Auf Phylum-Ebene von *Firmicutes* und *Bacteroidetes*, zu welchen der Großteil aller Bakterien zählen, konnte nur eine Studie eine Veränderung beobachten: Egerton et al. (2020) konnten in ihrer Studie eine Verringerung an Bakterien innerhalb des Phylum *Firmicutes* feststellen. Veränderungen, die vergangene Studien durch eine Omega-3 Supplementation auf diesen Phylum-Ebenen verzeichnen konnten, haben widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Zum Teil konnten Erhöhungen des Phylums *Firmicutes* beobachtet werden (Noriega et al., 2016). Bei anderen Studien war Gegenteiliges der Fall (Balfegó et al., 2016). Andere Studien konnten wiederum keinen Einfluss einer Omega-3 Supplementation auf Phylum Ebene verzeichnen (Watson et al., 2018). Die übrigen 3 Studien dieser Arbeit konnten ebenfalls keine Veränderung auf Phylum Ebene von *Firmicutes* und *Bacteroidetes* feststellen. Die

Ergebnisse dieser Arbeit schließen sich daher der Vermutung an, dass Omega-3-FS vermutlich keinen Effekt auf diesen Phylum-Ebenen bewirken.

Die meisten Veränderungen konnten in den Studien dieser Arbeit auf Gattungsebene innerhalb des Phylums *Firmicutes* beobachtet werden, was kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien ist (Costantini et al., 2017). Generell werden Bakterien aus dem Phylum *Firmicutes* mit der Produktion von SCFAs, insbesondere Butyrat, in Verbindung gesetzt. Die Familien *Lachnospiraceae* und *Ruminococcaceae* gelten als primäre SCFA-Produzenten (vgl. Abschnitt 1.1.6). Die Abundanz der Gattungen *Eisenbergiella*, *Shuttleworthia* aus der Familie *Lachnospiraceae* sowie eine unklassifizierte Gattung aus der Familie *Ruminococcaceae* konnten in zwei der ausgewerteten Studien dieser Arbeit durch eine Omega-3 Supplementation erhöht werden (Egerton et al., 2020; Tung et al., 2019).

Aber auch andere der veränderten Gattungen werden mit einer SCFA-Produktion assoziiert. In Studie 3 von Lee et al. (2020) wurde eine erhöhte Abundanz innerhalb der Klasse *Erysipelotrichia* verzeichnet, darunter die Gattung *Faecalibaculum*. Bakterien aus der Klasse *Erysipelotrichia* werden ebenfalls mit einer SCFA-Produktion in Verbindung gesetzt (Louis & Flint, 2017). Darüber hinaus verweisen Lee et al. darauf, dass sich die Abundanz der Gattungen *Allobaculum* und *Bifidobacterium* in der Fischöl-Gruppe erhöht haben. Diese beiden Gattungen sind ebenfalls relevante SCFA-Produzenten (Machate et al., 2020; Parada Venegas et al., 2019), wobei die Gattung *Bifidobacterium* nicht dem Phylum *Firmicutes* zugehört (vgl. Tabellen 1 und 3).

Die Abundanz der Gattung *Bifidobakterium* wurde auch in Studie 2 von Robertson et al. (2017) erhöht. Darüber hinaus wurde in dieser Studie die Gattung *Lactobacillus* erhöht, die ebenfalls mit der Produktion von SCFAs assoziiert wird (Markowiak-Kopec & Śliżewska, 2020). Ebenso zählt die Gattung *Holdemania*, die in Studie 1 erhöht wurde, zu den SCFA-Produzenten (Tung et al., 2019). Andere Studien, die den Einfluss von Omega-3-FS auf die Darm-Mikrobiota untersuchten, konnten ebenfalls eine Erhöhung der SCFA-produzierenden Gattungen vermerken (Watson et al., 2018; Fu et al., 2021). Es muss allerdings an dieser Stelle angemerkt werden, dass vermutlich nicht alle Bakterienspezies innerhalb der genannten SCFA-produzierenden Gattungen und Familien an der Bildung von SCFAs beteiligt sind (Louis & Flint, 2017). Hierbei gilt es künftig näher zu erforschen, welche Spezies im Speziellen in der Lage sind, SCFAs zu produzieren und welche möglicherweise nicht.

