

## Docosahexaensäure (DHA)

### Einleitung

Bei der Docosahexaensäure (DHA) handelt es sich um eine Omega-3-Fettsäure aus der Gruppe der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA). Während mit der übermäßigen Aufnahme gesättigter Fettsäuren und trans-Fettsäuren über die Nahrung diverse chronische Krankheitsbilder wie Adipositas, Insulinresistenz, koronare Herzerkrankungen und bestimmte Krebsarten assoziiert sind, haben wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren, darunter DHA, für die Prävention und Therapie zahlreicher Krankheiten wesentlich sind. Für DHA konnte gezeigt werden, dass sie besonders für die fetale Gehirnentwicklung, die optimale Entwicklung der motorischen Fähigkeiten und die Sehschärfe bei Kleinkindern, den Fettstoffwechsel bei Kindern und Erwachsenen und die kognitiven Funktionen im Alter wichtig ist. In vitro-Studien und Tierversuche lassen darüber hinaus auf positive Effekte der DHA bei bestimmten Krebsarten schließen.

### Biochemie

DHA ist eine Carboxylsäure mit 22 Kohlenstoffatomen und sechs cis-Doppelbindungen, von denen sich die erste auf dem dritten Kohlenstoffatom vom Omega-Ende her gesehen befindet, daher wird sie in der Nomenklatur der Fettsäuren unter dem Kürzel 22:6, n-3 geführt. Andere Bezeichnungen für DHA sind Cervonsäure<sup>1</sup> und all-cis-Docosa-4,7,10,13,19-Hexaensäure. Fischöl ist zwar reich an DHA, die meisten kommerziell erhältlichen Fischöle enthalten aber neben geringeren Mengen anderer Fettsäuren deutlich mehr Eicosapentaensäure (EPA) als DHA. DHA in Fischöl-Präparaten wird zumeist aus Mikroalgen gewonnen, die auch von Fischen verzehrt werden. Reine DHA aus Fischöl ist aufgrund des schwierigen Extraktions- und Reinigungsprozesses im Handel nur schwer zu bekommen. Die derzeit beste kommerziell verfügbare reine DHA wird mithilfe eines kontrollierten Fermentierungsprozesses aus zwei Mikroalgen, *Cryptocodinium cohnii* und einer weiteren Alge der Gattung *Schizochytrium*, gewonnen. Die so erzeugte DHA ist von hoher Reinheit, vegetarisch und die einzige Variante der DHA, die gegenwärtig in den Vereinigten Staaten als Zusatz zu Babynahrung zugelassen ist.<sup>2</sup>

Beim Menschen wird DHA, die nicht über die Nahrung aufgenommen wird, durch eine Umwandlung aus EPA über Docosapentaensäure (DPA) zu DHA biosynthetisiert. Die DHA stellt 40 Prozent der im Gehirn und 60 Prozent der in der Netzhaut vorhandenen PUFAs. Die DHA, die in drei Membranphospholipiden – Phosphatidylserin (PS), Phosphatidylethanolamin und Ethanolamin-Plasmalogen – vorkommt, steuert diverse den Zelltransport betreffende und synaptische Funktionen.<sup>3,4</sup> [...]

### Wirkmechanismen

#### Zentrales Nervensystem

Als einer der Hauptbestandteile der Nervenmembranen in Gehirn und Retina hat DHA einen positiven Effekt auf Membranfluidität

und -permeabilität, Struktur und Quantität der Rezeptoren, den carrier-vermittelten Nährstofftransport in und aus den Zellen, Enzymaktivitäten, die interzelluläre Kommunikation und das Mikromilieu der Photorezeptoraußensegmente der Netzhaut.<sup>5</sup> Am Tiermodell wurde nachgewiesen, dass DHA bei der Alzheimer-Krankheit die Ablagerung von Amyloid-Plaques und die Bildung von Tau-Proteinen hemmen konnte.<sup>6,7</sup> Gegenwärtig laufen klinische Studien, um zu untersuchen, ob diese Wirkmechanismen der DHA auch auf Menschen mit Alzheimer-Krankheit übertragbar sind.<sup>8</sup> Diese Wirkungen auf das Zentralnervensystem, im Besonderen auf die Entwicklung und Funktion von Gehirn und Retina, sind vermutlich verantwortlich für den beobachteten Nutzen von DHA für die fetale Reifung, die Entwicklung im Kindesalter und die Sehschärfe.

