



# Einsatz von Omega-3- Fettsäuren bei Kindern und Jugendlichen

Dr. Gregor Berger



# Pädiatrische Depression



- Prävalenz Depression präpubertal (Primarschule) 1.9% to 3.4%
- Prävalenz Depression Adoleszenz 3.2% to 8.9%
- Behandlungsverzögerung ist die Regel
- Nur eine Minderheit erhält adäquate Behandlung
- Depressive Erkrankung (MDD) bedingen
  - Beziehungsprobleme
  - Probleme in Ausbildung und Beruf
  - Erhöhtes Risiko für Suchterkrankungen
  - Suizidalität
  - Ein früher Krankheitsbeginn hat erhöhtes Risiko für Chronifizierung
    - 70% haben innerhalb von fünf Jahren eine Rückfall
    - 50% haben eine Episode als Erwachsene

# Wie zeigen sich Depressionen bei Jugendlichen?



Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich



- Reizbarkeit\*, Aggressivität\*, Verweigerung\*
- Stimmungsschwankungen+, Impulsivität\*
- Trauer, Seelenschmerz, Verzweiflung
- Unfähigkeit Freude zu empfinden (Anhedonie\$)
- Antriebs- & Motivationslosigkeit
- Hoffnungs-\$ & Perspektivenlosigkeit
- Sozialer Rückzug (Flucht in virtuelle Welt)
- Appetitstörung (Gew.zu- oder –abnahme)
- Schlafstörungen (Tagesmüdigkeit)
- Suizidalität, Selbstverletzungen (NSSV)
- Psychot. Symptome (formale/inhalt. DS, HA)
- Konzentrationsstörungen, Leistungsabfall

\*häufiger bei männlichen Jugendlichen mit Störung des Sozialverhaltens; +bei weiblichen Jugendlichen (Rapid Cycling); \$prognostisch ungünstiger bezgl. Suizid

# Was sind die Folgen von Depressionen?



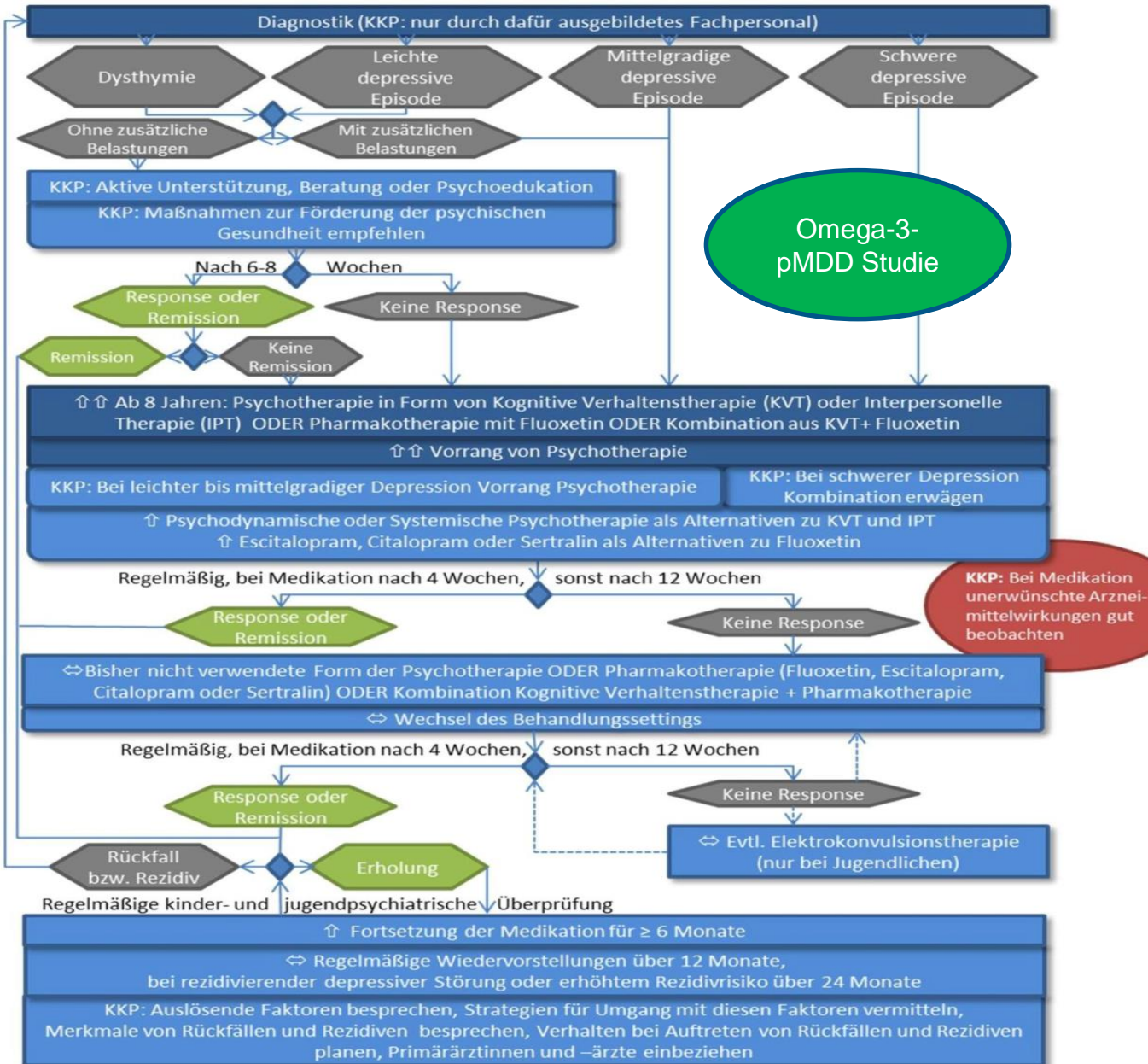
- Depressionen produzieren bei Jugendlichen die höchste Krankheitslast (= Lebensqualitätseinbusse)
- Nur ein Bruchteil wird erkannt und noch weniger (1/4) adäquat behandelt
- Präsentationen und Verläufe bei Kindern und Jugendlichen variabel

Males			Females		Total	
Cause	Total DALYs (100 000s) (%)		Cause	Total DALYs (100 000s) (%)	Cause	Total DALYs (100 000s) (%)
<b>15-19 years</b>						
1	Unipolar depressive disorders	34 (8.0%)	Unipolar depressive disorders	53 (11.7%)	Unipolar depressive disorders	86 (9.9%)
2	Road traffic accidents	33 (7.8%)	Schizophrenia	23 (5.2%)	Schizophrenia	46 (5.3%)
3	Alcohol use	30 (7.2%)	Bipolar disorder	22 (4.9%)	Road traffic accidents	46 (5.3%)
4	Schizophrenia	23 (5.4%)	Abortion	17 (3.8%)	Bipolar disorder	44 (5.1%)
5	Bipolar disorder	23 (5.3%)	Panic disorder	16 (3.5%)	Alcohol use	34 (4.0%)
6	Violence	21 (5.1%)	Maternal sepsis	14 (3.1%)	Violence	26 (3.0%)
7	Drug misuse	11 (2.7%)	Self-inflicted injuries	13 (3.0%)	Self-inflicted injuries	24 (2.8%)
8	Asthma	11 (2.6%)	Road traffic accidents	13 (2.9%)	Panic disorder	23 (2.7%)
9	Self-inflicted injuries	11 (2.6%)	Chlamydia	10 (2.3%)	Asthma	18 (2.0%)
10	Drownings	10 (2.5%)	Iron-deficiency anaemia	9 (2.1%)	HIV/AIDS	17 (2.0%)

