

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

GSF-Institut für Molekulare Immunologie

Direktorin: Prof. D. J. Schendel, Ph.D.

**Supplementierung Schwangerer mit einem Fischölpräparat und mit Folsäure
Einfluß auf Docosahexaensäure- und Eicosapentaensäurekonzentrationen im Plasma
schwangerer Frauen und im Nabelschnurblut**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt von Florian Vogel

aus München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Krauss-Etschmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Clemens v. Schacky auf Schönfeld

Prof. Dr. med. Andreas Schulze

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dominik Hartl

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 2008

In Dankbarkeit gewidmet

meinen Eltern

Karin und Ferdinand Vogel

meinen Großeltern

Anna † und Andreas Vogel

Katharina † und Fritz Schmidt †

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Nomenklatur der ungesättigten Fettsäuren	1
1.2	Biochemie der n-3- und n-6-ungesättigten Fettsäuren	2
1.3	Physiologische Funktionen von ungesättigten Fettsäuren	5
1.4	Bedeutung der DHA für die Schwangerschaft	6
1.5	Substitution von DHA während der Schwangerschaft	7
1.6	Biochemie der Folsäure	7
1.7	Substitution von Folsäure während der Schwangerschaft	8
1.8	Interaktion von Folsäure und DHA	10
1.9	Ziel dieser Arbeit	10
2	Methodik und verwendete Materialien	12
2.1	Studiendesign der NUHEAL-Studie	12
2.2	Ein- und Ausschlußkriterien	14
2.3	Stichprobenumfang	14
2.4	Zusammensetzung des NUHEAL-Formelproduktes	16
2.5	Asservierung biologischer Materialien	17
2.6	Datenerhebung	18
2.6.1	Mutter	18
2.6.2	Kind	19
2.7	Plasma-Fettsäurebestimmung bei Neugeborenen und Müttern	20
2.8	Statistische Auswertung der Messungen	21

3	Ergebnisse	23
3.1	Probandencharakteristik	23
3.2	Klinische Daten	24
3.3	Sozioökonomische Daten	26
3.4	Auswirkungen der DHA- und MTHF-Supplementierung auf die DHA-Werte in mütterlichem und fetalem Plasma	28
3.5	Vergleich von Basis-DHA- und EPA-Spiegeln mit Folgewerten innerhalb der Interventionsgruppen	31
4	Diskussion	33
	Danksagung	39
	Literaturnachweise	40
	Curriculum vitae	44
	Zusammenfassung	46

1 Einleitung

1.1 Nomenklatur der ungesättigten Fettsäuren

Das Grundgerüst der Fettsäuren besteht aus einer Kohlenhydrat-Kette, an deren einem Ende sich eine Carboxyl-, am anderen eine Methyl-Gruppe befindet. Die Kettenlänge variiert zwischen zwei und 30 (und mehr) Kohlenstoffatomen. Die Kohlenstoffkette kann Doppelbindungen enthalten. In diesem Fall wird die entsprechende Fettsäure als ungesättigt bezeichnet, Fettsäuren mit zwei oder mehr Doppelbindungen als mehrfach ungesättigte Fettsäuren (= PUFA, v. engl.: **poly-unsaturated fatty acids**). Fettsäuren mit 14-22 Kohlenstoffatomen bezeichnet man definitionsgemäß als langkettige Fettsäuren (Long-chain- (LC-) PUFAs). Ungesättigte Fettsäuren werden durch Bestimmung der Anzahl und der Lokalisation der Doppelbindungen klassifiziert. Dabei zählt man beginnend beim C-Atom der Methylgruppe. Das Kohlenstoffatom der Methylbindung bekommt qua definitionem die Bezeichnung „1“. Die Doppelbindung wird mit „ ω “ (Omega) bzw. „n“ bezeichnet (1). Entsprechend wird die einfachste Fettsäure aus der Gruppe der n-6-ungesättigten Fettsäuren, die Linolsäure, folgendermaßen abgekürzt: 18:2n-6. Das bedeutet, daß die Linolsäure ein Kohlenstoffgrundgerüst mit 18 C-Atomen besitzt und zwei Doppelbindungen aufweist, von denen sich die erste zwischen dem sechsten und siebten Kohlenstoffatom befindet (1). Die Schemazeichnung auf der folgenden Seite (Abb. 1) zeigt die chemischen Strukturen der für diese Arbeit relevanten Fettsäuren.

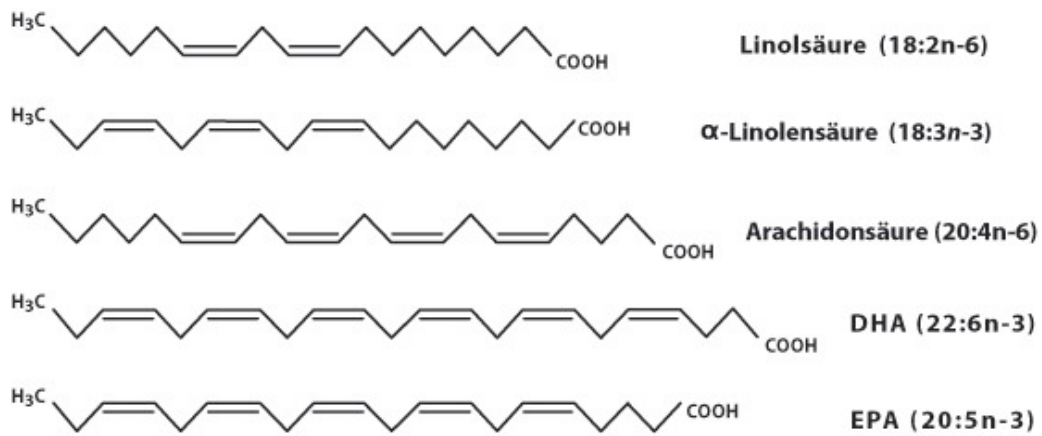


Abb.1: Strukturformeln von Linolsäure, α-Linolensäure, Arachidonsäure, DHA und EPA

1.2 Biochemie der n-3- und n-6-ungesättigten Fettsäuren

Durch spezifische Enzyme, die Desaturasen, wird aus Linolsäure die α-Linolensäure synthetisiert. Diese enthält eine zusätzliche Doppelbindung zwischen dem dritten und vierten Kohlenstoffatom, gehört also als deren einfachster Vertreter zur Gruppe der n-3-ungesättigten Fettsäuren (1). Säugetiere, also auch der Mensch, müssen diese Fettsäure von außen zuführen, da nur Pflanzen über die entsprechenden Desaturasen verfügen (2; 3). Im Stoffwechsel der Säugetiere findet dann eine weitere Desaturierung und Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts statt. So entsteht über die Zwischenmetabolite γ-(gamma)-Linolen- und Di-homo-γ-Linolensäure aus Linolsäure die Arachidonsäure (4) (Abb. 2).

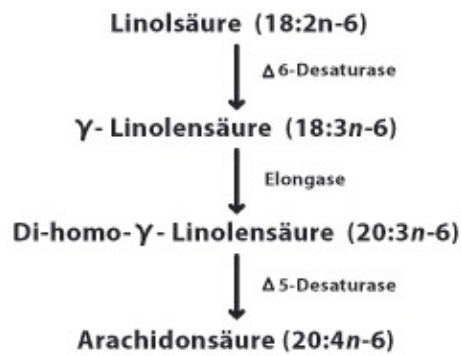


Abb. 2: Abbau der Linolsäure zu Arachidonsäure

Arachidonsäure dient als Substrat für die Synthese einer Vielzahl von immunmodulatorischen Substanzen, wie Leukotrienen, Prostaglandinen der 2-er- und 4-er-Reihe und Thromboxanen (4; 5) (Abb. 3).

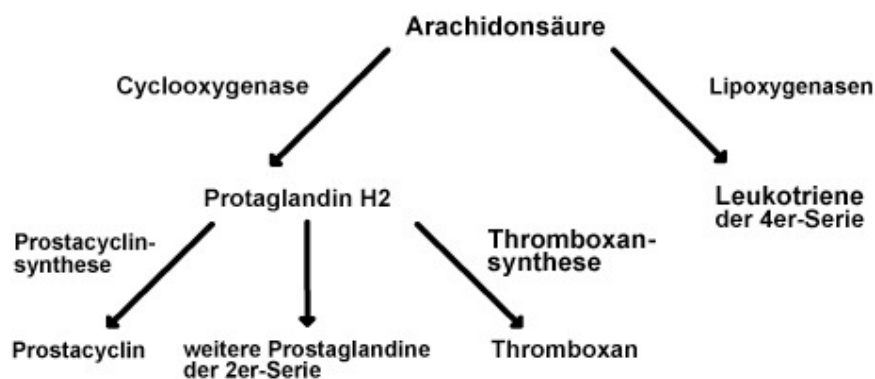


Abb. 3: Arachidonsäure als Substrat für immunologische Botenstoffe

Durch dieselben enzymatischen Prozesse, wie bei der Umwandlung der n-6-ungesättigten Fettsäuren in γ -Linolensäure, entsteht aus α -Linolensäure Eicosapentaensäure (1), die wiederum als Ausgangssubstrat für Leukotriene der 5er-Reihe und Prostaglandine der 3er-Reihe sowie für Resolvine der E-Reihe dient. Resolvine sind Mediatorsubstanzen mit anti-inflammatorischer Wirkung und übernehmen eine regulatorische Rolle im Entzündungsprozeß (6; 7).

Über weitere Elongationen der Kohlenstoffkette, deren Desaturierung und abschließende Entfernung von zwei Kohlenstoffatomen durch die β -Oxidation entsteht aus Eicosapentaensäure (EPA) schließlich die Docosahexaensäure (DHA), die wiederum als Substrat für die Bildung von Resolvinen der D-Reihe dient (1; 4; 8) (Abb. 4).