Es wurden allerdings auch Unterschiede bei Gattungen verzeichnet, die nicht zu den SCFA-Produzenten gezählt werden, darunter zum Beispiel Bakterien aus dem Phylum *Proteobacteria* (Lee et al., 2020). Spezies aus dem Phylum *Proteobacteria* können potenziell pathogen sein und sind im Zustand einer Dysbiose erhöht (vgl. Abschnitt 1.1.4). Dies widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, die die Tendenz beobachten konnten, dass die Abundanz potenziell pathogener Bakterien aus dem

Phylum *Proteobacteria* durch eine Omega-3 Supplementation gesunken sind (Bear et al., 2020). Die anderen drei Studien konnten jedoch keine Erhöhung des Phylums *Proteobacteria* verzeichnen.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse in Bezug auf die Darm-Mikrobiota zwar zum Teil heterogen, sie lassen aber im Schnitt den Schluss zu, dass einige der modulierten Bakterien mit der Bildung von SCFAs assoziiert werden.

4.1.3 Darm-Mikrobiota als Wirkort

Da durch die Omega-3 Supplementation die Abundanz einiger SCFA-produzierenden Bakterien erhöht wurde, könnten die verbesserten depressiven Symptome über die Darm-Hirn-Achse gesteuert worden sein, indem die SCFAs über potenzielle Mechanismen der Darm-Hirn-Achse gewirkt haben. In Bezug auf die eingangs gestellte Forschungsfrage könnte daher die Wirksamkeit von Omega-3-FS in der Prävention und Therapie von Depressionen auf den Darm als Wirkort zurückzuführen sein. Die Ergebnisse aus Studie 1 von Tung et al. (2019) bekräftigen diese These, da beobachtet werden konnte, dass bei den Tieren, bei denen lediglich eine Induktion von CMS und keine Ernährungsintervention erfolgte, sowohl ein dysbiotischer Zustand der Darm-Mikrobiota als auch depressives Verhalten im FST und SPT entstand – beides konnte durch eine Omega-3 Supplementation verhindert werden. Allerdings sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Teil heterogen und es können daher keine eindeutigen Aussagen getätigt werden. Darüber hinaus kann aus den gegebenen Ergebnissen nicht auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden, da sich Darm-Mikrobiota und depressive Symptome auch unabhängig voneinander durch eine Omega-3 Supplementation hätten verändern können. Andere Studien haben jedoch ebenfalls geschlussfolgert, dass die gezielte Modulation der Darm-Mikrobiota allgemein eine vielversprechende Option, insbesondere in der Therapie von Depressionen sein könnte, sodass der Ansatz Potenzial für künftige Forschungen bietet (Liang et al., 2018; Costantini et al., 2017).

4.1.4 Limitationen

Obwohl NGS in den vergangenen Jahren zu großen Fortschritten in der Forschung des menschlichen Mikrobioms verhelfen konnte, weist die Methode Limitationen auf. Bei einer NGS erfolgt eine Extraktion von Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus Stuhlproben und eine anschließende Amplifikation des ribosomalen 16S-Ribonukleinsäure Gens (Rinninella et al., 2019). Diese Methode kann allerdings nur Veränderungen bis auf Gattungsebene verzeichnen (R. T. Liu et al., 2020). Veränderungen der intestinalen Mikrobiota auf Ebene der Spezies können folglich auf diesem Wege nicht bestimmt werden. In dieser Arbeit ist insbesondere die Fähigkeit der intestinalen Mikrobiota SCFAs zu produzieren relevant. Im Speziellen gilt die Spezies *F. prausnitzii* als relevanter SCFA-Produzent (Parada

Venegas et al., 2019). *F. prausnitzii* wird taxonomisch in die Gattung *Faecalibacterium* und die Familie *Ruminococcaceae* eingeordnet (LPSN Datenbank, 1997). Zwar wurden Veränderungen innerhalb der Familie *Ruminococcaceae* verzeichnet, aber ob sich in den Studien die Abundanz von *F. prausnitzii* durch die Omega-3 Supplementation erhöht hat, ist unklar. Ebenso wäre es möglich, dass sich andere Spezies innerhalb der Familie *Ruminococcaceae* erhöht haben. Künftige Forschung sollte daher hier anknüpfen und Eigenschaften der intestinalen Bakterien bis auf Ebene der Spezies näher ergründen.