#### Entzündungshemmung

In vitro-Studien haben die Überlegenheit von DHA gegenüber EPA bei der Hemmung der Expression von Entzündungsmarkern wie proinflammatorischen Zytokinen, der Monozytenadhäsion an Endothelzellen und von Zelladhäsionsmolekülen, insbesondere der vaskulären Zelladhäsionsmoleküle-1, der interzellulären Adhäsionsmoleküle-1 und des E-Selectins aufgezeigt.<sup>9</sup> In Populationen mit hohem Fischkonsum konnte Fischöl nachweislich zu Verbesserungen bei der Schwangerschaftsdauer und beim Geburtsgewicht beitragen.<sup>10</sup> Die Funktion der DHA ist zwar noch nicht vollständig geklärt, aber es wird vermutet, dass sie auf einer Hemmung der Prostaglandine F2 und E2 mit daraus resultierenden Verzögerungen der Zervixreifung beruht. Ein verzögerter Geburtseintritt führt oft zu einem höheren Geburtsgewicht der Neugeborenen. Möglicherweise entspannt DHA auch das Myometrium durch eine Steigerung der Produktion der Prostazykline PGI2 und PGI3.<sup>11</sup>

#### Kardiovaskuläres System

Die zahlreichen günstigen Einflüsse der Einnahme von Fischöl auf ein gesundes Herz-Kreislauf-System sind gut belegt. Bis in die neuere Zeit war noch unklar, ob diese Wirkungen in erster Linie auf die EPA oder die DHA zurückgingen, da kaum Studien mit getrennten Vergleichsdaten dieser beiden Fettsäuren vorlagen. Heute kann durch Daten belegt werden, dass die DHA wichtige hämodynamische und antiatherogene Eigenschaften aufweist. Was den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel betrifft, so erhöhte DHA, aber nicht EPA, das HDL-Cholesterin und die Partikelgröße des LDL-Cholesterin, wodurch möglicherweise einer Atherogenese vorgebeugt werden kann.<sup>12</sup> Sowohl DHA als auch EPA senkten den Triglyceridspiegel, vermutlich durch eine höhere Glukoseproduktion in der Leber.<sup>13</sup> DHA, nicht aber EPA, kann darüber hinaus signifikant Pulsfrequenz, Blutdruck<sup>14</sup> und Thrombozytenaggregation reduzieren.<sup>15</sup>

#### Antikarzinogene Wirkung

Stärker als andere Omega-3-PUFA konnte DHA das Wachstum humaner Kolonkarzinom-Zelllinien hemmen. Der zytotoxische Ef-

fekt der DHA wurde ihrer Inhibition von Zellwachstumsregulatoren und ihren apoptotischen Eigenschaften zugeschrieben.<sup>16,17</sup>

### Mangelzustände

Ohne eine adäquate Zufuhr von DHA über die Nahrung oder in Form von Supplementen können Mangelzustände entstehen, die bei Erwachsenen mit einem Abbau der kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang gebracht worden sind.<sup>18</sup> DHA ist ein wesentlicher Bestandteil der Phospholipide in der neuronalen Zellmembran, der die Zellintegrität unterstützt und möglicherweise sogar eine Rolle bei der Verhinderung der neuronalen Apoptose spielt.<sup>19</sup>

DHA-Mangelzustände können zu einem Anstieg der neuronalen Apoptoserate, wie sie für die Alzheimer-Krankheit typisch sind, und zu kognitiven Beeinträchtigungen führen. In den Vereinigten Staaten nehmen schwangere und stillende Frauen im Durchschnitt nur 60 bis 80 mg DHA pro Tag zu sich, was lediglich einem Viertel der empfohlenen Tagesdosis von 300 mg entspricht.<sup>20</sup> Forschungen haben ergeben, dass die tägliche Zufuhr von DHA auch bei nicht-schwangeren Erwachsenen unter der empfohlenen Menge bleibt.<sup>20</sup> Da bei den üblichen Ernährungsgewohnheiten heute eher zu wenig DHA aufgenommen wird, kann eine Nahrungsergänzung indiziert sein. Studien haben ergeben, dass DHA aus Algen eine gute vegetarische Quelle für Omega-3-Fettsäuren ist.

Sie ist der aus Fisch gewonnenen bioäquivalent, daher ist es unbedenklich, sie allen Altersgruppen, sogar Frühgeborenen, als Nahrungsergänzung zu verabreichen.<sup>21-23</sup> Bei Erwachsenen können die DHA-Konzentrationen im Plasma und den roten Blutkörperchen wirkungsvoll angehoben werden, wenn DHA aus Algenöl oder Fischöl verzehrt wird.<sup>24,25</sup> Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass DHA in Kombination mit Arachidonsäure (arachidonic acid, AA), der im Gehirn am häufigsten vorhandenen Omega-6-Fettsäure, bei Säuglingen die mentale Entwicklung und die Visusentwicklung stärkt.

### Klinische Indikationen

#### Schwangerschaft, fetale Gehirnentwicklung und Kindheit

Die DHA gilt aufgrund ihrer Bedeutung für die fetale Gehirnentwicklung und die Entwicklung des Sehvermögens als wichtige Nahrungsfettsäure während der Schwangerschaft. Säuglinge, die gestillt werden, nehmen täglich mindestens 60 mg DHA über die Muttermilch auf und akkumulieren mindestens 10 mg/Tag, so dass die Gesamtkonzentration der DHA im Gehirn im Laufe der ersten sechs Lebensmonate auf 39 Prozent (905 mg) ansteigt. Die Gesamt-DHA-Menge im Körper dürfte bei gestillten vollständig ausgetragenen Säuglingen bei etwa 3.800 mg liegen.