**DALYs = Disability-adjusted life years** oder auch **disease-adjusted life years**

Gore et al, Lancet 2011

- Behandlungssetting prüfen
- Leichte Depression – abwarten, Stressreduktion, sportliche Aktivität
- Mittelgradig bis schwere Depression:
  - Klärung ob ambulante vs. teilstationäre vs. stationäre Behandlung
- Mit Psychotherapie beginnen, bei schwerer Depression Kombination erwägen
- Kognitive Verhaltenstherapie (Empfehlungsgrad A)
  - Psychoedukation, Ziele setzen, Stimmungsbeobachtung/  
Selbstbeobachtung, Angenehme Aktivitäten, Kontrolle von irrationalen und  
negativen Gedanken, Soziale Fertigkeiten/ Kommunikationsfertigkeiten,  
Problem- und Konfliktlösen, Entspannungsmethoden, Elternarbeit
- Zusätzliche Psychotherapieelemente: IPT, Systemtherapie
  - Bearbeitung von Beziehungsaspekten (Verlust, Übergänge)
  - Bearbeitung Interaktionen in Familie



**Legende**

- Stark empfohlene Maßnahme    ↑↑ Starke Empfehlung    Zustand
- Alternative Maßnahme    ↑ Empfehlung    Verbesserter Zustand
- ◆ Entscheidungspunkt mit diagnostischer Beurteilung    ⇔ Offene Empfehlung    Allgemeine Empfehlung
- KKP: Klinischer Konsenspunkt

# Depression, Antidepressiva und Suizidalität – zwischen Skylla und Charybdis ?



Depressionen gehen mit erhöhter Suizidalität einher

- ✓ Metanalysen geben Hinweise, dass Antidepressiva Suizidgedanken bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen v.a. anfangs verschlimmern können
- ✓ Rate der vollendeten Suizide nicht betroffen
- ✓ Keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen

FDA «Black Box Warning» in 2006

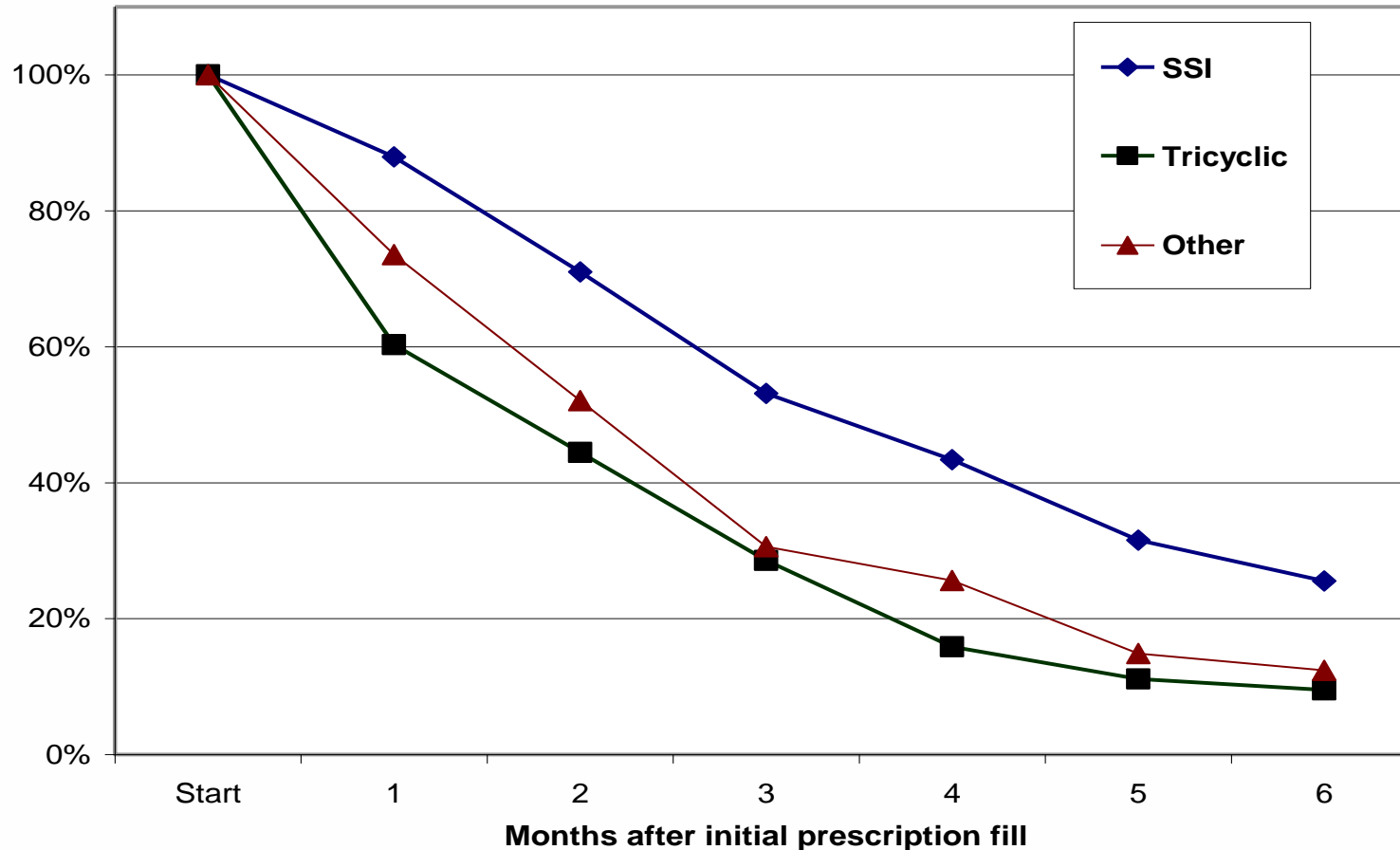
- SSRI-Verschreibungen gingen zurück
- Parallel dazu erhöhte sich die Rate der vollendeten Suizide !

## Schlussfolgerung

Effektive integrative Depressionsbehandlung schützt vor Suizid, trotz möglicher initialer Verschlimmerung der Suizidgedanken/ impulse

# ABER: die Realität ist anders!!!

Richardson, DiGiuseppe, Christakis, McCauley, Katon, 2004.



# Nach 3.depressiver Episode - lebenslange Rückfallprophylaxe empfohlen



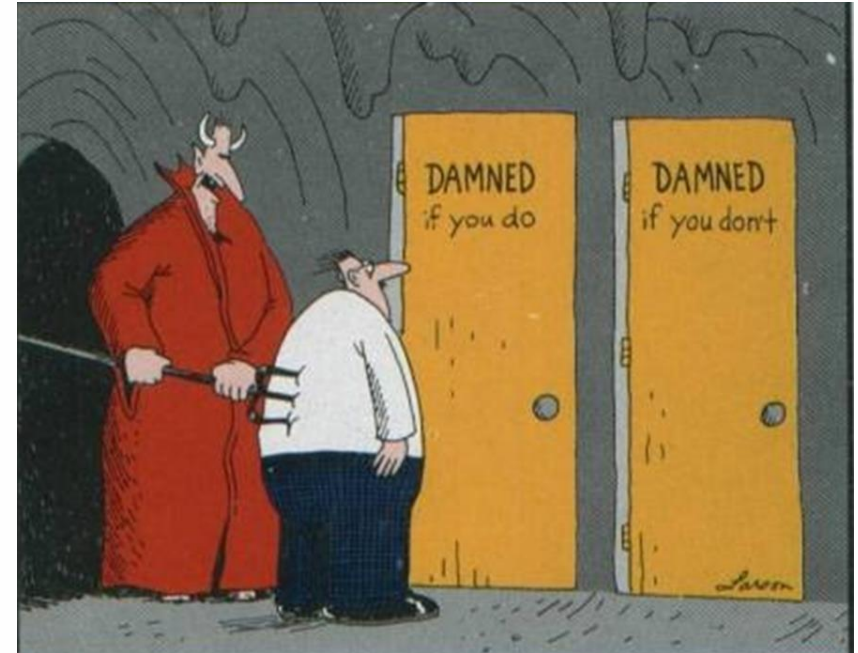
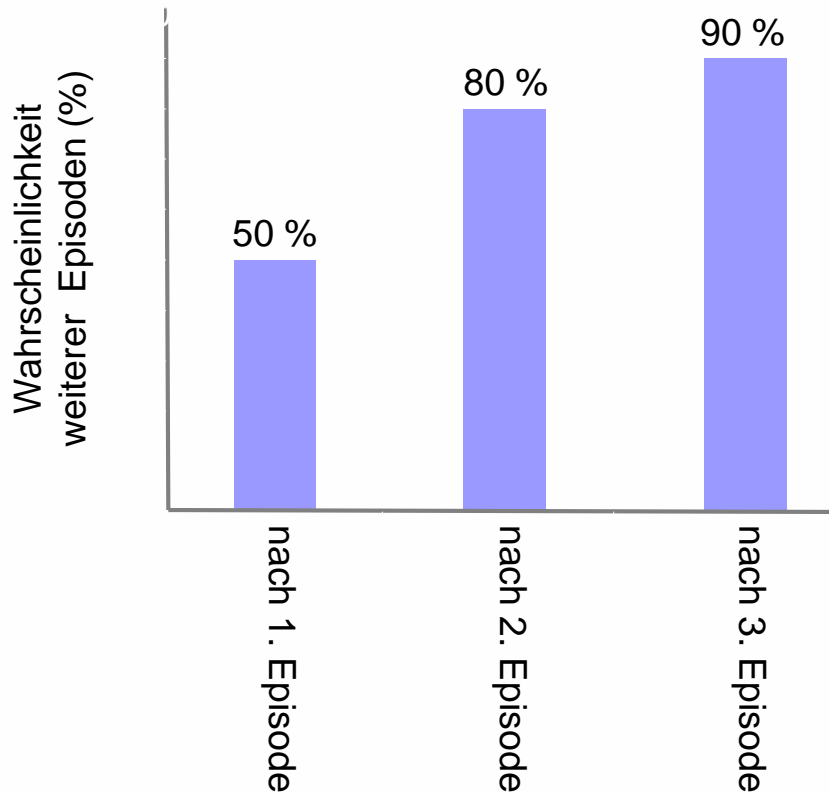
«Kindling phenomenon»