Die Darm-Hirn-Achse ermöglicht eine bidirektionale und wechselseitige Kommunikation zwischen Darm und Hirn (vgl. Abschnitt 1.2.1). Aufgrund dessen besteht ebenfalls ein Einfluss des Hirns auf die Darm-Mikrobiota. Infolgedessen kann zum einen nicht festgestellt werden, ob die Dysbiose der Darm-Mikrobiota, die häufig mit Depressionen einhergeht, Folge oder Ursache von Depressionen ist, wie bereits andere Autor*innen schlussfolgerten (Hirschberg et al., 2019). Zum anderen kann daraus ableitend in Bezug auf die vorgestellten Studienergebnisse nicht ermittelt werden, ob sich Omega-3-FS über den Darm auf depressive Symptome ausgewirkt haben oder ob Gegenteiliges der Fall war und die Erhöhung der kommensalen Bakterien infolge der Besserung depressiver Symptome aufgetreten ist. Zukünftige Forschungen könnten sich der Frage widmen, ob Korrelationen zwischen veränderter Darm-Mikrobiota und Monoaminkonzentrationen im Gehirn sowie gebildeten Mengen an SCFAs bestehen. Somit könnten potenzielle Mechanismen näher ergründet werden und zum Verständnis der Darm-Hirn-Achse und Wirkmechanismen von Omega-3-FS in Darm- und Hirngesundheit beitragen.

Die verwendeten Studien (1-4) haben die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota im Vergleich zur Kontrollgruppe untersucht. Es wäre außerdem interessant zu erforschen, inwiefern sich die Zusammensetzung der Mikrobiota vor und nach der Intervention unterscheidet. Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota der Tiere von Beginn der Studie an bereits Unterschiede aufwies. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ergibt sich außerdem die Frage, inwiefern anknüpfende klinische Studien am Menschen zum Thema dieser Arbeit repräsentative Ergebnisse liefern können. Die Mikrobiota des Menschen weist individuelle Unterschiede auf und hängt unter anderem von geografischen Faktoren, Alter und Geschlecht ab (vgl. Abschnitt 1.1.2). Künftige Forschungen sollten daher näher untersuchen, inwiefern eine charakteristische Darm-Mikrobiota bei depressiven Patient*innen besteht und inwieweit Unterschiede in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota auf individuelle Gegebenheiten zurückzuführen sind. Hierbei könnten ggf. in Zukunft nicht nur die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota relevant sein, sondern auch die Diversität der Mikroorganismen, die den GIT besiedeln, denn auch dies soll ein entscheidender Faktor sein (Mosca et al., 2016).

Insgesamt konnten die Studien potenziell positive Effekte verzeichnen, allerdings unterscheidet sich die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota von Menschen, Mäusen und Ratten (Nagpal et al., 2018). Veränderungen innerhalb der Darm-Mikrobiota durch eine Omega-3 Supplementation am Tier können daher nicht ohne weiteres auf die menschliche Darm-Mikrobiota übertragen werden. Dasselbe gilt für die Effekte einer Omega-3 Supplementation auf depressive Symptome, insbesondere da ein depressiver Phänotyp beim Menschen sehr heterogen sein kann und die pathophysiologischen Mechanismen von Depressionen nicht im Detail bekannt sind (Planchez et al., 2019).

Ein weiterer Aspekt, der eine Limitation der vorliegenden Arbeit darstellt, sind geschlechterspezifische Unterschiede. Eine Tierstudie konnte beobachten, dass die Wirkung von Omega-3-FS auf depressive Symptome geschlechterspezifische Unterschiede aufwies. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass sich die Darm-Mikrobiota zwischen männlichen und weiblichen Mäusen in der Studie signifikant unterschied (Davis et al., 2017). Da auch die humane Mikrobiota je nach Geschlecht Unterschiede in der Zusammensetzung aufweist (vgl. Abschnitt 1.1.3), sollte geklärt werden, inwiefern Omega-3-FS die intestinale Mikrobiota und depressives Verhalten möglicherweise geschlechterspezifisch beeinflussen. Auch die Tatsache, dass Frauen im Schnitt häufiger an Depressionen erkranken als Männer, bekräftigt die Notwendigkeit, geschlechterspezifischen Unterschieden nachzugehen und diese zu ergründen (Nationale Versorgungsleitlinien, 2015). Anhand der vorliegenden Ergebnisse können daher keine generalisierten Aussagen getroffen werden.