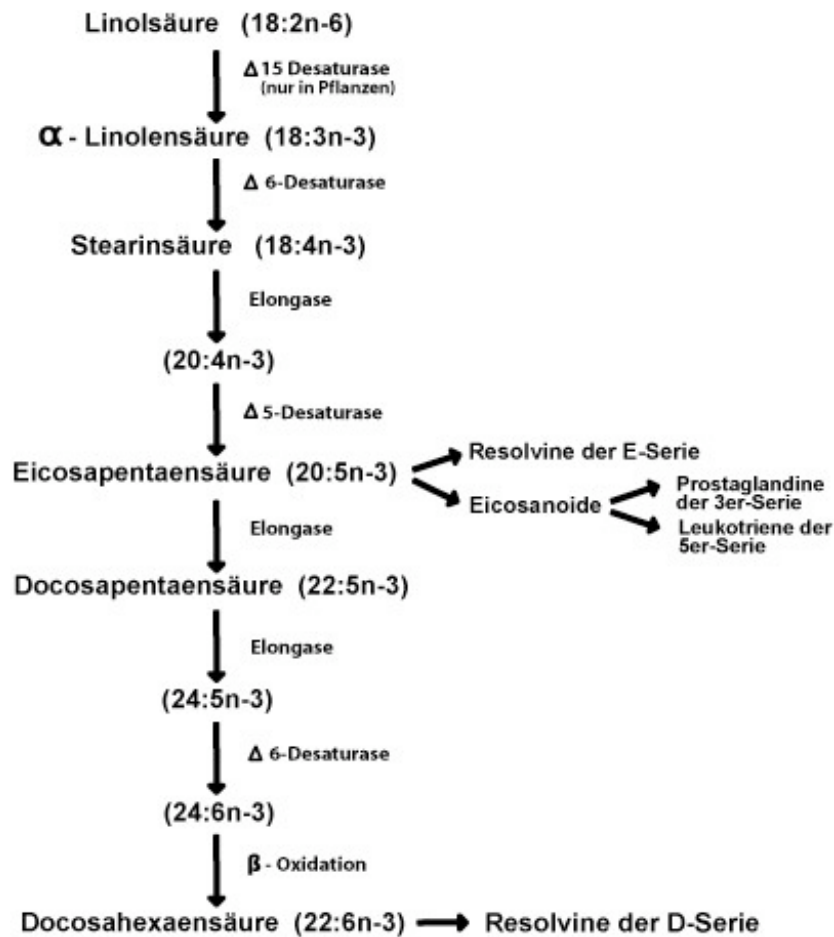


Abb. 4: Abbau der Linolensäure zu DHA

Der beschriebene Metabolismus der ungesättigten Fettsäuren zeigt, daß ein enger physiologischer Zusammenhang zwischen n-3- und n-6-ungesättigten Fettsäuren besteht. Dabei spielen in quantitativer Hinsicht jedoch v.a. die n-6-ungesättigten Fettsäuren die wichtigste Rolle (1).

Besonders Öle aus Pflanzensamen (Weizen-, Sojabohnen-, Sonnenblumenöl etc.) sind reich an

n-6-ungesättigten Fettsäuren, speziell an Linolensäure (4; 5).

Der Anteil der Linolensäure an allen zugeführten Fettsäuren ist mit ca. 75 % am höchsten, gefolgt von der n-3-ungesättigten Fettsäure α -Linolensäure. Die tägliche Aufnahmemenge des Menschen beträgt in Großbritannien ca. 10-15 g bei Linolensäure bzw. 0,75-1,5 g bei α -Linolensäure (1).

Übrige PUFAs werden in weitaus geringerer Menge zugeführt. Die geschätzte Tagesmenge für Arachidonsäure beispielsweise liegt zwischen 50 und 300 mg (5).

Die Fettsäuren EPA und DHA werden besonders über sehr ölige Fischarten, wie Lachs, Hering, Thunfisch und Makrele aufgenommen. Bleibt eine Versorgung mit Fischprodukten aus, stellt α -Linolensäure die Hauptversorgungsquelle mit n-3-ungesättigten Fettsäuren dar. Die geschätzte durchschnittliche Aufnahmemenge der n-3-ungesättigten Fettsäuren in Großbritannien wird mit unter 250 mg pro Tag beziffert (5).

1.3 Physiologische Funktionen von ungesättigten Fettsäuren

Fettsäuren spielen eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung und Steuerung einer Vielzahl von biochemischen und physiologischen Prozessen des Organismus.

Im Wesentlichen konnten bisher vier Einflußmöglichkeiten ungesättigter Fettsäuren auf das Immunsystem nachgewiesen werden. So hat die Zusammensetzung der Fettsäure-Einnahme u.a. Einfluß auf die Strukturen von Zellmembranen und die Peroxidation von Fettsäuren. Sie erhöht die Genexpressionsrate der Immunzellen, beeinflusst die Produktion von Eicosanoiden und moduliert die Steuerung der Apoptose (9).

Epidemiologische Studien ergaben, daß der vermehrte Verzehr von Fisch und damit von n-3-ungesättigten Fettsäuren bei den Inuit möglicherweise als das biochemische Korrelat der verminderten Inzidenz von Entzündungserkrankungen in dieser Ethnie betrachtet werden kann (9).

Ebenfalls konnten bestimmte ernährungsbedingte Einflüsse auf die Expression der immunologisch

wirksamen Zytokine IFN- γ und Interleukin 4 (IL-4) nachgewiesen werden. Die Aufnahme entsprechender Fettsäuren mit der Nahrung begünstigt den Anstieg von IFN- γ und bleibt ohne Einfluß auf die Produktion von IL-4. In Zeiten des Hungerns und der verminderten Nahrungsaufnahme verhält es sich umgekehrt (10).

1.4 Bedeutung der DHA für die Schwangerschaft

Während des letzten Schwangerschaftstrimenons und in den ersten Wochen nach der Geburt findet ein Großteil der zerebralen Reifung des Fötus bzw. Neonatus statt. Die notwendigen Membranlipide enthalten große Mengen langkettiger ungesättigter Fettsäuren (11). Für eine problemlose Embryonalentwicklung sind daher neben ausreichender Energie- und Proteinzufuhr suffiziente Plasmakonzentrationen n-3-ungesättigter Fettsäuren, wie DHA (Docosahexaensäure) und EPA (Eicosapentaensäure), sowie biologisch wirksamer Folsäure (5-Methyl-Tetra-Hydrofolsäure) notwendig. Vor allem DHA ist integraler Bestandteil der Zellmembranen bestimmter Gewebetypen, wie des Gehirns und der Retina (12).

In einer Studie von Larque et al. konnte der bevorzugte Transfer von langkettigen ungesättigten Fettsäuren, wie DHA und Arachidonsäure, von der Mutter zum Kind nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den gesättigten Fettsäuren Palmitin- und Ölsäure war der prozentuale Anteil der Docosahexaensäure im Nabelschnurblut im Gegensatz zur Konzentration in der Plazenta signifikant erhöht (13). Spezielle fettsäurebindende Proteine der Plazenta werden hierfür verantwortlich gemacht. (14)

1.5 Substitution von DHA während der Schwangerschaft

In einer placebo-kontrollierten Studie an 100 Frauen und ihren Neugeborenen konnte nachgewiesen werden, daß die im Nabelschnurblut gemessene Konzentration von DHA stark korreliert mit der Reife und Sensitivität der Retina des Kindes (15).

Ausgehend von der Bedeutung für die Zusammensetzung der Phospholipide des Nervengewebes konnten Interventionsstudien zudem den langfristigen Einfluß von DHA auf die kognitive (16) und visuelle (15) Entwicklung, sowie auf den Kopfumfang (17) des Neugeborenen belegen. Jedoch förderten einige Studien widersprüchliche Ergebnisse zutage, in denen sich diese Effekte nicht belegen ließen (18; 19). Des weiteren zeigte sich in einigen Studien die Verringerung postpartaler Depressionen von Frauen (20; 21).

Genaue Mengen des Bedarfs an n-3-gesättigten Fettsäuren während der Schwangerschaft konnten bislang nicht ermittelt werden.

Bisher ist außerdem unklar, welche Dosierung n-3-ungesättigter Fettsäuren günstig ist für den Schwangerschaftsverlauf, sowie die fetale Reifung und neurophysiologische Entwicklung des Neugeborenen (22).

1.6 Biochemie der Folsäure

Die über die Nahrung zugeführte Folsäure wird im Organismus in ihre biologisch wirksame Form, die 5-Methyl-Tetra-Hydrofolsäure (5-MTHF), umgewandelt (23).

Vitamin B12 katalysiert in der Leber die Übertragung der Methylgruppe des 5-MTHF auf Homozystin. Es entsteht die Aminosäure Methionin (23).

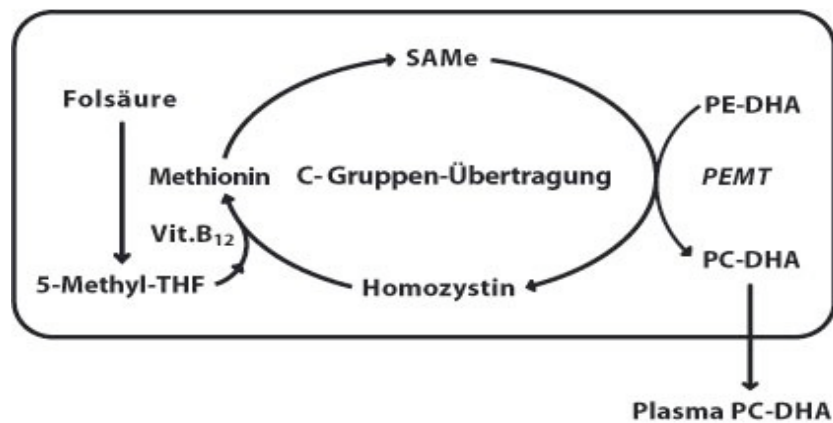


Abb. 5: Biochemischer Regelkreis von Folsäure und Homozystin

(Zeichenerklärung: SAME = S-Adenosyl-Methionin; PE-DHA = Phosphatidylethanolamin-DHA; PE-MT = Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase; PC-DHA = Phosphatidylcholin-DHA)

1.7 Substitution von Folsäure während der Schwangerschaft

Was die kindliche Versorgung mit Folsäure in der Frühphase der Schwangerschaft anbetrifft, bestätigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der perikonzeptionellen Gabe von Folsäure und der Verminderung neurologischer Entwicklungsstörungen. Bereits die Verabreichung von etwas mehr als 400µg Folsäure während der frühen Schwangerschaft konnte das Auftreten von Neuralrohrdefekten um 50-70% senken (24). Darüber hinaus induziert Folsäure die Umwandlung von Homozystin in Methionin und damit die Reduktion der Plasmakonzentration von Homozystin (23). Das ist auch insofern von Bedeutung, als bereits eine leichte Erhöhung von Homozystin Gefäßschäden und ein erhöhtes Risiko für die Entstehung koronarer Herzerkrankungen nach sich zieht. Die kardiovaskulären Wirkungen der Folsäure sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die Reduktion der Plasmakonzentration von Homozystin verbessert möglicherweise die Gefäßbildung der Plazenta sowie die plazentare Durchblutung und steigert den fetomaternalen Stoffaustausch (25). Auch konnte eine Verringerung der Trophoblasten-Apoptose nach Gabe der 5-MTHF (5-Methyl-Tetrahydrofolsäure) nachgewiesen werden (26).

Im Tierversuch wurde der Einfluß von Folsäure auf die Konzentration von Plasma- und Gewebkonzentrationen der ungesättigten Fettsäuren untersucht. Hierzu erhielten Ratten Folsäure. Dies führte zu einem Konzentrationsanstieg von n-3-PUFA in Fetten von Thrombozyten und Erythrozyten, jedoch nicht in Leberzellen. Die Linolsäurekonzentrationen blieben unbeeinflusst. Ein Anstieg der Linolensäurekonzentration zeigte sich nur in den Zellen der Leber und des Darmtraktes, wohingegen ein Anstieg der Arachidonsäure in keiner der genannten Gewebearten zu finden war (27).