Verlust von Nervenverbindungen



# Wieso sind wir so schlecht in der Sekundärprävention?



Depressionen sind chronische Erkrankungen -  
Eine optimale Behandlung ist der Schlüssel zum Erfolg!

# Omega 3:6 Ratio – weltweite Diversität der Ernährung

Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity<sup>1-5</sup>

Joseph R Hibbeln, Levi RG Nieminen, Tatyana L Blasbalg, Jessica A Riggs, and William EM Lands

INTAKES OF n-3 AND n-6 FATTY ACIDS 1491S

**TABLE 4**  
Dietary n-3 fatty acids required to maintain 2 tissue targets of n-3 long-chain fatty acids (LCFAs): effect of background n-3 and n-6 essential fatty acid intakes in selected countries<sup>7</sup>

Country	Tissue target for n-3 in LCFAs	Concurrent dietary intake			n-3 LCFAs required to meet tissue target
		LA	LNA	AA	
	%	% of energy/d			% of energy (m/d) <sup>2</sup>
Philippines	50	0.80	0.08	0.06	0.06 (133)
Denmark	50	2.23	0.33	0.09	0.26 (578)
Iceland	50	2.48	0.33	0.10	0.31 (689)
Colombia	50	3.21	0.24	0.04	0.30 (667)
Ireland	50	3.57	0.42	0.06	0.36 (800)
UK	50	3.91	0.77	0.07	0.39 (867)
Netherlands	50	4.23	0.28	0.08	0.50 (1111)
Australia	50	4.71	0.49	0.07	0.51 (1133)
Italy	50	5.40	0.51	0.06	0.56 (1244)
Germany	50	5.57	0.62	0.06	0.57 (1267)
Bulgaria	50	7.02	0.06	0.05	0.73 (1622)
Israel	50	7.79	0.67	0.07	0.85 (1889)
USA	50	8.91	1.06	0.08	0.98 (2178)

USA : 1:20

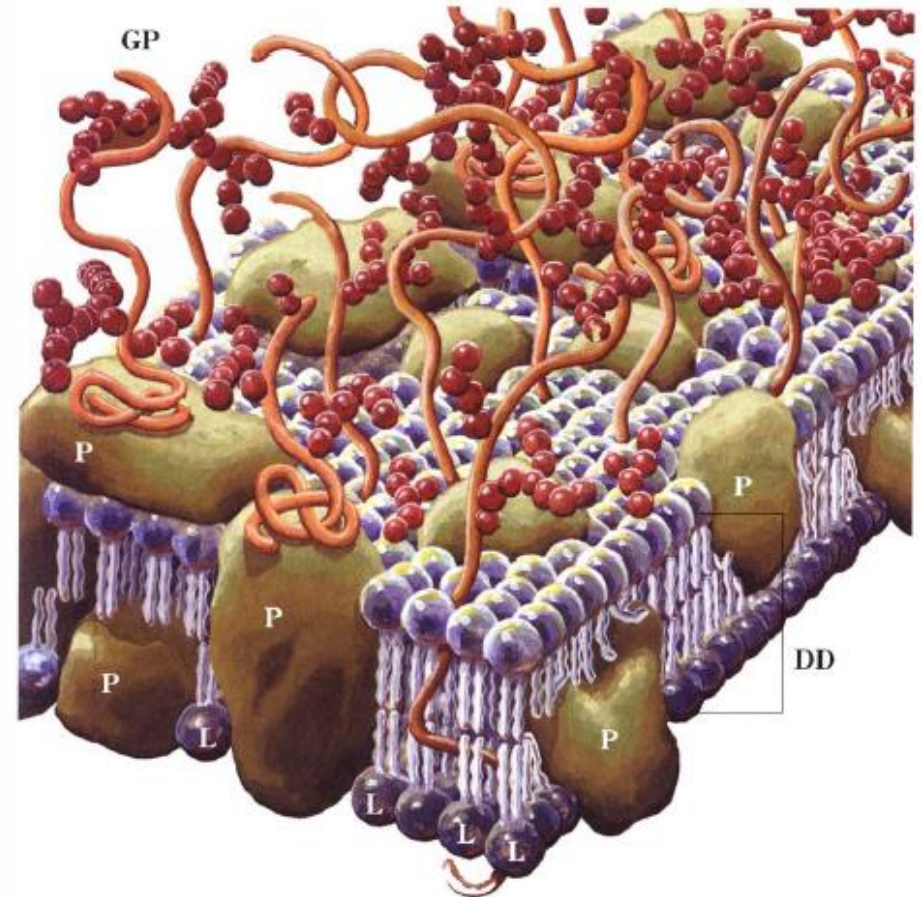
Ideal: 1:3

*Am J Clin Nutr, 2006*

# Omega-Fettsäuren sind wichtig für die Hirnentwicklung !



- Die Hälfte der getrockneten Hirnsubstanz besteht aus Lipiden
  - ✓ 70% Phospholipide
  - ✓ 20% Cholesterol
  - ✓ 10% Komplexe Lipide (Cerebrosides, Gangliosides...)



# Wirkung auf adolescentäres Gehirn



Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

## Abstract

**Background:** Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA), especially DHA (docosahexaenoic acid) are essential for brain development and physical health. Low blood Omega-3 LC-PUFA have been reported in children with ADHD and related behavior/learning difficulties, as have benefits from dietary supplementation. Little is known, however, about blood fatty acid status in the general child population. We therefore investigated this in relation to age-standardized measures of behavior and cognition in a representative sample of children from mainstream schools.

**Participants:** 493 schoolchildren aged 7–9 years from mainstream Oxfordshire schools, selected for below average reading performance in national assessments at age seven.

**Method:** Whole blood fatty acids were obtained via fingerstick samples. Reading and working memory were assessed using the British Ability Scales (II). Behaviour (ADHD-type symptoms) was rated using the revised Conners' rating scales (long parent and teacher versions). Associations were examined and adjusted for relevant demographic variables.