Letztlich muss auch angemerkt werden, dass methodische Unterschiede der vorgestellten Studien für die Heterogenität der Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Beispielsweise unterscheidet sich die statistische Auswertung der Verhaltenstests innerhalb der vier Studien zum Teil. Die Verwendung einheitlicher Methoden könnte daher in Zukunft für aussagekräftigere Ergebnisse sorgen.

4.2 Methodendiskussion

Auch die Methodik der vorliegenden Arbeit geht mit Limitationen einher, die an dieser Stelle genannt werden sollen. Durch die Ausweitung der Suchbegriffe in der systematischen Literaturrecherche hätten weitere relevante Studien mit ggf. abweichenden Begrifflichkeiten eingeschlossen werden können. Darüber hinaus hätte die Verwendung weiterer Datenbanken zusätzliche Suchtreffer und passende Studien ergeben können. Des Weiteren wurde ein Fokus auf die Wirkung von Omega-3-FS in Form einer Supplementation gelegt. Allerdings hätte nicht nur eine Supplementation, sondern die allgemeine Zufuhr von Omega-3-FS berücksichtigt werden können, da im Endeffekt auch die Ausgangslage und somit der FS-Spiegel einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkung einer Omega-3 Supplementation hat (Carney et al., 2016).

Eine weitere Limitation sind Diskrepanzen in Studie 3 von Lee et al. (2020). Die Gattungen *Allobaculum* und *Bifidobacterium* werden laut Aussagen der Autoren in der Studie durch eine Omega-3 Supplementation erhöht. Die Veränderung dieser beiden Gattungen wird allerdings nicht bei den gemessenen Ergebnissen aufgeführt. An dieser Stelle ist nicht klar, ob Daten fehlen, welche nicht frei zur Verfügung stehen oder ob die Studie von Lee et al. Limitationen in Bezug auf die Studienqualität aufweist. Dennoch wurden die Gattungen *Allobaculum* und *Bifidobacterium* für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit inkludiert. Da beide Gattungen relevante SCFA-Produzenten sind, könnten die Aufnahme der Daten in diese Arbeit eine Verzerrung darstellen.

Letztlich stellt das bearbeitete Thema ein hochaktuelles Gebiet der Forschung dar. Ein Bearbeitungszeitraum von acht Wochen stellt an sich eine methodische Limitation dar, da neu veröffentlichte Studien nicht inkludiert und weitere ggf. relevante Aspekte im Rahmen der Arbeit nicht ausreichend beleuchtet werden konnten. Ein relevanter Aspekt, welcher nicht vollends im Rahmen dieser Arbeit behandelt werden konnte, sind die Wirkmechanismen innerhalb der Darm-Hirn-Achse. SCFAs werden als Mediatoren zwischen der Darm-Hirn-Achse vermutet (Martin et al., 2018). Jedoch gibt es neben SCFAs auch andere potenzielle Wirkmechanismen, die der Darm-Hirn-Achse zugrunde liegen könnten. Beispielsweise wird der sogenannten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ebenfalls eine Bedeutung in der Darm-Hirn-Achse zugeschrieben (Costantini et al., 2017). Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich auf potenzielle enteroendokrine und immunologische Mechanismen, gesteuert durch SCFAs, konzentriert, da diese beiden Mechanismen als wahrscheinlich erachtet werden (Caspani et al., 2019; Martin et al., 2018). Möglich wäre allerdings auch, dass eine Kombination der Mechanismen oder gänzlich andere Mechanismen für die Wirkung von Omega-3-FS innerhalb der Darm-Hirn-Achse verantwortlich sind. Der Fokus, der im Rahmen dieser Arbeit auf SCFA-bildende Bakterien gelegt wurde, könnte folglich eine Limitation darstellen, da möglicherweise andere Eigenschaften und Bakterienarten verantwortlich für die Wirkung innerhalb der Darm-Hirn-Achse sind. Diese konnten in dieser Arbeit nicht umfassend beleuchtet und berücksichtigt werden.