Diese Erkenntnisse decken sich mit Studien, die Durand et al. ebenfalls an Ratten durchführten. Nach Stimulation mit Thrombin zog eine Folsäure-Mangeldiät eine vermehrte Metabolisierung von Arachidonsäure zu Endprodukten des enzymatischen Abbaus durch Cyclooxygenase und Lipoxigenase nach sich. Besonders ein Anstieg von Thromboxan war im Rahmen dieser Versuchsreihe festzustellen. Der Anstieg dieser Stoffwechselprodukte führt höchstwahrscheinlich zu einer Veränderung des Fettsäuremusters in Plasma und Thrombozyten auf Kosten der n-3-ungesättigten langkettigen Fettsäuren (28).

Der prothrombotische Effekt bietet eine mögliche Erklärung für die Zunahme des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen bei einer Mangelversorgung mit Folsäure.

Folsäure kann einen bestehenden Vitamin-B12-Mangel maskieren. Durch die oftmals zu spät erkannte perniziöse Anämie kann es dann zu einer irreversiblen Neuropathie kommen.

Deshalb bevorzugt man die Gabe der biologisch aktiven Form der Folsäure, der 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (MTHF).

1.8 Interaktion von Folsäure und DHA

Ein Großteil der aufgenommenen ungesättigten Fettsäuren wird ebenfalls in der Leber verstoffwechselt. V.a. die an Phosphatidylethanolamin gebundene Docosahexaensäure (PE-DHA) ist dabei in den Regelkreis der Metabolisierung von Methionin eingebunden (23).

Methionin wird zunächst in S-Adenosyl-L-Methionin (SAMe) umgewandelt. Dessen Methylgruppe wird in einem anschließenden Schritt – katalysiert durch das Enzym Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase (PEMT) – auf die Phosphatidylethanolamin-DHA (PE-DHA) übertragen. Es entsteht Phosphatidylcholin-DHA (PC-DHA), die in das Blutplasma sezerniert wird. Die Konzentrationen von Homozystin und DHA sind positiv miteinander korreliert (s. Abb. 5) (23).

1.9 Ziel dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, wie sich eine kombinierte Substitution von Fischöl und MTHF auf die Plasmakonzentrationen von DHA und EPA bei Mutter und Neugeborenem im Vergleich zur alleinigen Fischöl- und MTHF-Supplementation bzw. zur Einnahme eines Placebo-Präparates auswirken und inwieweit physiologische Schwangerschaftsparameter, sowie Schwangerschaftskomplikationen beeinflusst werden können.

Des weiteren gibt es Daten, die auf eine Interaktion von Folsäure mit dem Fettsäure-Metabolismus hindeuten. In diesem Zusammenhang sind vier Hypothesen zu prüfen:

1. Fischöl-Supplementierung ab der 22. Schwangerschaftswoche verhindert einen Abfall der DHA- und EPA-Konzentrationen während der Schwangerschaft.
2. Fischöl-Supplementierung ab der 22. Schwangerschaftswoche erhöht die fetalen bzw. Nabelschnurblutkonzentrationen von DHA und EPA.

3. Simultane Gabe von Fischöl und MTHF erhöht die DHA- und EPA-Konzentrationen im mütterlichen Plasma.
4. Simultane Gabe von Fischöl und MTHF erhöht die DHA- und EPA-Konzentrationen im fetalen Plasma.

Im Nebenziel sollte untersucht werden, ob:

1. Fischöl und 5-MTHF die Schwangerschaftskomplikationen, wie Gewichtszunahme, Proteinurie oder postpartale Depression verringern.
2. Fischöl und 5-MTHF die fetalen klinischen Parameter, wie Geburtsgewicht, Körperlänge, APGAR-Werte und pH-Wert des Nabelschnurblutes beeinflussen.

2 Methodik und verwendete Materialien

2.1 Studiendesign der NUHEAL-Studie

Im Rahmen der NUHEAL-Studie wurden an den Universitäten von Granada (Spanien), Pecs (Ungarn) und an den beiden Universitäts-Frauenkliniken der Ludwig-Maximilians-Universität in München Frauen mit unkompliziert verlaufenden Einlingsschwangerschaften ab der 20. Schwangerschaftswoche rekrutiert. Dazu wurden schwangere Frauen, die sich den Studienzentren zur vorgeburtlichen Betreuung zwischen der zwölften und 20. Schwangerschaftswoche vorstellten, von Mitarbeitern der Studie kontaktiert und über Ziele und Inhalt der Studie aufgeklärt. Den Frauen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung ausgehändigt, und sie wurden eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die schwangeren Frauen und ihre Partner bekamen ein Informationsblatt ausgehändigt, das über Wesen und Ziele der Studie aufklärte und erhielten die Möglichkeit, evtl. bestehende Fragen eingehend zu erörtern. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine unterschriebene Einverständniserklärung. Die Ethikkommissionen der jeweiligen Studienzentren stimmten der Durchführung der Studie zu.

Die Probandinnen wurden doppelblind vier verschiedenen randomisierten Gruppen zugeteilt. In Gruppe I wurde ab der 22. Schwangerschaftswoche ausschließlich DHA, in Gruppe II 5-MTHF substituiert. Die Teilnehmerinnen aus Gruppe III erhielten beide Nahrungs-ergänzungsmittel, die Teilnehmerinnen aus Gruppe IV ein Placebo-Präparat.

Wie in Abbildung 6 dargestellt wurden Schwangerschaftsverlauf, Entbindung und Entwicklung des Neugeborenen überwacht und entsprechende biochemische Messungen durchgeführt. Hauptzielparameter war die Bestimmung der plasmatischen DHA- und EPA-Konzentration der Mütter in der 20. und 30. Schwangerschaftswoche und bei Geburt sowie der fetalen Plasmakonzentrationen im plazentaren Nabelschnurblut.

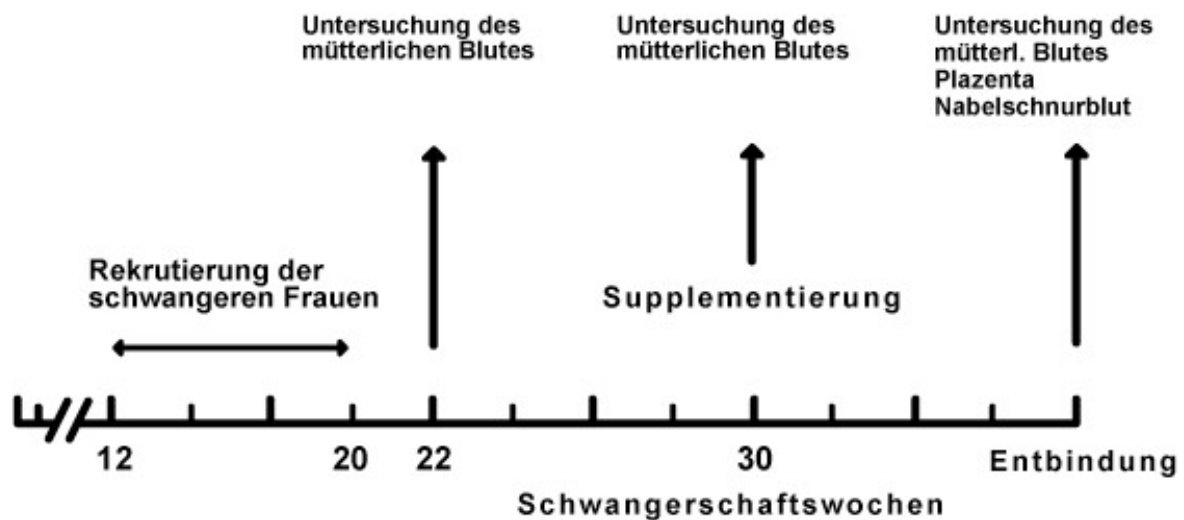


Abb. 6: Studiendesign der NUHEAL-Studie

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die Dosis der verabreichten Nahrungsergänzungstoffe in den einzelnen Studiengruppen.

Studiengruppe	Ungarn	Deutschland	Spanien
I	500 mg DHA	500 mg DHA	500 mg DHA
II	400 µg 5-MTHF	400 µg 5-MTHF	400 µg 5-MTHF
III	DHA + 5-MTHF	DHA + 5-MTHF	DHA + 5-MTHF
IV	Placebo	Placebo	Placebo

Tab. 1: Zuordnung der Studiengruppen I-IV

Die Auswahl der Länder, in denen die Studie durchgeführt wurde, beruhte auf der unterschiedlichen Meeresnähe. Somit muß ein unterschiedlicher Fischkonsum angenommen werden. Dieser wiederum hat einen nachgewiesenen Effekt auf die Konzentration n-3-ungesättigter Fettsäuren im Blutplasma der Konsumenten (29).

2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- gesunde Frauen mit unkompliziert verlaufender Einlingsschwangerschaft
- ein Mindestalter von 18 und ein Höchstalter von 40 Jahren
- Verzicht auf Einnahme von Fischölpräparaten ab Beginn der Schwangerschaft
- keine regelmäßige Zufuhr von Folsäure und / oder Vitamin B12 nach der 16. Schwangerschaftswoche
- Absicht, in einem der Studienzentren zu entbinden

Als Ausschlußkriterien galten:

- die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- die Einnahme von Fischöl-Produkten ab Beginn der Schwangerschaft
- schwerwiegende chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Hepatitis, sowie Krebs- oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- die regelmäßige Einnahme von Folsäure und Vitamin B12 nach der 16. Schwangerschaftswoche

2.3 Stichprobenumfang

Mit Hilfe der Zwei-Faktoren-Varianz-Analyse (vier Interventionsgruppen, drei Länder) ließ sich eine statistische Power von 80% bei 300 untersuchten Schwangerschaften ermitteln. Um einen Unterschied von 0,8% der DHA-Konzentration zwischen den Interventionsgruppen mit einer Power von 80 % und einem α -Fehler von 0,05 zu detektieren, war eine Fallzahl von 300 Teilnehmerinnen nötig (zwei Faktoren bei vier Interventionsgruppen und drei Ländern). Die Fallzahl ist angemessen,

da Interaktionen zwischen Ernährungsweise und Studienzentrum mit einer Power von 80% aufgedeckt werden können, wenn sie zu mehr als 22% zur Gesamtvariation beitragen. Es wurde beabsichtigt, 100 schwangere Frauen zu untersuchen, um die Studie in jedem Zentrum erfolgreich abschließen zu können. Bei einer vermuteten Drop-Out-Rate von 33% bezüglich der Compliance der Patientinnen, an der gesamten Studie teilzunehmen, war es somit notwendig, 150 Frauen je Studienzentrum zu rekrutieren.

Das Formelprodukt wurde von der Firma Ordesa für die Studie entwickelt. Die Zusammensetzung der Fettsäure- und MTHF-Supplemente wurde von unabhängigen universitären Partnern in Dublin (Anne Malloy) und Granada (Angel Gil, Institute for Nutrition an Food Technology) bestimmt.