**Results:** DHA and eicosapentaenoic acid (EPA), accounted for only 1.9% and 0.55% respectively of total blood fatty acids, with DHA showing more individual variation. Controlling for sex and socio-economic status, lower DHA concentrations were associated with poorer reading ability (std. OLS coeff. = 0.09,  $p = <.042$ ) and working memory performance (0.14,  $p = <.001$ ). Lower DHA was also associated with higher levels of parent rated oppositional behavior and emotional lability ( $-0.175$ ,  $p = <.0001$  and  $-0.178$ ,  $p = <.0001$ ).

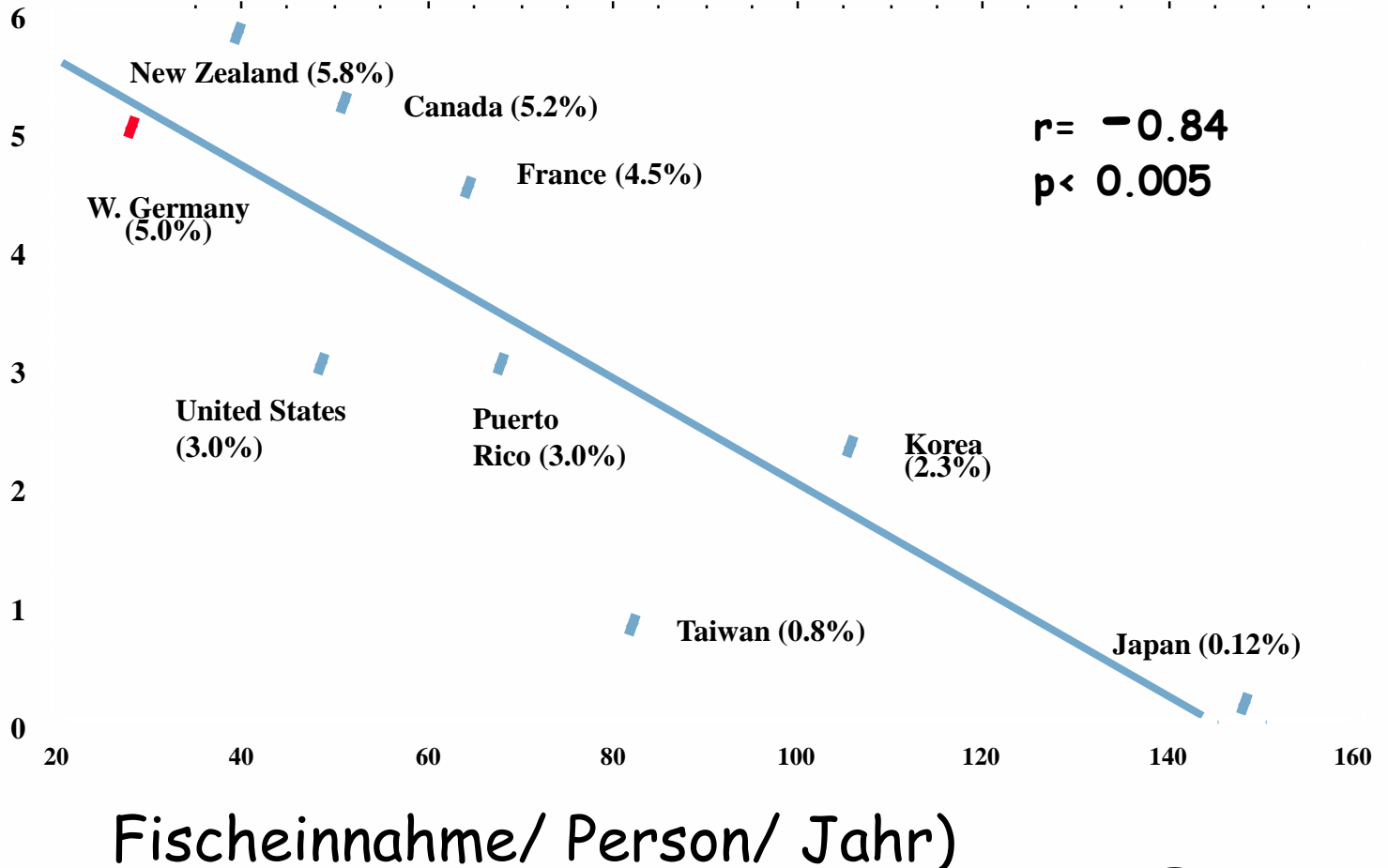
**Conclusions:** In these healthy UK children with below average reading ability, concentrations of DHA and other Omega-3 LC-PUFA were low relative to adult cardiovascular health recommendations, and directly related to measures of cognition and behavior. These findings require confirmation, but suggest that the benefits from dietary supplementation with Omega-3 LC-PUFA found for ADHD, Dyspraxia, Dyslexia, and related conditions might extend to the general school population.

**Citation:** Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ (2013) Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. PLoS ONE 8(6): e66697. doi:10.1371/journal.pone.0066697

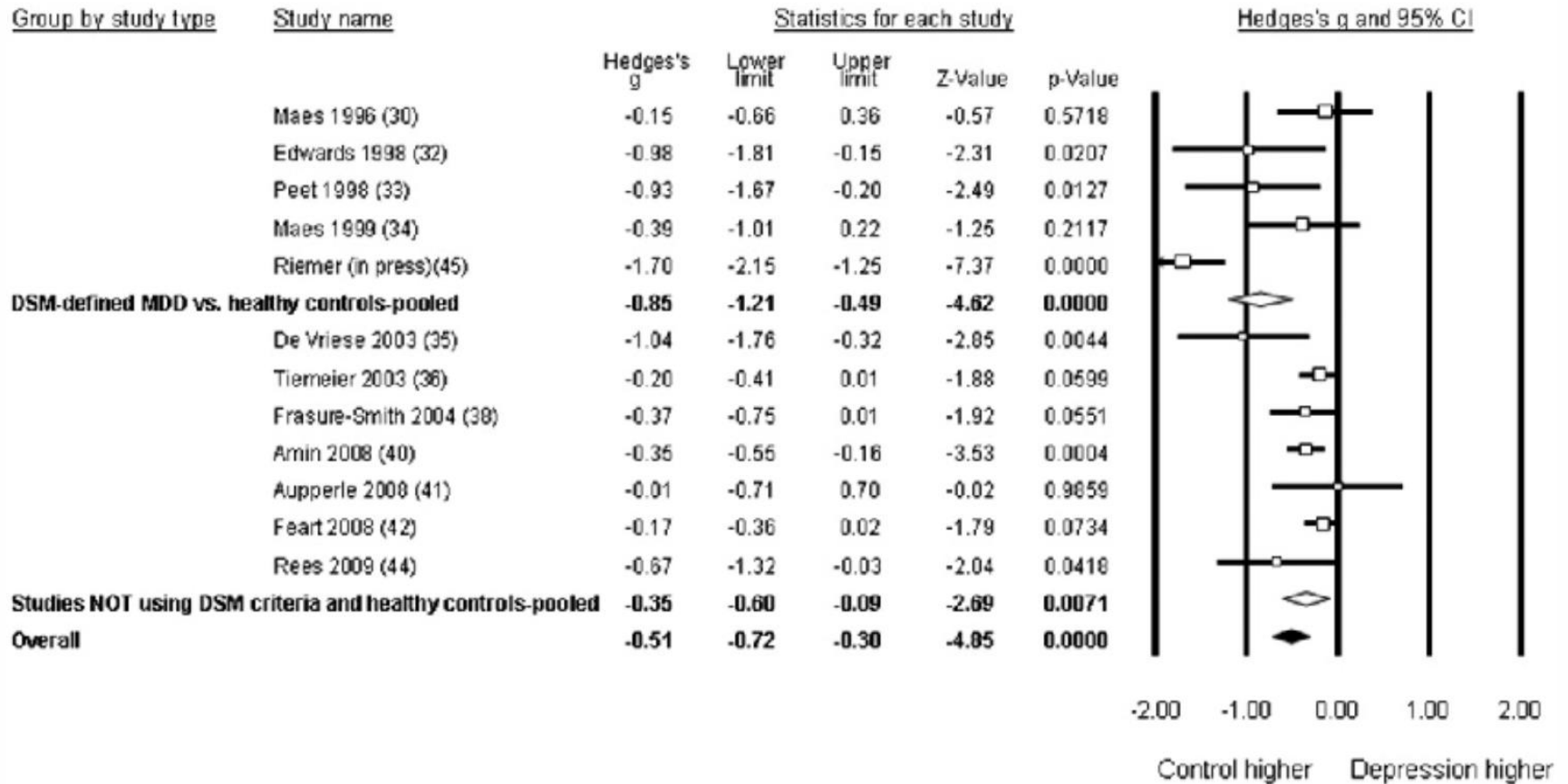
# Fischeinnahme und Depression



Major Depression,  
Jahresprävalenz (rate /100 persons)