5 Fazit

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zeigen, dass eine Omega-3 Supplementation in Form von Fisch- oder Algenöl im Tiermodell zum Teil zu einer Reduktion depressiver Symptome oder der Prävention dieser führen konnte. Gleichzeitig konnte die Darm-Mikrobiota der Tiere in allen Studien moduliert werden. In Bezug auf depressive Symptome waren die Ergebnisse heterogen. Künftige Forschung sollte hier anknüpfen und insbesondere untersuchen, ob EPA einen stärkeren antidepressiven Effekt hat als DHA sowie geschlechterspezifische Unterschiede ergründen und berücksichtigen. Bezüglich der intestinalen mikrobiotischen Zusammensetzung konnte im Speziellen eine erhöhte Abundanz von Gattungen innerhalb des Phylum *Firmicutes* verzeichnet werden. Einige dieser Gattungen werden mit der Produktion von SCFA assoziiert. Allerdings sind auch hier die Ergebnisse heterogen, da auch Veränderungen innerhalb anderer Phyla beobachtet werden konnten. Insgesamt verbleiben im Rahmen dieser Arbeit Fragen offen. In Zukunft sollten potenzielle Wirkmechanismen innerhalb der Darm-Hirn-Achse näher ergründet werden sowie die Diversität der Darm-Mikrobiota als entscheidender Faktor berücksichtigt werden. Ob Omega-3-FS folglich über den Darm als Wirkort in der Prävention und Therapie von Depressionen wirken, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig geklärt werden. Insgesamt existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien zum Thema der Arbeit, daher ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt und es besteht weiterhin Forschungsbedarf. Dennoch stellt die gezielte Modulation der Darm-Mikrobiota durch Omega-3-FS eine vielversprechende Option in der Therapie und Prävention von Depressionen dar und die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche im Rahmen dieser Arbeit liefern erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang.

Nachwort der Autorin

Das Thema der Arbeit entstand im Rahmen meines Praktikums bei NORSAN. NORSAN produziert und vertreibt hochdosierte Omega-3-Öle in Form von Fisch- und Algenöl und hat sich als Ziel gesetzt, über die Wirkung und Relevanz von Omega-3-Fettsäuren aufzuklären. Im Rahmen meines Praktikums ist auch ein großes persönliches Interesse an der Thematik entstanden. Ich bedanke mich an dieser Stelle beim Team von NORSAN für das lehrreiche Praktikum und ich hoffe, mit dieser Arbeit einen kleinen Beitrag zu NORSANs Ziel beisteuern zu können.

Eine Omega-3 Supplementation sollte aus meiner Sicht keinen Anspruch erheben, die konventionelle Therapie einer Depression zu ersetzen, aber da eine Omega-3 Supplementation nach aktuellem Kenntnisstand mit keinen Nebenwirkungen einhergeht und die konventionelle Therapie bei ca. 30 % aller Patient*innen einer Depression wirkungslos ist, hoffe ich in Zukunft auf aussagekräftige Humanstudien, insbesondere da die Erzeugung depressiver Symptome am Tier aus meiner Sicht ethisch fragwürdig ist.

Literaturverzeichnis

- Abdel-Haq, R., Schlachetzki, J. C. M., Glass, C. K., & Mazmanian, S. K. (2019). Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine*, *216*(1), 41–59. <https://doi.org/10.1084/jem.20180794>
- Bach Knudsen, K., Lærke, H., Hedemann, M., Nielsen, T., Ingerslev, A., Gundelund Nielsen, D., Theil, P., Purup, S., Hald, S., Schioldan, A., Marco, M., Gregersen, S., & Hermansen, K. (2018). Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*, *10*(10), 1499. <https://doi.org/10.3390/nu10101499>
- Balfegó, M., Canivell, S., Hanzu, F. A., Sala-Vila, A., Martínez-Medina, M., Murillo, S., Mur, T., Ruano, E. G., Linares, F., Porras, N., Valladares, S., Fontalba, M., Roura, E., Novials, A., Hernández, C., Aranda, G., Sisó-Almirall, A., Rojo-Martínez, G., Simó, R., & Gomis, R. (2016). Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Lipids in Health and Disease*, *15*(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0245-0>
- Bear, T. L. K., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A., & Gopal, P. K. (2020). The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in Nutrition*, *11*(4), 890–907. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
- Blaut, M. (2015). Nutrition-mediated effects of the intestinal microbiota. *Ernaehrungs Umschau*, *62*(12), 216–229. doi: 10.4455/eu.2015.040
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *72*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2011). The Mouse Forced Swim Test. *Journal of Visualized Experiments*, *58*. <https://doi.org/10.3791/3638>
- Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., Kassem, H., Ngo, A. L., Abd-Elsayed, A., Simopoulos, T., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Advances in Therapy*, *37*(4), 1328–1346. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>
- Carney, R. M., Steinmeyer, B. C., Freedland, K. E., Rubin, E. H., Rich, M. W., & Harris, W. S. (2016). Baseline Blood Levels of Omega-3 and Depression Remission. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *77*(02), e138–e143. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09660>