Inhalt (pro Tag)	Kontrollgruppe	DHA	5-MTHF	Kombination
DHA (mg)	0	500	0	500
6S-MTHF (µg)	0	0	400	400
Energie (kcal)	70	71	70	71
Proteine (g)	2.9	2.5	2.9	2.5
Fett (g)	2.9	3.1	2.9	3.1
Kohlenhydr. (g)	8.0	8.2	8.0	8.2
Ca (mg)	360	360	360	360
P (mg)	360	360	360	360
Mg (mg)	106	106	106	106
Zn (mg)	5.70	5.70	5.70	5.70
I (µg)	60	60	60	60
Vit. A (µg)	240	240	240	240
Vit. D (µg)	0.50	0.50	0.50	0.50
Vit. E (mg)	3	3	3	3
Vit. B1 (mg)	0.48	0.48	0.48	0.48
Vit. B2 (mg)	0.54	0.54	0.54	0.54
Vit. B3 (mg)	6	6	6	6
Vit. B6 (mg)	0.63	0.63	0.63	0.63
Vit. B12 (µg)	0.78	0.78	0.78	0.78
Vit. C (mg)	30	30	30	30

Tab. 2: Zusammensetzung des NUHEAL-Formelproduktes

2.5 Asservierung biologischer Materialien

Die Studienteilnehmerinnen bekamen zum Zeitpunkt der Entbindung 10 ml venösen Blutes entnommen. Zu diesem Zweck mußten sie nicht nüchtern sein. Außerdem wurden je 2 ml Kolostrum zur Bestimmung von Fettsäuren gewonnen.

Auch bei den Neugeborenen erfolgte nach der Geburt eine Blutentnahme. Darin wurden die Phospholipid-Fettsäuren im Plasma, die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembranen, der antioxidative Status, Vitamin B12 und Folsäure sowie die Plasmakonzentrationen von IgE und die immunologischen Phänotypen bestimmt. Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen entnommen. Für die Bestimmung des Homozystins im Plasma mußten die Proben innerhalb einer Stunde verarbeitet werden. War dies nicht möglich, wurden die Blutproben im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4°C gelagert oder zu Transportzwecken in einer Frischhaltebox aufbewahrt. Um das Plasma abzutrennen, wurden die Blutröhrchen zentrifugiert (12 Minuten bei 2500 rpm). Das Plasma wurde vorsichtig von den zellulären Bestandteilen abpipettiert und in Eppendorf-Cups in 300 µl aliquotiert. Die Folsäure-Analyse wurde mit mikrobiologischen Assay auf der Grundlage eines resistenten Stammes von *Lactobacillus Casei* durchgeführt, das Plasma-Homocystein in Dublin von Anne Malloy mit Hilfe eines IMX-Assays bestimmt.

Die einzelnen Proben wurden in verschraubbaren Sarstedt-Röhrchen aufbewahrt und in Sarstedt Cardboard Storage Boxen gelagert. Dabei wurde ein Satz der Proben in unserem Labor zurückbehalten, der andere Satz an das weiterverarbeitende Labor geschickt.

Zu beachten war, daß die Beschriftung der Probenröhrchen nicht unter der Kühlung von -20° C in Mitleidenschaft gezogen wurde. Die elektronischen Datensätze wurden auf Festplatte und einem externen Speichermedium gesichert. Eine Kopie wurde an das verarbeitende Labor gesendet.

Bei jedem Neugeborenen wurden 4 ml Vollblut mit Hilfe eines Heparinröhrchens gewonnen. Die Entnahme erfolgte aus dem plazentaseitig gelegenen Ende der Nabelvene. Anschließend wurde im Krankenhauslabor eine Zählung der Leukozyten und speziell der Lymphozyten durchgeführt.

2.6 Datenerhebung

2.6.1 Mutter

Die Studienteilnehmerinnen wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht, nämlich vor Beginn der Supplementierung, nach Abschluß der 30. Schwangerschaftswoche und bei Geburt des Kindes (s. Abb. 6).

In persönlichen Interviews durch geschultes Personal wurden mit Hilfe standardisierter Fragebögen in der 20. Schwangerschaftswoche erfaßt:

- die Anamnese
- Auskünfte bezüglich des sozioökonomischen Status.

Ferner wurden folgende klinische Parameter bestimmt:

- Körpergewicht und -größe
- Blutdruck.

Die Anamnese fokussierte dabei besonders Fragen zu bisherigen Schwangerschaften und damit verbundenen Komplikationen (Proteinurie, Hypertonie, Eklampsie etc.), zum mütterlichen Tabakkonsum und zu Allergien vom Typ I.

Nach der 30 Schwangerschaftswoche wurden dokumentiert:

- Anamnese, insbesondere in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf, evtl. aufgetretene Komplikationen, wie Eklampsie und Hypertonie, und neu entstandene Erkrankungen
- Verträglichkeit des NUHEAL-Produktes.

Nach der Entbindung wurden die folgenden Befunde erhoben bzw. Untersuchungen durchgeführt:

- Anamnese mit der Frage nach evtl. Schwangerschaftskomplikationen und -dauer, Art der Entbindung und evtl. Komplikationen bei der Entbindung
- Verträglichkeit des NUHEAL-Produktes
- Körpergewicht und -größe
- Blutdruck
- Gewicht der Plazenta
- Quantifizierung einer evtl. aufgetretenen postnatalen Depression mit Hilfe der Edinburgh-Skala.

2.6.2 Kind

Bei den Neugeborenen wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten Untersuchungen durchgeführt: am Tag der Geburt, im Alter von zwei und im Alter von sechs Monaten.

Zum Geburtszeitpunkt wurden bestimmt:

- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang
- der Reifegrad des Neugeborenen mit Hilfe des APGAR-Scores und der klinischen Untersuchung

Im Alter von zwei Monaten wurden untersucht bzw. ausgewertet:

- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang
- Ernährungstagebuch durch die Mutter über zwei Tage
- ein standardisiertes Interview zum Gesundheitszustand, was insbesondere Fragen nach dem Auftreten von Infektionen und Allergien beinhaltete.

An den Studienzentren Granada und München wurden außerdem bei den Neugeborenen in der achten Lebenswoche visuell-evozierte Potentiale (VEPs) abgeleitet.

Im Alter von sechs Monaten wurden folgende Daten erhoben:

- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang
- Ernährungstagebuch durch die Mutter über zwei Tage
- ein standardisiertes Interview zu Gesundheitszustand und Wohlbefinden, was insbesondere die Fragen nach dem Auftreten von Infektionen und Allergien beinhaltete
- Befunde der klinischen Untersuchung
- nur in Spanien: Skin-Prick-Test und die Erhebung des Bayley Mental Development Index zur Bestimmung des kindlichen Entwicklungsstandes.

2.7 Plasma-Fettsäurebestimmung bei Neugeborenen und Müttern

Dem Lipidanteil aus 0,5 ml Blutplasma wurden zunächst 100 µl eines Standardgemisches zupipettiert. Dieses Gemisch enthielt gelöst in 20 ml Chloroform 10 mg Pentadecanoat, 10,52 mg Tripentadecanoin, 25,214 mg Cholesteryl-Pentadecanoat, 14,562 mg Dipentadecanoylphosphatidylcholin.

Anschließend wurden die Lipide mit 0,5 ml Chloroform und 2,5 ml eines Chloroform-Methanol-Gemisches (Verhältnis 1:1) extrahiert und die Extrakte vereinigt.

Von dem Extrakt wurde die tiefer liegende Chloroformphase in ein neues Gefäß überführt, unter Stickstoff getrocknet und anschließend in 200 µl Hexan:Methyl-tertbutylether:Essigsäure (100:3:0.3) aufgenommen. Diese Lösung wurde zur Lipidklassentrennung auf eine Aminopropyl-Säule (WaterS-NH₂; Ref WAT054560) aufgegeben, die mit 0,6 ml eines Aceton-Wasser-Gemisches (Verhältnis 7:1) und mit 2 ml Hexan vorbehandelt war.

Mit dem Gemisch aus Hexan, Terbutylether und Essigsäure wurde die Säule anschließend

gewaschen. Zur Elution der Cholesterylester wurden 5 ml Hexan zugegeben. Die Abtrennung der Triglyceride erfolgte mit Hilfe von 6 ml eines Gemisches aus Hexan, Chloroform und Ethylacetat (Verhältnis 100:5:5). Die Mono- und Diglyceride und die freien Fettsäuren wurden isoliert durch das schrittweise Waschen mit 5 ml eines Gemisches aus Chloroform und Isopropanol (Verhältnis 2:1) und mit 6 ml einer Chloroform-Methanol-Essigsäure-Lösung (Verhältnis 100:2:2). Die Phospholipide wurden mit einer Lösung aus Methanol, Chloroform und Wasser (Verhältnis 100:5:4) ausgewaschen, die Chloroform-Phase anschließend mit 2 ml Chloroform und einem Milliliter Wasser behandelt. Die neue Chloroform-Phase wurde unter Nitrofluß getrocknet, die Umesterung der Phospholipide zu Methylestern wurde im Anschluß daran mit der Methode nach Lepage und Roy durchgeführt. Die Fettsäuremethylester wurden aufgetrennt und ihre Mengenbestimmung mit Hilfe der hochauflösenden Kapillar-Gas-Flüssigkeits-Chromatographie durchgeführt. Dabei wurden Kapillar-Säulen des Typs SP-2330 mit einer Länge von 100 m verwendet. Standardlösungen methylierter Fettsäuren wurden zur Bestimmung und Berechnung der Fettsäurekonzentrationen benutzt. Wo nötig kam die massenspektroskopische Gas-Flüssigkeits-Chromatographie zur Überprüfung der Ergebnisse zum Einsatz.

2.8 Statistische Auswertung der Messungen

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Zunächst wurden die Unterschiede der DHA- und EPA-Spiegel in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung im Vergleich zu den Werten der 20. Schwangerschaftswoche mit Hilfe der multiplen linearen Regression bestimmt. Dabei wurden die beiden wichtigsten Parameter, die DHA- und die MTHF-Einnahme, untersucht.

Die Interaktion zwischen DHA und MTHF wurde abgeschätzt und – sofern sie signifikant war – in

das Modell miteinbezogen.

In einer zweiten Analyse wurde das jeweilige Studienzentrum (Deutschland, Ungarn, Spanien) als Confounder berücksichtigt. Das Signifikanz-Niveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt.

Die grundlegenden Charakteristika wurden zwischen den vier Interventionsgruppen durch Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests beziehungsweise des χ^2 -Tests verglichen.

Auf dieselbe Weise wurden die Grundcharakteristika zwischen den drei Ländern verglichen.

Die DHA- und EPA-Werte und ihre Standardabweichungen wurden für jede der vier Interventionsgruppen berechnet. In jeder Gruppe wurden zusätzlich die DHA- und EPA-Werte mit den Ausgangswerten der 22. Schwangerschaftswoche mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.