# Omega-3 Blutspiegel bei Depressionen



## Omega3-levels MDD, non-MDD versus HC

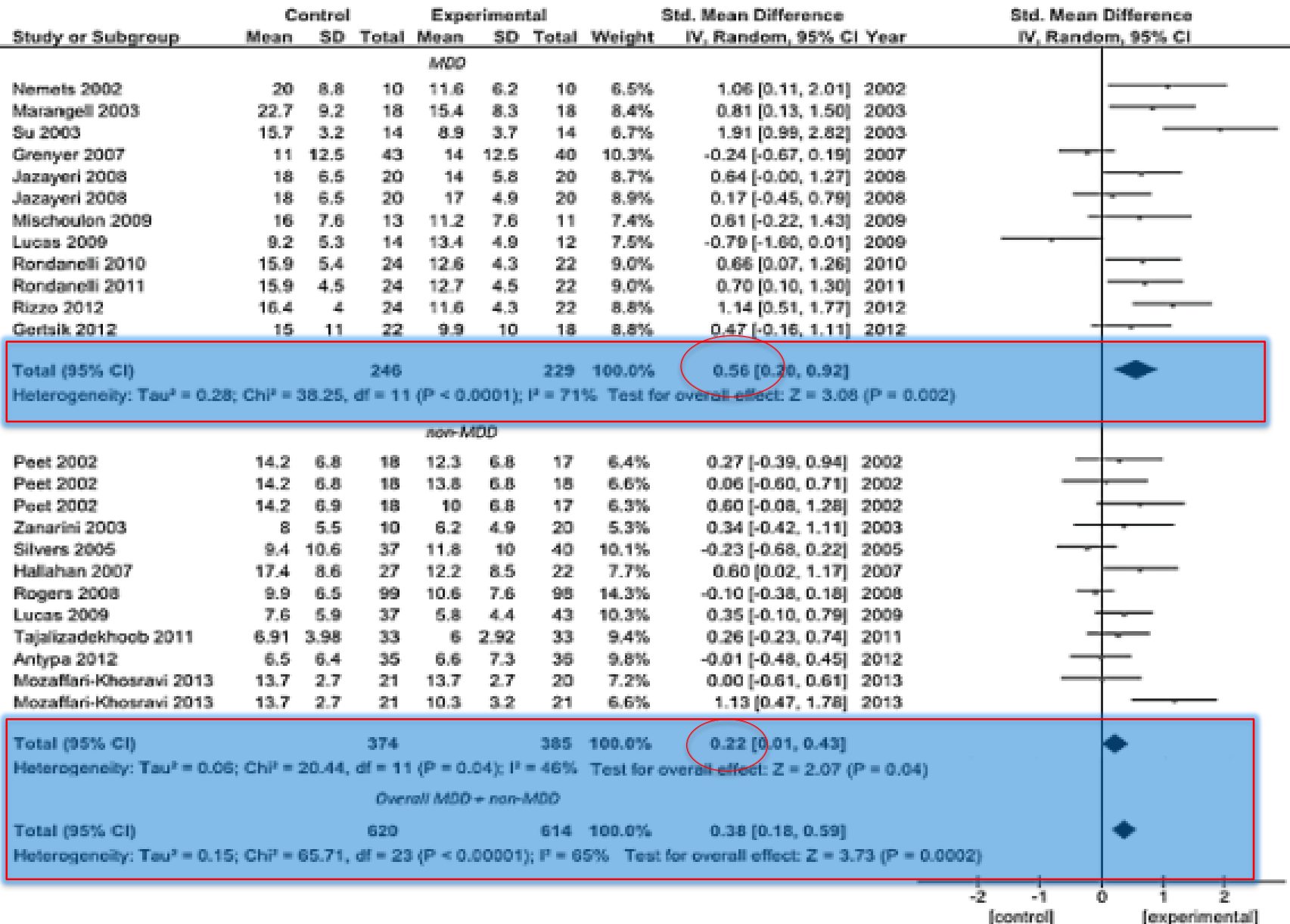
## Level B Evidence

- Affektive Störungen (Depressionen)
  - 4 positive & 1 neg. Meta-Analysen
  - signifikanter Effekt (SMD ca. 0.5)
  
- Aufmerksamkeits&Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
  - 2 positive Metanalysen
  - signifikanter, aber kleiner Effekt (SMD 0.2-0.3)

# Meta-Analyse Omega-3 in MDD (Grosso et al, PLOS 2014)



Psychiatrische



# Ernährungsergänzung oder Therapieoption?

2 g Fischöl = 0.8 (frisch) - 15 kg Thunfisch (konserviert)



Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich



# Faktoren die Wirksamkeit beeinflussen



- EPA/DHA-ratio (>60% EPA von Gesamt-PUFA)
- Supplementtyp (EPA/DHA effektiver > pures E-EPA > pures DHA)
  - DHA alleine oder mehr als 50% DHA nicht effektiv!!!
- Primärdiagnose (BPD / MDD Primär-Dg > Sekundär-Dg)
- > Effekt bei klinischer Depression
  - Nicht-klinischen Populationen (Studenten) zeigen keine Verbesserung (Grund für negative Metaanalyse von Bloch et al, Mol Psych 2012)
- Therapie > Prävention\*
- Add-on > Monotherapie\*

\* *Hierbei könnte es sich um statistischen Fehler handeln (zu wenig Power,*

## *Selektion von Subgruppen)*



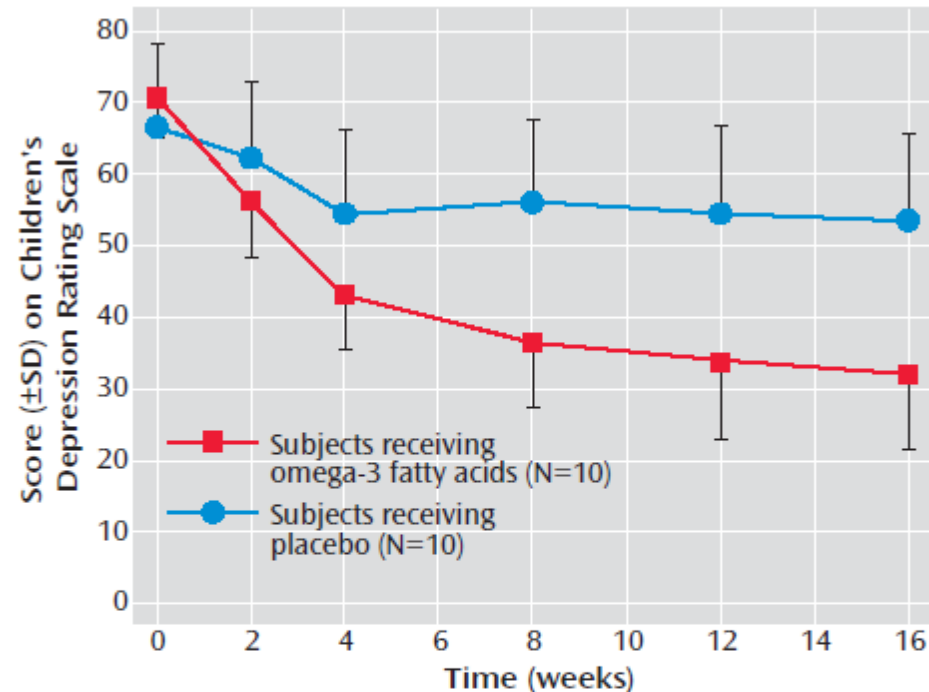
# Omega-3 bei präpubertären Kindern



Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

- Pilotstudie
- RCT
- Placebo-kontrolliert
- 28 Kinder randomisiert
- 20 Kinder schlossen mind. 1 Monat ab (5P/ 3Omega drop-outs)
- Mittleres Alter: 10 Jahre (8-12)
- CDRC, CGI Outcome
- 400mg EPA/ 200mg DHA per day
- Placebo 74% LA (omega-6)
- Omega-3 deutlich überlegen
- Effektstärke 1.2 !