- Caspani, G., Kennedy, S., Foster, J. A., & Swann, J. (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell*, 6(10), 454–481. <https://doi.org/10.15698/mic2019.10.693>
- Cholewski, M., Tomczykowa, M., & Tomczyk, M. (2018). A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*, 10(11), 1662. <https://doi.org/10.3390/nu10111662>
- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2645. <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
- Custers, Emma, E. M., Kiliaan, & Amanda, J. (2022). Dietary lipids from body to brain. *Progress in lipid research*, 85, 101144. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101144>
- Davis, D. J., Hecht, P. M., Jasarevic, E., Beversdorf, D. Q., Will, M. J., Fritsche, K., & Gillespie, C. H. (2017). Sex-specific effects of docosahexaenoic acid (DHA) on the microbiome and behavior of socially-isolated mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.003>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Abgerufen am: 16.12.2021. von dge.de. [https://www.dge.de/presse/pm/regelmaessig-fisch-auf-den-tisch/#:~:text=Die%20DGE%20empfiehlt%20ein%20bis,\)und%20Docosahexaens%C3%A4ure%20\(DHA\).](https://www.dge.de/presse/pm/regelmaessig-fisch-auf-den-tisch/#:~:text=Die%20DGE%20empfiehlt%20ein%20bis,)und%20Docosahexaens%C3%A4ure%20(DHA).)
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136–153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Drobnic, F., Storsve, A. B., Burri, L., Ding, Y., Banquells, M., Riera, J., Domingo, J. C. (2021). Krill-Oil-Dependent Increases in HS-Omega-3 Index, Plasma Choline and Antioxidant Capacity in Well-Conditioned Power Training Athletes. *Nutrients*, 13(12), 4237. [doi:10.3390/nu13124237](https://doi.org/10.3390/nu13124237)
- Egerton, S., Donoso, F., Fitzgerald, P., Gite, S., Fouhy, F., Whooley, J., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Culloty, S. C., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020). Investigating the potential of fish oil as a nutraceutical in an animal model of early life stress. *Nutritional Neuroscience*, 1–23. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1753322>
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mhlahoi, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 18(7), 965–977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>

- Evrensel, A., Ünsalver, B. Ö., & Ceylan, M. E. (2020). Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investigation, 17*(1), 2–8. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.08.09>
- Ferguson JM. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 3*(1):22-27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105.
- Firth, J., Teasdale, S. B., Allott, K., Siskind, D., Marx, W., Cotter, J., Veronese, N., Schuch, F., Smith, L., Solmi, M., Carvalho, A. F., Vancampfort, D., Berk, M., Stubbs, B., & Sarris, J. (2019). The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry, 18*(3), 308–324. <https://doi.org/10.1002/wps.20672>
- Fong, W., Li, Q. & Yu, J. (2020). Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene 39*, 4925–4943; <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1>
- Fu, Y., Wang, Y., Gao, H., Li, D., Jiang, R., Ge, L., Tong, C., & Xu, K. (2021). Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/8879227>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14*(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2014/313570>
- Haller, H., Anheyer, D., Cramer, H., & Dobos, G. (2019). Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. *BMJ Open, 9*(8), e028527. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028527>
- He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., Zhao, Y., Bai, L., Hao, X., Li, X., Zhang, S., & Zhu, L. (2020). Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(17), 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
- Hirschberg, S., Gisevius, B., Duscha, A., & Haghikia, A. (2019). Implications of Diet and The Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(12), 3109. <https://doi.org/10.3390/ijms20123109>

- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. (2014) Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*.146(6):1449-58. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052.
- Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., Mancini, C., Cicerone, C., Corazziari, E., Pantanella, F., & Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota Summary. In *New Microbiologica* (Vol. 39). 39(1), 1–12.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., & Vuyyuru, H. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Khan, S. U., Lone, A. N., Khan, M. S., Virani, S. S., Blumenthal, R. S., Nasir, K., Miller, M., Michos, E. D., Ballantyne, C. M., Boden, W. E., & Bhatt, D. L. (2021). Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 38, 100997. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100997>
- Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scand.*;135(5):373-387. doi: 10.1111/acps.12698.
- Kuwahara, A., Matsuda, K., Kuwahara, Y., Asano, S., Inui, T., & Marunaka, Y. (2020). Microbiota-gut-brain axis: enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system. In *Biomedical Research (Tokyo)* (Vol. 41, Issue 5). 41(5), 199–216. <https://doi.org/10.2220/biomedres.41.199>
- Lee, H.-C., Lo, Y.-C., Yu, S.-C., Tung, T.-H., Lin, I.-H., & Huang, S.-Y. (2020). Degree of lipid saturation affects depressive-like behaviour and gut microbiota in mice. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 71(4), 440–452. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1681380>
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2018). Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1592. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
- Liu, K., Zhang, Y., Yu, Z., Xu, Q., Zheng, N., Zhao, S., Huang, G., & Wang, J. (2021). Ruminal microbiota–host interaction and its effect on nutrient metabolism. *Animal Nutrition*, 7(1), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.12.001>
- Liu, M.-Y., Yin, C.-Y., Zhu, L.-J., Zhu, X.-H., Xu, C., Luo, C.-X., Chen, H., Zhu, D.-Y., & Zhou, Q.-G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature Protocols*, 13(7), 1686–1698. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0011-z>

- Liu, R. T., Rowan-Nash, A. D., Sheehan, A. E., Walsh, R. F. L., Sanzari, C. M., Korry, B. J., & Belenky, P. (2020). Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, *88*, 308–324. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.026>
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, *8*(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
- Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, Palotás A. (2018) Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem*.61:1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004.
- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, *19*(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- LPSN Datenbank. (1997). List of Prokaryotik names with Standing in Nomenclature. Abgerufen am: 06.12.2021 von <https://lpsn.dsmz.de/>.
- Luo, X., Feng, J., Yang, Z., Huang, Q., Lin, J., Yang, B., Su, K., & Pan, J. (2020). High-dose omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation might be more superior than low-dose for major depressive disorder in early therapy period: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02656-3>
- Machate, D. J., Figueiredo, P. S., Marcelino, G., Guimarães, R. de C. A., Hiane, P. A., Bogo, D., Pinheiro, V. A. Z., de Oliveira, L. C. S., & Pott, A. (2020). Fatty acid diets: Regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *International journal of molecular sciences*, *21*(11), 4093. <https://doi.org/10.3390/ijms21114093>
- Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, *12*(4), 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, *6*(2), 133–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- Martinko, J.M., Stahl, D.A. (2015). Brock Mikrobiologie kompakt. Pearsons Deutschland GmbH. S. 621-623.
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, *7*(3), 189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>

- Mosca, A., Leclerc, M., & Hugot, J. P. (2016). Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Frontiers in Microbiology*, 7, 455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
- Nagpal, R., Wang, S., Solberg Woods, L. C., Seshie, O., Chung, S. T., Shively, C. A., Register, T. C., Craft, S., McClain, D. A., & Yadav, H. (2018). Comparative Microbiome Signatures and Short-Chain Fatty Acids in Mouse, Rat, Non-human Primate, and Human Feces. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2897. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02897>
- National Center for Biotechnology Information (2022). *PubChem Compound Summary for CID 56842239, omega-3 Fatty acids*, abgerufen am 5.01.2022
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Omega-3-Fatty-Acids>
- Nationale Versorgungsleitlinien. (2015). *S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression, 2. Auflage - Kapitel 1*. Abgerufen am 28.12. 2022 von leitlinien.de:
<https://www.leitlinien.de/themen/depression/2-auflage/kapitel-1>
- Nationale Versorgungsleitlinien. (2015). *S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression, 2. Auflage – Kapitel 2*. Abgerufen am 27.12. 2021 von leitlinien.de:
<https://www.leitlinien.de/themen/depression/2-auflage/kapitel-2>
- Noriega, B. S., Sanchez-Gonzalez, M. A., Salyakina, D., & Coffman, J. (2016). Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Case Reports in Medicine*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/3089303>
- Parada Venegas, D., de la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, 126(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Ravindran, A. v., Balneaves, L. G., Faulkner, G., Ortiz, A., McIntosh, D., Morehouse, R. L., Ravindran, L., Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Milev, R. v., & Parikh, S. v. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 576–587. <https://doi.org/10.1177/0706743716660290>
- Ren, J., Friedmann, D., Xiong, J., Liu, C. D., Ferguson, B. R., Weerakkody, T., DeLoach, K. E., Ran, C., Pun, A., Sun, Y., Weissbourd, B., Neve, R. L., Huguenard, J., Horowitz, M. A., &