Um der Mehrfachtestung Rechnung zu tragen, wurden p-Werte von weniger als 0,001 hier als signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Probandencharakteristik

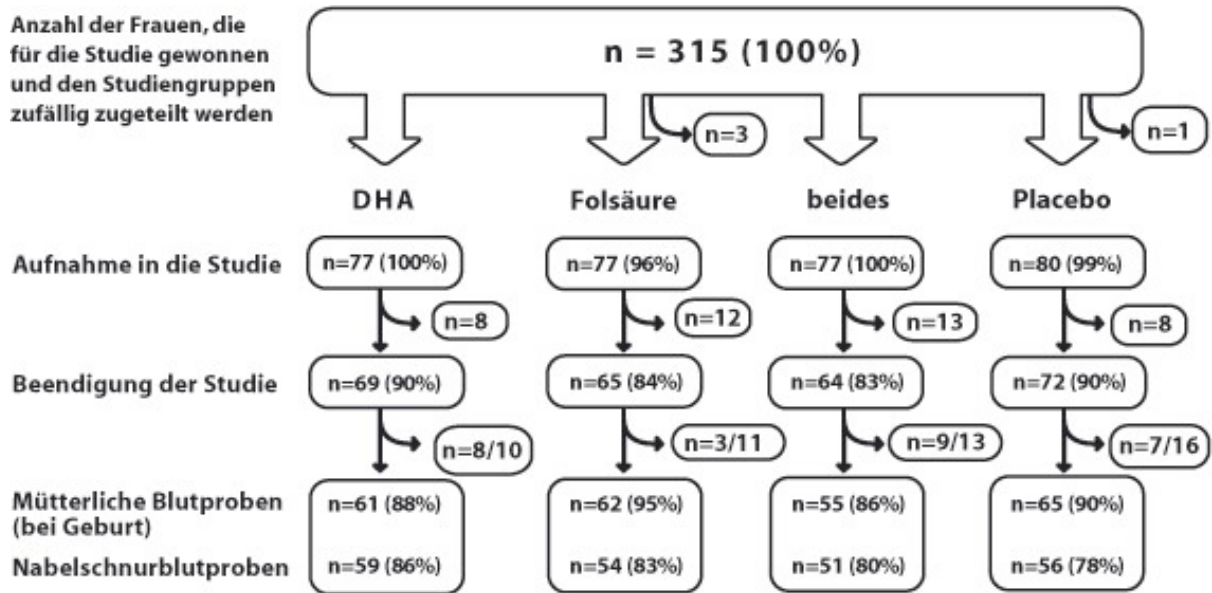


Abb. 7: Fallzahlen der NUHEAL-Studie

315 Studienteilnehmerinnen füllten den Fragebogen komplett aus und willigten in eine Teilnahme an der Studie ein. Von diesen 315 Frauen erfüllten vier nicht die Einschlusskriterien. Zwei von ihnen hatten ein Körpergewicht von über 92 kg, eine nahm zusätzlich Fischölpräparate ein. Zwei weitere Schwangere nahmen regelmäßig Fischölpräparate ein. Von den verbliebenen 311 Teilnehmerinnen führten 270 die Studie zu Ende, jedoch konnten nur in 243 Fällen bei der Entbindung Blutproben gewonnen werden, Proben von Nabelschnurblut in 220 Fällen. Nach der Zuteilung zu den vier Versuchsgruppen unterschied sich der proportionale Anteil der Frauen jeder Gruppe in allen drei Ländern nicht signifikant. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den wichtigsten Grundcharakteristika (Alter der Mütter, Body-Mass-Index, Schwangerschaftsrisiken etc.) zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt. Eine Teilnehmerin war asiatischen Ursprungs, eine nicht

zuzuordnen. Alle übrigen Teilnehmerinnen waren kaukasischen Ursprungs. Die beiden erstgenannten gehörten der Placebo-Gruppe an.

Die folgenden Tabellen geben die Verteilung der Probandinnen auf Studiengruppen und Länder wieder.

Studienzentrum	Fischöl (n=69)	5-MTHF (n=65)	Fischöl + 5-MTHF (n=64)	Placebo (n=72)
Spanien	38 (55)	35 (54)	36 (56)	38 (53)
Deutschland	18 (26)	14 (22)	16 (25)	20 (28)
Ungarn	13 (19)	16 (25)	12 (19)	14 (19)

p-Wert=0,965

Tab. 3: Gruppenzusammensetzung

(Der in Klammern gesetzte Wert gibt den prozentualen Anteil bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der Teilnehmerinnen je Interventionsgruppe an. Unterschiede innerhalb der Interventionsgruppen wurden statistisch mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des χ^2 -Tests ermittelt.)

3.2 Klinische Daten

Zu Studienbeginn hatten die deutschen Teilnehmerinnen im Vergleich zu den Teilnehmerinnen der beiden anderen Länder einen niedrigeren Body-Mass-Index. In diesem Merkmal unterschieden sie sich jedoch nicht signifikant von den Probandinnen der anderen Studienzentren.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern fanden sich bei Geburtsrisiken und elterlichen Allergien.

Was die Geburtskomplikationen von Mutter und Kind und die Geburtsergebnisse anbetraf, wurden bei der Entbindung keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 4 auf der folgenden Seite faßt die Ergebnisse zusammen.

Studienzentrum	Fischöl (n=69)	5-MTHF (n=65)	FÖ+5-MTHF (n=64)	Placebo (n=72)
Body-Mass-Index				
(p = 0,403)				
Median	25,2	24,6	24,86	24,1
Schwankungs- breite	18,5-35,2	18,9-39,1	19,5-32,4	18,5-35,5
Schwangerschaften				
(p = 0,621)				
< 2	34 (50)	23 (35)	26 (41)	32 (45)
= 2	19 (28)	25 (39)	26 (41)	25 (35)
> 2	16 (23)	17 (26)	12 (19)	15 (21)
Geburten				
(p = 0,855)				
< 2	61 (88)	56 (86)	56 (88)	65 (90)
= 2	7 (10)	7 (11)	6 (9)	7 (10)
> 2	1 (1)	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Anzahl der Geburtsrisiken				
(p = 0,447)				
keine	19 (27)	18 (28)	20 (31)	28 (39)
1	29 (42)	26 (40)	27 (38)	30 (42)
2	15 (22)	16 (25)	11 (17)	12 (17)
3	6 (9)	5 (8)	9 (14)	2 (3)
Allergien Mütter				
(p = 0,709)				
keine	46 (67)	48 (74)	46 (72)	51 (71)
1	21 (30)	16 (25)	15 (23)	17 (24)
2	2 (3)	0 (0)	3 (6)	4 (6)
3	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Allergien Väter				
(p = 0,542)				
keine	50 (75)	49 (77)	52 (85)	55 (76)
1	15 (22)	11 (17)	8 (13)	14 (19)
2	2 (3)	3 (5)	1 (2)	3 (4)
3	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)

Tab. 4: klinische Daten

3.3 Sozioökonomische Daten

Im Vergleich zwischen den einzelnen Ländergruppen fiel auf, daß die spanischen Studienteilnehmerinnen häufiger rauchten. Zu Studienbeginn waren die deutschen Teilnehmerinnen außerdem älter im Vergleich zu den Teilnehmerinnen der beiden anderen Länder. In diesem Merkmal unterschieden sie sich jedoch nicht signifikant von den Probandinnen der anderen Studienzentren.

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern fanden sich in Bezug auf Wohngebiete, Art des Wohnens, Haustierhaltung und elterliche Berufsausbildung.

Tabelle 5 auf der folgenden Seite faßt die Ergebnisse zusammen.

	Fischöl (n = 69)	5-MTHF (n = 65)	FÖ + MTHF (n = 64)	Placebo (n = 72)
Nikotinkonsum (p = 0,555)				
ja	9 (13)	8 (12)	9 (14)	5 (7)
nein	60 (87)	57 (88)	55 (86)	67 (93)
Partnerstatus (p = 0,778)				
alleinstehend	3 (4)	3 (5)	1 (7)	3 (4)
Partnerschaft	66 (96)	62 (95)	63 (98)	69 (96)
Lebensumfeld (p = 0,890)				
städtisch	32 (46)	32 (49)	29 (45)	37 (51)
ländlich	37 (54)	33 (51)	35 (55)	35 (49)
Personenanzahl pro Haushalt (p = 0,659)				
< 2	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
= 2	36 (52)	30 (46)	28 (44)	34 (47)
> 2	32 (46)	35 (54)	36 (56)	38 (53)
Wohnung (p = 0,273)				
Eigentum	51 (74)	51 (79)	47 (73)	46 (64)
Miete	18 (26)	14 (22)	17 (27)	26 (36)
Haustiere (p = 0,426)				
ja	23 (33)	21 (32)	23 (36)	17 (24)
nein	46 (67)	44 (67)	41 (64)	55 (76)
Ausbildung (p = 0,310)				
keine	27 (40)	29 (45)	17 (27)	33 (47)
Lehre	14 (21)	14 (22)	19 (31)	10 (14)
Master	6 (9)	6 (9)	5 (8)	3 (4)
Univ.-Abschluß	20 (29)	15 (23)	21 (34)	24 (34)
sonstiges	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 5: sozioökonomische Daten

3.4 Auswirkungen der DHA- und MTHF-Supplementierung auf die DHA-Werte in mütterlichem und fetalem Plasma

Bei Studieneintritt bestanden keine signifikanten Unterschiede der mütterlichen oder fetalen Plasmakonzentrationen von DHA oder EPA zwischen den Interventionsgruppen (s. Tab. 6-8). Die nichtadjustierten Mittelwerte der DHA- und EPA-Konzentrationen zu den drei Untersuchungszeitpunkten sind in Tab. 6-8 dargestellt. Die Supplementierung mit Fischöl erhöhte die mütterlichen DHA-Plasmakonzentrationen signifikant über den Supplementierungszeitraum. Das gleiche traf für MTHF-Supplementierung zu, allerdings war der Effekt deutlich geringer. So erhöhte Fischöl die DHA-Konzentration in der 30. Schwangerschaftswoche. In gleicher Weise erhöhte Fischöl die mütterliche EPA-Plasmakonzentration über die Zeit. MTHF beeinflusste die mütterliche EPA-Konzentration nicht.

Die Konzentration in der 30. Schwangerschaftswoche war um 2,32% erhöht, zur Entbindung um 2,05% und die Plasmaspiegel im Nabelschnurblut um 1,16%.

Allerdings gingen mit der MTHF-Supplementierung höhere DHA-Spiegel in der 30. Schwangerschaftswoche einher.

Es konnte keine signifikante Interaktion von DHA und MTHF bezüglich der Auswirkungen auf DHA- und EPA-Spiegel nachgewiesen werden. Allerdings war die Zahl der Studienteilnehmerinnen möglicherweise zu niedrig um eine signifikante Interaktion zu entdecken.

Nach Adjustierung der Daten für die Nationalität war bei den ungarischen Studienteilnehmerinnen der DHA-Spiegel zur Entbindung signifikant erhöht, wohingegen dies bei den spanischen Teilnehmerinnen in Bezug auf die Spiegel im Nabelschnurblut der Fall war.