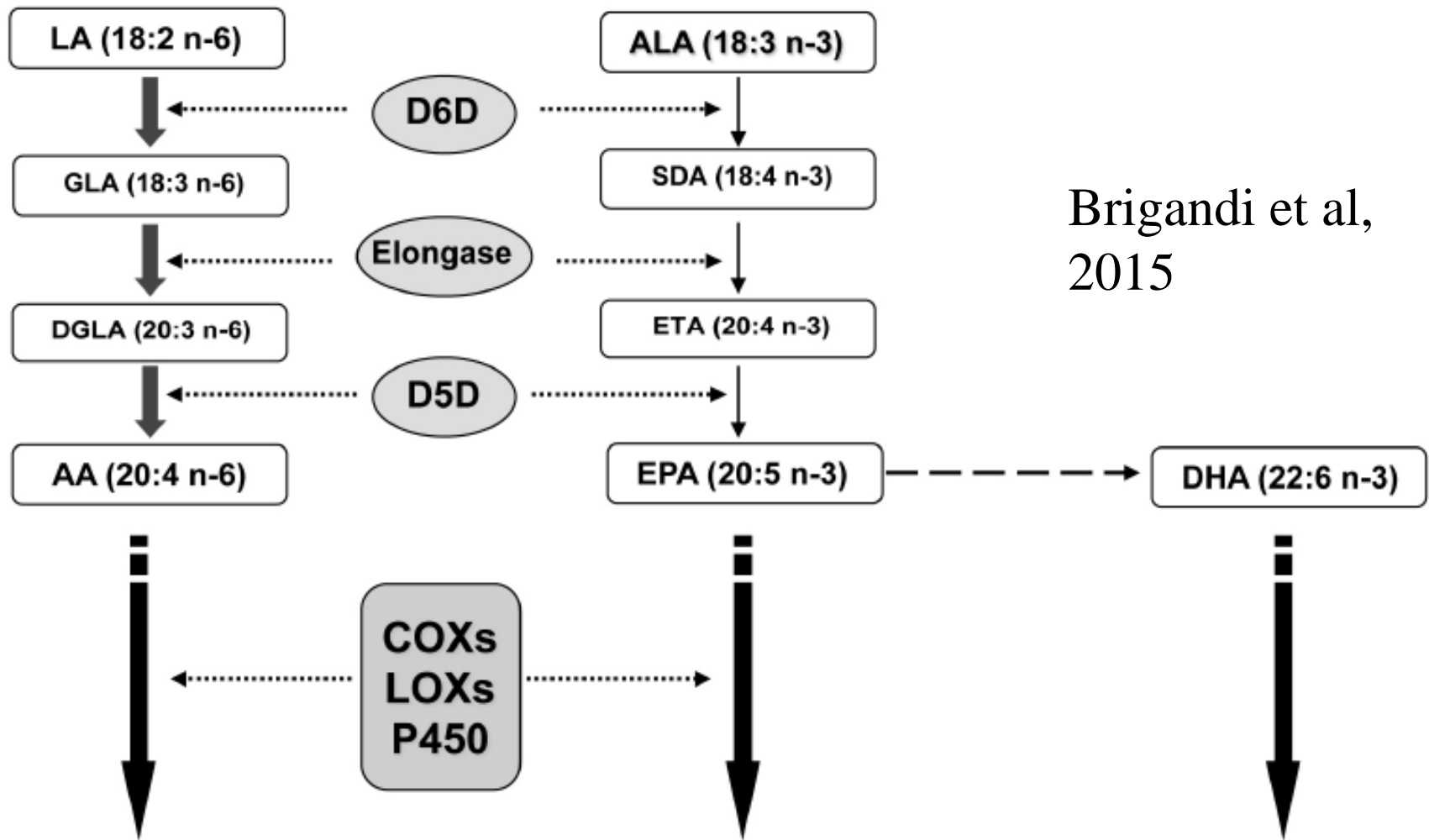
FIGURE 1. CDRS During 16 Weeks of Omega-3 or Placebo Treatment<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Two-way repeated-measures analysis of variance of treatment over time showed a statistically significant interaction ( $F=10.2$ ,  $df=5,90$ ,  $p<0.001$ ). There was a significant main effect of treatment ( $F=12.2$ ,  $df=1,18$ ,  $p<0.003$ ) and time ( $F=40.8$ ,  $df=5,90$ ,  $p<0.001$ ). Omega-3 versus placebo was significantly different at week 8 (least significant difference post hoc test,  $p=0.04$ ), week 12 (least significant difference post hoc test,  $p=0.03$ ), and week 16 (least significant difference post hoc test,  $p=0.03$ ).