- Luo, L. (2018). Anatomically Defined and Functionally Distinct Dorsal Raphe Serotonin Subsystems. *Cell*, 175(2), 472-487.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.043>
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 306–314. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Robert-Koch-Institut (RKI). 2010. Depressive Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 51, 14-17.
- Robertson, R. C., Seira Oriach, C., Murphy, K., Moloney, G. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Paul Ross, R., & Stanton, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.145>
- Shahi SK, Zarei K, Guseva NV, Mangalam AK. (2019). Microbiota Analysis Using Two-step PCR and Next-generation 16S rRNA Gene Sequencing. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (152), doi: 10.3791/59980.
- Simopoulos, A. (2016). An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*, 8(3), 128. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>
- Skonieczna-Żydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A, Łoniewski I, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Czerwińska-Rogowska M, Pełka-Wysiecka J, Dec K, Stachowska E. (2018). Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. *Nutrients*.10(12):1939. doi: 10.3390/nu10121939.
- Spellman, T., & Liston, C. (2020). Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 381–390. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030280>
- Stark, K. D., van Elswyk, M. E., Higgins, M. R., Weatherford, C. A., & Salem, N. (2016). Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Progress in Lipid Research*, 63, 132–152. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.001>
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>

- Swanson, D., Block, R., & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Advances in Nutrition*, 3(1), 1–7.
<https://doi.org/10.3945/an.111.000893>
- Syed, S. A., & Nemeroff, C. B. (2017). Early Life Stress, Mood, and Anxiety Disorders. *Chronic Stress*, 1, 247054701769446. <https://doi.org/10.1177/2470547017694461>
- Thomas, J., Thomas, C. J., Radcliffe, J., & Itsiopoulos, C. (2015). Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer’s Disease. *BioMed Research International*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/172801>
- TREBATICÁ, J., DUKÁT, A., ĎURAČKOVÁ, Z., & MUCHOVÁ, J. (2017). Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiological Research*, 363–382. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933430>
- Tung, T.-H., Tung, Y.-T., Lin, I.-H., Shih, C.-K., Nguyen, N. T. K., Shabrina, A., & Huang, S.-Y. (2019). Fish Oil, but Not Olive Oil, Ameliorates Depressive-Like Behavior and Gut Microbiota Dysbiosis in Rats under Chronic Mild Stress. *Biomolecules*, 9(10), 516.
<https://doi.org/10.3390/biom9100516>
- Viggiano, E., Mollica, M. P., Lionetti, L., Cavaliere, G., Trinchese, G., De Filippo, C., Chieffi, S., Gaita, M., Barletta, A., De Luca, B., Crispino, M., & Monda, M. (2016). Effects of an High-Fat Diet Enriched in Lard or in Fish Oil on the Hypothalamic Amp-Activated Protein Kinase and Inflammatory Mediators. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 150.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00150>
- Watson, H., Mitra, S., Croden, F. C., Taylor, M., Wood, H. M., Perry, S. L., Spencer, J. A., Quirke, P., Toogood, G. J., Lawton, C. L., Dye, L., Loadman, P. M., & Hull, M. A. (2018). A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*, 67(11), 1974–1983. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314968>
- World Health Organization (WHO). (2021). Depression. Abgerufen am 06.01.22 von who.int
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.00>
- Zárate, R., Jaber-Vazdekis, N., Tejera, N., Pérez, J. A., & Rodríguez, C. (2017). Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clinical and Translational Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0153-6>
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*.16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.



Ort, Datum, Unterschrift