Paßte man die Ergebnisse an die Nationalität an, zeigte sich eine signifikante Assoziation der MTHF-Substitution mit einem geringeren DHA-Anteil im Plasma des Nabelschnurblutes. Die Plasmaspiegel von DHA in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung waren in beiden Interventionsgruppen mit Fischöl-Supplementierung signifikant erhöht. MTHF-Gabe war mit einem

geringeren, aber signifikanten Anstieg des EPA-Plasmaspiegels zur Entbindung vergesellschaftet. Nach Anpassung waren die EPA-Werte in der 30. Schwangerschaftswoche und zum Zeitpunkt der Entbindung stark durch die Probandinnen spanischer Nationalität beeinflusst.

In den folgenden Tabellen sind die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichungen dargestellt.

Zeitpunkt	Fischöl (n=69)	5-MTHF (n=65)	beides (n=64)	Placebo (n=72)
20. SSW	66 (5,75 ± 1,35)	63 (5,68 ± 1,14)	60 (5,89 ± 1,38)	66 (5,95 ± 1,60)
30. SSW	66 (7,49 ± 2,01)	59 (5,65 ± 1,01)	61 (8,00 ± 1,52)	65 (5,46 ± 1,21)
Entbindung	61 (7,26 ± 1,72)	62 (5,46 ± 1,46)	55 (7,57 ± 1,64)	65 (5,44 ± 1,50)

p-Wert = 0,881

Tab. 6: DHA-Spiegel im mütterlichen Plasma¹

1 Die Basal-Konzentrationen von DHA und von EPA unterschieden sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Interventionsgruppen. Alle weiteren signifikanten Unterschiede wurden mit der 3-Faktoren-Varianzanalyse mit den Faktoren Fischöl, MTHF und Zeit ermittelt. Zur Adjustierung wurden die Plasmakonzentrationen von mütterlichem DHA und EPA in der 20. Schwangerschaftswoche als Co-Faktoren miteinbezogen. Das Signifikanzniveau der wichtigsten Effekte ohne Berücksichtigung des Zeitfaktors betrug $p < 0,001$ für den Einfluß von Fischöl-Supplementation und $p = 0,041$ für den Einfluß der MTHF-Supplementation auf die DHA-Plasmakonzentration, $p < 0,001$ für den Einfluß der Fischöl-Supplementation und $p = 0,077$ für den Einfluß der MTHF-Supplementation auf die EPA-Konzentration. Der p-Wert für den Einfluß von Fischöl und MTHF auf die DHA-Plasmakonzentration betrug 0,934, der p-Wert für den Einfluß beider Nahrungsergänzungsmittel auf die EPA-Konzentration 0,800. Fischöl, MTHF und Zeit hatte keinen signifikanten Einfluß auf die DHA- oder EPA-Plasmakonzentration. Die Nationalität änderte als möglicher Confounder die Ergebnisse nicht signifikant. Im folgenden die Signifikanzniveaus zwischen den unterschiedlichen Faktoren:

DHA-Plasmakonzentration: Fischöl-Supplementation x Zeit: $p < 0,001$; MTHF-Supplementation x Zeit: $p = 0,047$;
Fischöl-Supplementation x MTHF-Supplementation x Zeit: $p = 0,927$;

EPA-Plasmakonzentration: Fischöl-Supplementation x Zeit: $p < 0,001$; MTHF-Supplementation x Zeit: $p = 0,081$;
Fischöl-Supplementation x MTHF-Supplementation x Zeit: $p = 0,893$;

Zeitpunkt	Fischöl (n=69)	5-MTHF (n=65)	beides (n=64)	Placebo (n=72)
20. SSW	66 (0,18 ± 0,21)	63 (0,17 ± 0,20)	60 (0,22 ± 0,31)	66 (0,28 ± 0,38)
30. SSW	66 (0,53 ± 0,25)	59 (0,22 ± 0,19)	61 (0,53 ± 0,25)	65 (0,24 ± 0,18)
Entbindung	61 (0,37 ± 0,20)	62 (0,25 ± 0,19)	55 (0,43 ± 0,25)	65 (0,22 ± 0,17)

p-Wert = 0,619

Tab. 7: EPA-Spiegel im mütterlichen Plasma¹

Zeitpunkt	Fischöl (n=69)	5-MTHF (n=65)	beides (n=64)	Placebo (n=72)
Entbindung	59 (9,90 ± 2,13)	54 (8,11 ± 2,06)	51 (9,35 ± 2,30)	56 (8,74 ± 2,02)

p-Wert < 0,001 bei Fischöl-Supplementierung; p-Wert = 0,095 bei MTHF-Supplementierung; p-Wert = 0,689 bei Berücksichtigung der Interaktion zwischen Fischöl und MTHF im Nabelschnurblut

Tab. 8: DHA-Spiegel im Nabelschnurblut²

² Die DHA-Konzentrationen im Nabelschnurblut wurden mit Hilfe der 2-Faktoren-Varianzanalyse für die Faktoren Fischöl und MTHF ausgewertet. Die mütterliche Plasma-Basalkonzentration von DHA in der 20. Schwangerschaftswoche wurde als Co-Faktor miteinbezogen. Die Nationalität änderte als möglicher Confounder die Ergebnisse nicht signifikant. Im folgenden die Signifikanzniveaus zwischen den unterschiedlichen Faktoren:

Fischöl-Supplementierung: p<0,001; MTHF-Supplementierung: p=0,095; Fischöl-Supplementierung x MTHF-Supplementierung: p=0,689;

3.5 Vergleich von Basis-DHA- und -EPA-Spiegeln mit Folgewerten innerhalb der Interventionsgruppen

Die mütterlichen Basis-DHA-Werte unterschieden sich nicht signifikant innerhalb der Interventionsgruppen. Die Fischöl-Supplementierung ging mit einem signifikant erhöhten prozentualen Anteil der Plasma-DHA-Spiegel in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung einher – verglichen mit den Basis-DHA-Spiegeln.

Des Weiteren waren die DHA-Spiegel in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung signifikant höher in den Studiengruppen mit Fischöl-Supplementierung – im Vergleich zur MTHF- und der Placebo-Gruppe.

In der Placebo-, nicht jedoch in der MTHF-Gruppe fiel der mütterliche DHA-Spiegel nach der 20. Schwangerschaftswoche ab.

In allen Interventionsgruppen war der DHA-Anteil im Nabelschnurblut verglichen zu den mütterlichen Plasma-Basiswerten und denen zur Entbindung signifikant höher.

Die Supplementierung mit Fischöl, ob mit oder ohne MTHF, war assoziiert mit einer weiteren Erhöhung der Nabelschnurblut-DHA-Konzentrationen im Vergleich zu den beiden übrigen Interventionsgruppen ohne Fischöl-Supplementierung.

Zur Ermittlung der Beziehung zwischen mütterlichem Basis-DHA-Spiegel und DHA-Anteil im Nabelschnurblut wurde ausschließlich die Placebogruppe betrachtet. Dabei fand man heraus, daß die DHA im mütterlichen Blut in der 20. Schwangerschaftswoche hochsignifikant mit dem DHA-Spiegel im Nabelschnurblut korrelierte.

Die mütterlichen EPA-Basis-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den vier Studiengruppen.

Während reine DHA an allen vier Meßzeitpunkten normal verteilt war, zeigte EPA eine unterschiedliche Verteilung, was mit der Tatsache erklärbar ist, daß eine große Zahl an EPA-Proberöhrchen eine EPA-Konzentration unterhalb der Erkennungsgrenze aufwies.

Die Fischöl-Supplementierung korrelierte mit einem signifikant erhöhten mütterlichen EPA-Spiegel in der 30. Schwangerschaftswoche im Vergleich zum Basis-EPA-Spiegel in der 20. Schwangerschaftswoche.

Des Weiteren waren die mittleren EPA-Werte in der 30. Schwangerschaftswoche signifikant höher in den Gruppen mit Fischöl-Gabe als in den beiden übrigen Gruppen.

Zur Entbindung war der mütterliche EPA-Spiegel deutlich erhöht in der Fischöl-Interventionsgruppe in Bezug auf die Ausgangskonzentrationen und die mütterlichen EPA-Werte zur Entbindung und in den beiden Gruppen ohne Fischöl-Supplementierung.

MTHF-Gabe alleine führte zu einem signifikanten Anstieg der EPA-Konzentrationen in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen.

Diese aktuelle europäische Studie konnte belegen, daß die Supplementation mit Fischöl-Präparaten, die 0,5 g DHA und 0,15 g EPA pro Kapsel enthalten, bei Schwangeren ab der 22. Schwangerschaftswoche zu signifikant erhöhten Plasmaspiegeln von DHA in der 30. Schwangerschaftswoche, zum Zeitpunkt der Entbindung und im Nabelschnurblut führt im Vergleich zur Placebogruppe und der Gruppe, die MTHF erhielt.

Des weiteren zeigten Analysen einen abhängigen zusätzlichen Effekt von MTHF auf den Anstieg der Plasmakonzentrationen von DHA in der 30. Schwangerschaftswoche und zum Zeitpunkt der Entbindung, sowie – nachdem man Anpassungen für die jeweilige Nationalität vorgenommen hatte – auf die DHA-Konzentration im Nabelschnurblut. MTHF verhinderte – wie im Ergebnisteil beschrieben – einen Abfall der mütterlichen DHA-Konzentrationen zum Ende der Schwangerschaft. Diese Tatsachen lassen sich als Ausdruck einer Beziehung zwischen Fischöl- und MTHF-Substitution werten, wie sie ja auch schon in der Einleitung erörtert wurde.

Ungeachtet dessen wurde bei einer statistischen Testung bezüglich der Interaktion von Fischöl- und MTHF-Gabe jedoch keine signifikante gegenseitige Beeinflussung festgestellt. Es ist nicht auszuschließen, daß höhere Fallzahlen eine signifikante Interaktion zwischen beiden Parametern gezeigt hätten.

Vorausgegangene randomisierte klinische Studien, die die Effekte von ergänzend zugeführten n-3-ungesättigten Fettsäuren auf den Organismus gesunder schwangerer Frauen untersucht haben, förderten widersprüchliche Ergebnisse zutage. Dies mag mit grundlegenden Unterschieden zusammenhängen bezüglich der Studienpopulationen, des Studienbeginns, der Dauer und der Dosis der eingenommenen Präparate (17; 18; 30-33).

Dunstan et al. verabreichten 40 schwangeren Frauen mit allergischen Erkrankungen Fischöl-Präparate mit einem Anteil von 2 g DHA von der 20. Schwangerschaftswoche an und beobachteten signifikant höhere DHA-Anteile innerhalb der Phospholipide von Erythrozytenmembranen sowie

signifikant erhöhte DHA-Spiegel im mütterlichen Blutplasma in der 30. und 37. Schwangerschaftswoche und im Nabelschnurblut (30).

Ähnliche Untersuchungen wurden an 175 gesunden schwangeren Frauen in Norwegen von einer Studiengruppe um Helland durchgeführt, bei denen die Gabe hoher Mengen n-3-ungesättigter Fettsäuren (1,2 g DHA und 0,8 g EPA pro Tag) zwischen 18. Schwangerschaftswoche und Entbindung zu höheren DHA-Spiegeln im Nabelschnurblut führte als in der Kontrollgruppe (n=166), in der Weizenöl verabreicht wurde. Auch wenn mütterliche DHA-Plasmaspiegel in dieser Studie nicht untersucht wurden, so bot der erhöhte DHA-Anteil in der Muttermilch doch einen Hinweis darauf, daß mütterliche DHA-Speicher aufgefüllt werden könnten (17).