## Omega-6 PUFA

## Omega-3 PUFA



Brigandi et al,  
2015

**Pro-inflammatory eicosanoids**  
(e.g., PGE2, LTB4, HETEs)

**Anti-inflammatory eicosanoids**  
(e.g., PGE3, LTB5, RvE1)

**Anti-inflammatory lipid mediators**  
(e.g., RvD1, PD1)

# Omega-3 Depressionsstudie

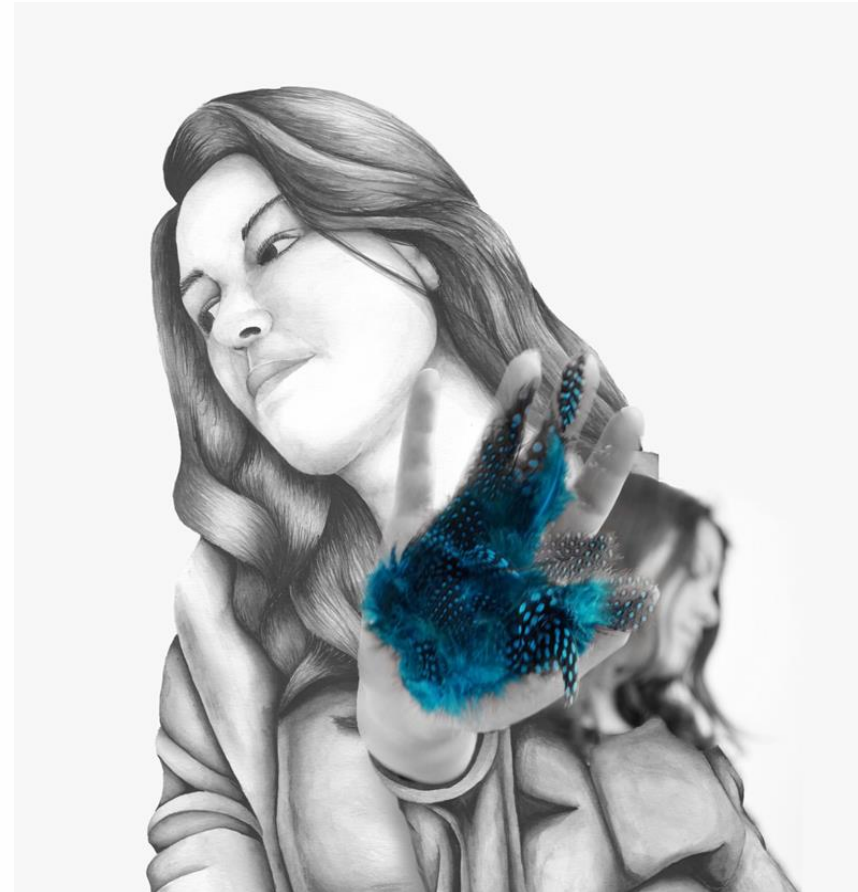


Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

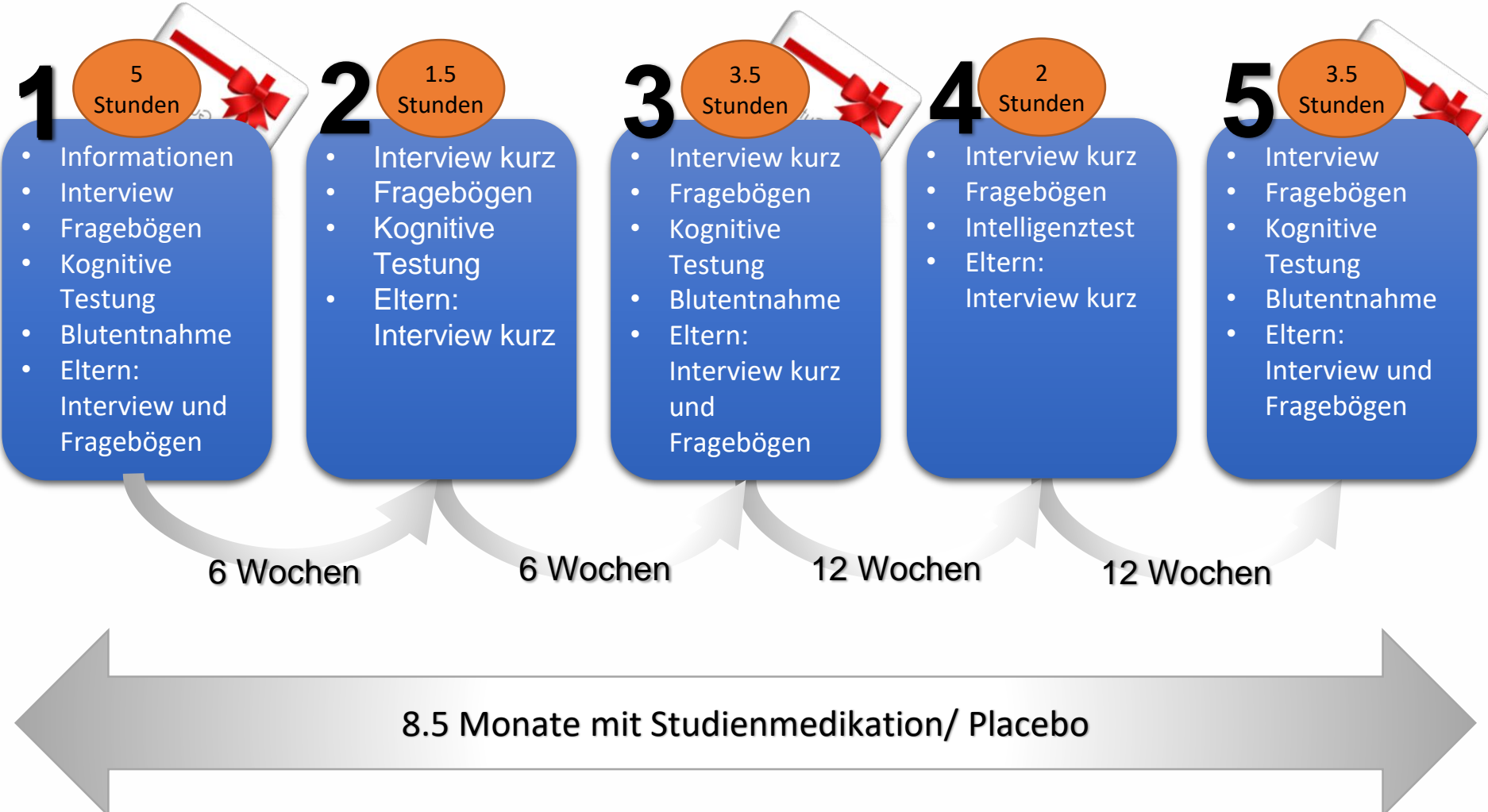
- 220 depressiven Kindern & Jugendlichen
- Multizentrische Rekrutierung (universitär; nicht-universitär)
- Randomisierung
  - ✓ Aktiv: 1000 mg EPA / 500mg DHA
  - ✓ Placebo: gleiche Menge mittelkettige Triglyceride
- Interventionsdauer: 36 Wochen
- Keine Einschränkungen bezüglich Therapie



- 8-17 Jahre
- Patient eines Studienzentrums
- Mittelgradige bis schwergradige Depression
- Einverständnis der Eltern und Jugendlichen(/Kinder)
- Kommunikation mit Patienten/ Eltern in Deutsch möglich



# Studiendesign



# Ziele und Ergebnisse

## **Primäres Ziel:** Effektivität von Omega-3 in pädiatrischer Depression

- Remission
- Response und Recovery

## **Sekundäre Ziele:**

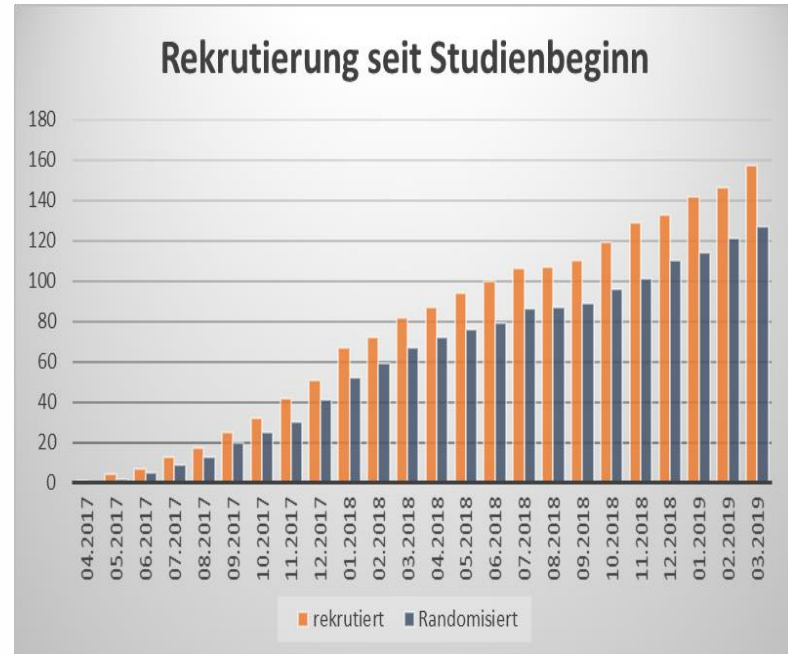
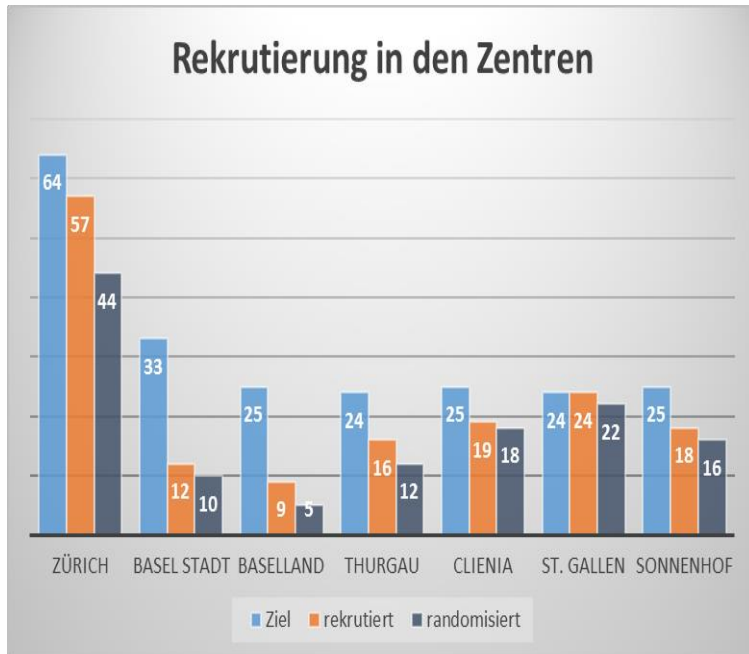
- Psychopathologie (Noemi Baumgartner)
- Kognition (Sophie Emery, Mona Albermann)
- Prädiktoren für Omega-3 Response