Niedrigere Mengen an DHA (0,2 g), die 50 gesunden Frauen in Großbritannien von der 15. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung gegeben wurden, erhöhten die mütterlichen DHA-Spiegel im Plasma und in den Erythrozyten-Membranen, blieben aber ohne Effekt auf das Nabelschnurblut.

Als dieselbe Dosis DHA zusammen mit 40 mg EPA in einer spanischen Studie von Sanjurjo et al. acht Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung verabreicht wurde, d.h. im letzten Schwangerschaftstrimenon, war der mütterliche Plasma-DHA-Spiegel ebenfalls signifikant erhöht. Trotzdem blieb dies in dieser kleinen Versuchsanordnung mit insgesamt 16 Frauen auch ohne Effekt auf die DHA-Spiegel des Nabelschnurblutes (33). Allerdings muß man in diesem Zusammenhang die sehr geringe Anzahl an Probandinnen beachten, die u.U. dazu führt, daß das Ergebnis statistisch nicht aussagekräftig genug ist.

Man muß vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse in Betracht ziehen, daß u.U. zur Erhöhung des DHA-Anteils im fetalen Blut eine gewisse Schwellenkonzentration im mütterlichen Blutplasma nötig ist.

In einer Studie an 142 schwangeren afro-amerikanischen Frauen im Zeitraum zwischen 24. und 28. Schwangerschaftswoche und der Entbindung wurde ungefähr 0,133 g DHA aus Eiern pro Tag verabreicht. Die 149 Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe erhielten 0,033 g DHA pro Tag. Die

Frauen hatten einen niedrigen Grundverbrauch an n-3-ungesättigten langkettigen Fettsäuren. Erstaunlicherweise stiegen nur die DHA-Spiegel im Nabelschnurblutplasma und in den Erythrozytenmembranen an, wohingegen die mütterlichen DHA-Spiegel bei der Geburt nur zu einem geringen Anteil erhöht waren (18). Eine mögliche Erklärung für diese offensichtlich widersprüchlichen Ergebnisse liegt in dem unterschiedlichen sozioökonomischen Hintergrund, der möglicherweise zu der basalen mütterlichen Speicherung der n-3-ungesättigten langkettigen Fettsäuren beiträgt.

Wenn die DHA-Speicher von Frauen mit ungünstigerem Ernährungsstatus sehr niedrig sind, beeinflusst die Gabe niedriger Dosen DHA vermutlich primär den DHA-Status des Fötus, da DHA vorwiegend zum Fötus transportiert wird (19;13). Eine Studie am Dr.-von-Haunerschen Kinderspital konnte bei vier schwangeren Frauen, die sich einer Kaiserschnittentbindung unterzogen, diesen Zusammenhang nachweisen. Sie erhielten vier Stunden vor der Geburt Zuführen C-13-markierter ungesättigter Fettsäuren, darunter DHA. Mehrere Blutproben vor, sowie zur und nach der Entbindung und die Untersuchung von Plazentagewebe und Nabelschnurblut auf die markierten Fettsäuren ergaben, daß die Konzentrationen nicht-veresterter Fettsäuren im Nabelschnurblut signifikant höher als im placentaren Gewebe waren – mit Bevorzugung der DHA und der Ölsäure. Der Quotient aus Fettsäurekonzentrationen zwischen mütterlichem Plasma und Plazentagewebe war hierbei für DHA am höchsten. Dies zeigt den bevorzugten Transport der DHA zum Fötus (13).

Trotzdem ist davon auszugehen, daß die DHA-Supplementierung nicht ausreicht, um die mütterliche DHA-Speicherung zu verbessern. Wenn die mütterlichen Grundspeicher hoch sind, d.h. in Bevölkerungen mit hohem Fischkonsum, besteht kein Bedarf an einer weiteren Vergrößerung der fetalen Speicher. Nichtsdestoweniger kann durch eine Supplementierung mit niedrigeren Dosen DHA eine Entleerung der mütterlichen Speicher zur Entbindung verhindert werden.

Im Vergleich zu diesen Studien verwendete unsere eigene Versuchsanordnung mittlere Mengen von

0,5 g DHA, welche sowohl mütterliche als auch fetale DHA-, sowie mütterliche EPA-Spiegel erhöhten. Das war der Fall trotz der Tatsache, daß die Studienpopulation Unterschiede zwischen den Probandinnen der drei Länder zeigte, was den Fischkonsum und eine Reihe sozioökonomischer und schwangerschaftsbedingter Faktoren anbetraf.

Die Einnahme von bis zu 2,7 g n-3-ungesättigter Fettsäuren pro Tag wurde in kontrollierten klinischen Studien praktiziert, ohne daß ein nachteiliger Effekt zu beobachten war (34; 35). Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen, daß die Parameter, die die Sicherheit beschreiben, sich nicht innerhalb der Studiengruppen unterschieden. Außerdem zeigte unsere Studie keine offensichtlichen Differenzen, was Geburtsgewicht, -länge oder Kopfumfang des Kindes anging, was in Einklang steht mit einigen (17; 33; 15), jedoch nicht allen klinischen Studien (18; 34; 36). In einer Meta-Analyse von Szajewska et al. wurden die Studien, in denen eine Vergrößerung des kindlichen Kopfumfanges festgestellt wurde, einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Statistisch konnte hier keine Korrelation zwischen Kopfumfang und Fischöl-Supplementierung bestätigt werden.

In einer Studie von Helland et al. zeigte sich, daß bei 4-jährigen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit DHA substituiert wurden, die verbesserten Ergebnisse bezüglich des Intelligenzquotienten mit dem Kopfumfang korreliert waren (17). Daher müssen die Langzeitauswirkungen erhöhter Plasma-DHA-Spiegel auf diese Parameter und die weitere kindliche Entwicklung beobachtet werden (36).

MTHF ist signifikant verbunden mit erhöhten DHA-Spiegeln in der 30. Schwangerschaftswoche und mit erhöhten EPA-Spiegeln bei der Entbindung. Diese Beobachtung deckt sich mit Tierversuchen, in denen ein Mangel an Folsäure mit verminderten n-3-Fettsäuren einhergeht (28; 37), was durch Folsäure-Gabe reversibel war (27).

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie zeigte, daß Plasma-DHA-Konzentrationen und der Folsäure-Gehalt in roten Blutkörperchen bei Erwachsenen in enger Beziehung zueinander stehen (23).

Eine Interventionsstudie an Menschen konnte zudem belegen, daß eine Zufuhr hoher Dosen von Folsäure (5000 µg/d) die Spiegel an Di-Homo-γ-Linolensäure und Arachidonsäure bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) und Hyperhomozystinämie erhöhten im Vergleich zu Peritoneal-Dialyse-Patienten ohne Hyperhomozystinämie (38). Führt man sich den Regelkreis (s. Abb.5) zwischen Folsäure, Homozystin und DHA vor Augen, läßt sich dieses Phänomen gut erklären: Homozystin fungiert hier indirekt als Substrat der DHA-Synthese.

Eine Beobachtungsstudie konnte nachweisen, daß das mütterliche Plasmahomozystin nicht nur negativ mit dem Plazentagewicht und positiv mit der Plazenta-Kalzifikation korrelierte, sondern auch negativ mit den DHA-Plasmakonzentrationen der roten Blutkörperchen des Neugeborenen (25).

Nachdem in-vitro-Studien gezeigt haben, daß die durch Homozystin induzierte Trophoblasten-Apoptose durch Folsäure reversibel ist (26), könnte vermutet werden, daß Folsäure den Aufbau der Plazenta verbessert und dadurch den diaplazentaren DHA-Transport.

Trotzdem erklärt dieses Konzept nicht ausreichend, warum die mütterliche DHA in unserer Studie durch MTHF erhöht wurde. Eventuell sind auch in diesem Zusammenhang weitere sozioökonomische Faktoren als Einflußgröße in Betracht zu ziehen.

Bei den spanischen Teilnehmerinnen fanden sich erhöhte fetale DHA- und mütterliche EPA-Spiegel, was durch den höheren Fischkonsum erklärt werden könnte – im Vergleich zu den Probandinnen aus Deutschland und Ungarn. Dennoch waren bei den Ungarinnen zur Entbindung die DHA-Werte höher. Entsprechend muß es außerhalb des Fischkonsums noch andere nationalitätentypische Faktoren für die Höhe des DHA-Spiegel geben.

Wir beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Basal-Status und dem DHA-Status des Neugeborenen innerhalb der Placebo-Gruppe, was mit früheren Studien übereinstimmt (18; 39; 40).

Zusammenfassend zeigt diese Studie, daß Fischöl-Supplementierung schwangerer Frauen ab der 22. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung sowohl die mütterliche und fetale DHA-Konzentration

als auch den mütterlichen EPA-Spiegel erhöht. Die kombinierte Gabe von Fischöl und MTHF erhöht des weiteren die mütterliche und fetale DHA und EPA. Dementsprechend ist die kombinierte Gabe möglicherweise vorteilhaft gegenüber der Einzelgabe von Fischöl oder MTHF.

Die Interventionsstrategie war effektiv, was die Anreicherung von mütterlichem und fetalem DHA in schwangeren Frauen aus drei europäischen Ländern mit sehr unterschiedlichem Fischkonsum und Basal-DHA-Speichern anbelangt.

Wir beobachteten keinerlei Effekte der Nahrungsergänzungsmittelgabe auf den Schwangerschaftsverlauf und die geburtsabhängigen Ergebnisse und keinerlei Anzeichen für nachteilige Effekte. Die Folgeuntersuchung von Neugeborenen, die an dieser Studie teilnahmen, wird zeigen, ob erhöhte DHA-Spiegel im Nabelschnurblut-Plasma die Entwicklungsergebnisse beeinflussen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst den Frauen, die sich als Teilnehmerinnen der Studie zur Verfügung gestellt haben.

Besonders danken möchte ich ebenfalls meiner Betreuerin PD Dr. Susanne Krauss-Etschmann, die mich während meiner gesamten Arbeit kontinuierlich und mit großer wissenschaftlicher Sachkenntnis intensiv begleitet hat.

Cristina Campoy, Tamas Decsi, Berthold Koletzko und Hans Demmelmair danke ich für die Bereitstellung des gründlich aufbereiteten Datenmaterials, Susanne Krauss-Etschmann, Rania Shadid, Hans Demmelmair, Eva Hoster und Bertold Koletzko für die statistische Auswertung des Datenmaterials, Angel Gil für die Fettsäureanalysen. Herrn Berthold Koletzko danke ich zudem für die Gestaltung der Studie und neben Cristina Campoy und Tamas Decsi für die Überwachung des Studienverlaufs.

Für die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen danke ich ebenfalls Herrn Koletzko, Frau Campoy und Herrn Demmelmair.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Vater Ferdinand Vogel für die Anfertigung der Schemazeichnungen sowie bei Andreas Bernhardt für die Schlußkorrektur meiner Arbeit bedanken.

Literaturnachweise

- 1 Calder P. C.; **n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored**; *Clin Sci (Lond)*. 2004 Jul;107(1):1-11
- 2 Burr G. O., Burr M.M.; **A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet**; *J. Biol. Chem.* 82, 345-367
- 3 Burr G. O., Burr M.M.; **On the nature of fatty acids essential in nutrition**; *J. Biol. Chem.* 86, 587-621
- 4 British Nutrition Foundation (1992); **n-3 Fatty Acids: Nutritional and Physiological Significance**; *Chapman an Hall, London*
- 5 British Nutrition Foundation (1999); **Unsaturated Fatty Acids and Health**; *British Nutrition Foundation, London*
- 6 Serhan C. N., Clish C. B., Brannon J. et al. (1992); **Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing**; *J. Exp. Med.* 2000; 192:1197-1204
- 7 British Nutrition Foundation (1999); **Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals**; *J. Exp. Med.* 2002; 196:1025-1037
- 8 Sprecher H. (2000); **Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids**; *Biochem. Biophys. Acta* 1486, 219-231
- 9 de Pablo M. A., Puertollano M. A., Álvarez de Cienfuegos G.; **Biological and Clinical Significance of Lipids as Modulators of Immune System Functions**; *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002 Sep;9(5):945-50
- 10 **Van den Brink G. R., van den Boogaardt D. E. M., van Deventer S. J. H., Peppelenbosch M. P.; Feed a cold, starve a fever?**; *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002;9:182-183
- 11 Clandinin M. T.; **Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acid**; *Lipids* 1999;34(2):131-7
- 12 Fliesler S. J., Anderson R. E.; **Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina**; *Prog. Lipid Res.* 1983;22:79-131
- 13 Larque E., Demmelmair H., Berger B., Hasbargen U., Koletzko B.; **In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans**; *J. Lipid Res.* 2003;44:49-55

- 14 Campbell F. M., Gordon M. J., Dutta-Roy A. K.; **Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids**; *Life Sci.* 1998;63:235-240
- 15 Malcolm C. A., Hamilton R., McCulloch D. L., Montgomery C., Weaver L. T.; **Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy**; *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:3685-91
- 16 Whalley L. J., Fox H. C., Wahle K. W., Starr J. M., Deary I. J.; **Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids**; *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1650-7
- 17 Helland I. B., Smith L., Saarem K., Saugstad O. D., Drevon C. A.; **Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age**; *Pediatrics* 2003;111:39-44
- 18 Smuts C. M., Huang M., Mundy D., Plasse T., Major S., Carlson S. E.; **A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy**; *Obstet. Gynecol.* 2003;101:469-79
- 19 Berghaus T. M., Demmelmair H., Koletzko B.; **Essential fatty acids and their long-chain polyunsaturated metabolites in maternal and cord plasma triglycerides during late gestation**; *Biol. Neonate* 2000;77:96-100
- 20 Otto S. J., de Groot R. H., Hornstra G.; **Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status**; *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003;69:237-43
- 21 Hibbeln J. R.; **Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis** *J. Affect. Disord.* 2002;69:15-29
- 22 van Houwelingen A. C., Sorensen J. D., Hornstra G. Et al.; **Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy**; *Br. J. Nutr.* 1995;74:723-31
- 23 Umhau J. C., Dauphinais K. M., Patel S. H. Et al.; **The relationship between folate and docosahexaenoic acid in men**; *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005
- 24 Berry R. J., Li Z., Erickson J. D. et al.; **Prevention of neural-tube defects with folic acid in China**; *N. Engl. J. Med.* 1999;341(24):1864
- 25 Böhles H., Arndt S., Ohlenschlager U., Beeg T., Gebhardt B., Sewell A. C.; **Maternal plasma homocysteine, placenta status and docosahexaenoic acid concentration in erythrocyte phospholipids of the newborn**; *Eur. J. Pediatr.* 1999;158:243-6
- 26 Di Simone N., Riccardi P., Maggiano N. Et al.; **Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis**; *Mol. Hum. Reprod.* 2004;10:665-9

- 27 Pita M. L., Delgado M. J.; **Folate administration increases n-3 polyunsaturated fatty acids in rat plasma and tissue lipids**; *Thromb. Haemost.* 2000;84:420-3
- 28 Durand P., Prost M., Blache D.; **Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids**; *Atherosclerosis* 1996;121:231-43
- 29 Welch A. A., Bingham S. A., Ive J., Friesen M. D., Wareham N. J., Riboli E., Khaw K. T.; **Dietary fish intake and plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk United Kingdom cohort**; *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(6):1330-9.
- 30 Dunstan J. A., Mori T. A., Barden A. Et al.; **Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition**; *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:429-37
- 31 de Groot R. H., Hornstra G., van Houwelingen A. C., Roumen F.; **Effect of alpha-linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome**; *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:251-60
- 32 Montgomery C., Speake B. K., Cameron A., Sattar N., Weaver L. T.; **Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion**; *Br. J. Nutr.* 2003;90:135-45
- 33 Sanjurjo P., Ruiz-Sanz J. I., Jimeno P. Et al.; **Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimester of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings**; *J. Perinat. Med.* 2004;32:132-6
- 34 Olsen S. F., Sorensen J. D., Secher N. J. Et al.; **Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration**; *Lancet* 1992; 339:1003-1007
- 35 Onwude J. L., Lilford R. J., Hjartardottir H., Staines A., Tuffnell D.; **A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy**; *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1995;102:95-100
- 36 Szajewska H., Horvath A., Koletzko B.; **Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials**; *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 1337-44
- 37 Durand P., Prost M., Blache D.; **Folic acid deficiency enhances oral contraceptive-induced platelet hyperactivity**; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1939-46
- 38 Hirose S., Kim S., Matsuda A. Et al.; **Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids**; *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40:8-16

- 39 Al M. D., Hornstra G., van der Schouw Y. T., Bulstra-Ramakers M. T., Huisjes H. J.; **Biochemical EPA status of mothers and their neonates after normal pregnancy** *Early Hum. Dev.* 1990;24:239-48
- 40 Matorras R., Pereagudo L., Sanjurjo P., Ruiz J. I.; **Intake of long chain ω -3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and the influence of levels in the mother on newborn levels;** *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999;83:179-84

Abbildungsnachweise:

- Abb. 1, 2, 4: Calder P. C.; **n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored;** *Clin Sci (Lond).* 2004 Jul;107(1):1-11
- Abb. 3: Stryer L.; **Biochemie;** *Abb. 24.24, 4. Auflage, 1995*
- Abb. 5: Umhau J. C., Dauphinais K. M., Patel S. H. et al.; **The relationship between folate and docosahexaenoic acid in men;** *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005

Curriculum vitae

- 4. August 1979:* Geburt als einziges Kind von Karin und Ferdinand Vogel in München
- September 1986 bis Juli 1990:* Besuch der Grundschule an der Tumblingerstraße in München
- September 1990 bis Juni 1999:* Besuch des Dante-Gymnasiums in München
(Sprachenfolge: Englisch, Latein (mit Latinum), Italienisch)
- Juni 1999:* Abitur; Preis der Heidi-Kleber-Stiftung für besondere Leistungen bei Theateraufführungen
- Mai 2000 bis Mai 2006:* Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- August 2000 bis Januar 2001:* Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Instruct an der Medizinischen Klinik Innenstadt (Arbeitsgruppe für med. Computerlernprogramme)
- März 2002:* Physikum
- März 2003:* Erstes Staatsexamen
- März 2005:* Zweites Staatsexamen
- April 2005 bis Mai 2006:* Stipendiat der Heinrich-Böll-Stiftung
- April 2005 bis Februar 2006:* Praktisches Jahr
- Innere Medizin:* Abteilung für Hämatologie / Onkologie der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU
- Anästhesie:* Klinik für Anästhesiologie der LMU (Innenstadt)
- Chirurgie:* Abteilung für Herzchirurgie am Groote-Schuur-Hospital in Kapstadt / Südafrika
- Mai 2006:* Drittes Staatsexamen und Approbation als Arzt
- Oktober 2006 – Februar 2007:* Assistenzarzt am Orthopädiezentrum München City
- seit März 2007: Assistenzarzt in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Th. Gerz

Famulaturen:

- Ein Monat in der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Bogenhausen (Diabetologie, Endokrinologie, Angiologie)
- Ein Monat in der I. Frauenklinik der LMU (Abteilung Neonatologie)
- Drei Monate in der internistischen Praxis Dr. L.-J. Bremer (Schwerpunkt: Diabetologie und hausärztliche Versorgung)

Zusammenfassung

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben eine Vielzahl physiologischer Funktionen im Organismus von Säugetieren. Sie dienen als Strukturelemente von Retina und Nervenzellen oder als Ausgangssubstrate für immunmodulatorisch bedeutende Zytokine wie der Leukotriene und Prostaglandine. Je nach Stellung der Doppelbindung unterscheidet man zwischen n-3- und n-6-ungesättigten Fettsäuren.

Für eine problemlose neurologische Embryonalentwicklung sind die n-3-ungesättigten Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) sowie biologisch aktive Folsäure (5-MTHF) essentiell. DHA und EPA finden sich in erhöhter Konzentration in Fischöl.

Auf Grundlage einer europaweiten doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 315 Teilnehmerinnen wird im Rahmen dieser Arbeit dargelegt, inwieweit sich eine exogene Zufuhr von DHA und EPA zwischen 22. Schwangerschaftswoche und Entbindung auf die entsprechenden Plasmakonzentrationen von Müttern und Neugeborenen auswirken. Es wird ferner beschrieben, ob die Gabe von 5-MTHF diese Konzentrationen zusätzlich erhöht und ob die Substitution mit EPA und DHA Schwangerschaftsrisiken wie Proteinurie und postpartale Depression minimiert und fetale klinische Parameter wie Geburtsgewicht, -größe und APGAR-Score günstig beeinflusst.

Durch die Fischöl-Supplementierung waren die DHA- und EPA-Plasmaspiegel in der 30. Schwangerschaftswoche und zur Entbindung signifikant erhöht. Eine signifikante gegenseitige Beeinflussung mit MTHF wurde nicht nachgewiesen. Des weiteren ließ sich eine signifikante Korrelation mütterlicher und kindlicher DHA-Plasmakonzentrationen feststellen. Die alleinige Gabe von MTHF beeinflusste signifikant eine Erhöhung mütterlicher DHA- und EPA- sowie fetale DHA-Plasmakonzentrationen und verhinderte einen Abfall mütterlicher DHA-Spiegel zum Ende der Schwangerschaft. Ein Einfluß der Supplementierung von Fettsäuren und 5-MTHF auf klinische Parameter des Neugeborenen und auf Schwangerschaftsrisiken zeigte sich nicht. Der Einfluß auf die langfristige kognitive Entwicklung der Neugeborenen wird erst ein einigen Jahren beurteilbar sein.