## **Tertiäre Ziele**

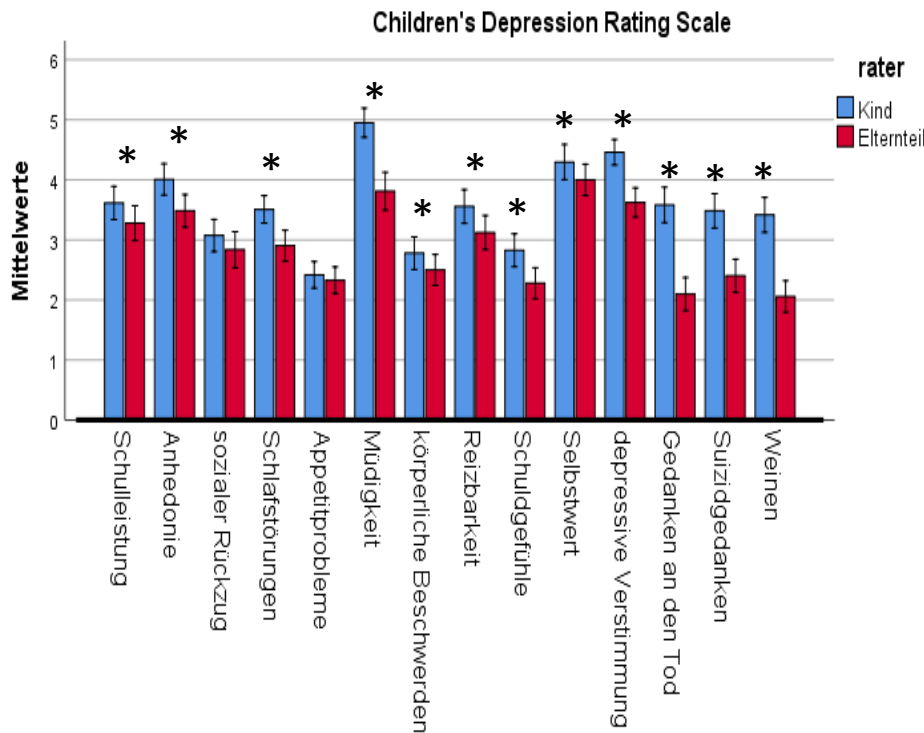
- Biobank (Prof. Grünblatt, KJPP)
- Bildgebung (Prof. Brem, David Willinger, KJPP)
- Schlaf (Prof. Cajochen, Prof. Huber, Michael Strumberger, Thalmann Foundation)
- Ernährung (Prof. Zimmermann, Ester Osuna, Ebnet Foundation)



# Rekrutierung Omega-3 Studie



# Selbst- und Elternratings depressiver Kindern und Jugendlichen



## Methoden:

116 Kindern und Elternpaare

Durchführung der Children's Depression Rating Scale:

14 Items werden sowohl von den Kindern als auch den Eltern bewertet

## Resultate:

Kein Unterschied:

- sozialer Rückzug
- Appetitprobleme

Alle anderen unterscheiden sich signifikant mit den grössten Unterschieden bei:

- Müdigkeit
- Gedanken an den Tod
- Suizidgedanken
- Weinen

## Diskussion:

Kinder schätzen generell ihre Symptome schwerer ein als die Eltern.

Das Elternurteil widerspiegelt nicht die subjektive Erfahrung der

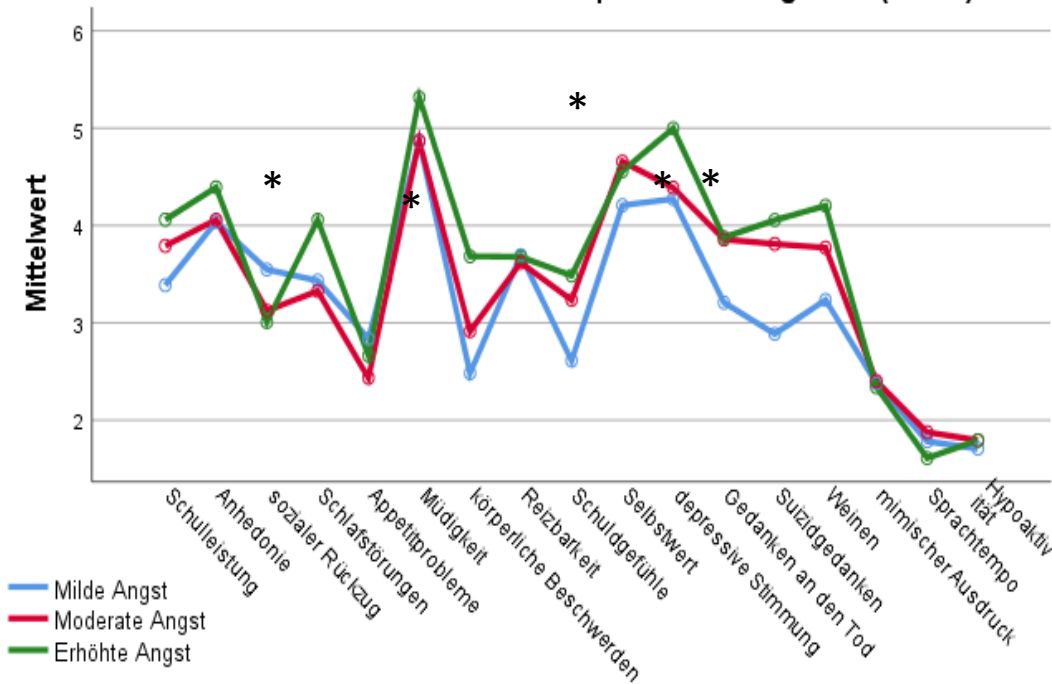
Kinder. Dies ist vor allem in Bezug auf Suizidalität von grosser

Bedeutung.

# Ängstliche Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit einer Major Depression.

	N	M Alter	Geschlecht (% Mädchen)
Milde Angst	40	14.75	50%
Moderate Angst	36	15.47	75%
Erhöhte Angst	38	15.58	89.5%

Children's Depression Rating Scale (CDRS)

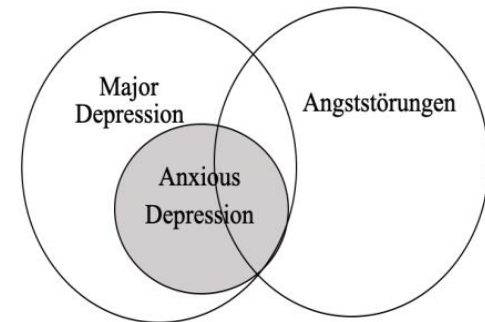


## Resultate:

- mehr weibliche als männliche Jugendliche haben ängstliche Depression
- Jugendliche mit erhöhten Angstsymptomen während der depressiven Episode zeigen ein Depressionsprofil, das durch mehr Schlafstörungen, mehr körperliche Beschwerden, ausgeprägtere depressive Stimmung, mehr Weinen und mehr Suizidgedanken geprägt ist.

## Diskussion:

Angstsymptome sollten bei depressiven Störungen auch ausserhalb von komorbiden Angststörungen miterhoben werden.





# FRAGEN / DISKUSSION