Demgegenüber akkumulieren Säuglinge, die Muttermilchersatzprodukte ohne DHA-Anreicherung erhalten, nur etwa die Hälfte dieser Menge. Die DHA-Menge im gesamten Körper nimmt bei nicht gestillten Säuglingen während der ersten sechs Lebensmonate um 5,1 mg täglich ab, so dass in diesem Zeitraum nahezu 1.000 mg DHA verloren gehen.<sup>26</sup> In den ersten zwölf Lebensmonaten findet ein rasantes Wachstum des zentralen Nervensystems statt, und die DHA im Vorderhirn verfünffacht sich in diesem Zeitraum.<sup>27</sup>

### Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten

DHA scheint eine wesentliche Rolle für die optimale Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten von Babys zu spielen. Derzeit laufen Studien, in denen die Wirkungen der über die Muttermilch aufgenommenen DHA mit der DHA aus Supplementen untersucht werden. In einer kleinen Studie an 20 reif geborenen, normal großen, neun Tage alten Säuglingen untersuchten Hart et al. den DHA-Gehalt in der Muttermilch und die Verhaltensentwicklung des Kindes anhand der Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) von Brazelton. Mit der NBAS können Werte für Orientierungsvermögen, motorische Funktionen, Verhaltenszustände (Variationen des Erregungszustands), Regulierung der Verhaltenszustände (Fähigkeit, den Verhaltenszustand rasch anzupassen) sowie die autonome Stabilität vergeben werden. Säuglinge, deren Mütter einen höheren Gehalt an DHA in der Muttermilch hatten, schnitten deutlich besser ab als die von Müttern mit niedrigeren DHA-Spiegeln, insbesondere bei der Beurteilung des Bewusstseinsniveaus, was darauf schließen lässt, dass DHA Einfluss auf das Erregungsniveau hat.<sup>28</sup>

Drover et al. untersuchten, ob mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LCPUFA) einschließlich DHA angereicherte Babynahrung bei neun Monate alten Säuglingen die kognitiven Funktionen verbessern kann.<sup>29</sup> Bei den teilnehmenden Säuglingen (n=229) handelte es sich um Einlinge, die zwischen der 37. und der 40. Schwangerschaftswoche geboren worden waren und ursprünglich an drei klinischen Studien teilgenommen hatten, in denen die Wirkung von LCPUFA auf die Entwicklung des Sehvermögens untersucht worden war.

In einer dieser Studien erhielten die Babys ab einem Alter von 1 bis 5 Tagen und für die Dauer von 12 Monaten eine mit DHA/AA angereicherte Säuglingsmilch (Enfamil mit 0,36 % DHA und 0,72 % AA) oder einen Kontroll-Muttermilchersatz (dasselbe Produkt ohne LCPUFA).<sup>30</sup> In den beiden anderen Studien stand die Entwöhnung im Vordergrund. Hier wurden die Säuglinge zunächst gestillt und dann entweder nach 6 Wochen<sup>31</sup> oder 4 bis 6 Monaten<sup>32</sup> auf die jeweilige Babynahrung (mit bzw. ohne Zusätze) umgestellt. Alle Kinder mussten sich im Alter von neun Monaten einem Test ihrer Problemlösungskompetenz in Form einer aus zwei Schritten bestehenden Aufgabe unterziehen, bei der sie zunächst ein Spielzeug außerhalb der Reichweite zurückholen und anschließend dasselbe Spielzeug, das unter einer Decke versteckt war, wieder auffinden mussten.

Sowohl in der 12 Monate dauernden Ernährungsstudie als auch in der Studie, in der die Kinder nach sechs Wochen entwöhnt wurden, erzielten diejenigen Säuglinge, die eine Säuglingsnahrung mit LCPUFA erhalten hatten, bessere Ergebnisse als diejenigen, die mit einem Produkt ohne derartige Zusätze ernährt worden waren. Bei den nach sechs Wochen entwöhnten Säuglingen erzielten 35 Prozent der Gruppe bei der zwei Schritte umfassenden Aufgabe exzellente Intentions-Scores (ein Hinweis auf eine höhere Reife bei der bewussten Aufmerksamkeitskontrolle) im Gegensatz zu nur 7 Prozent in der Gruppe mit der Kontroll-Babynahrung. In der Gruppe, die nach 4 bis 6 Monaten entwöhnt worden war, wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die unterschiedliche Babynahrung erhalten hatten, beobachtet, was darauf schließen lässt,

dass entweder die Dauer der Zufuhr zu kurz war (3 bis 5 Monate vor den Tests) oder dass es möglicherweise einen kritischen Zeitpunkt gibt, nach welchem Gaben von DHA diesen Aspekt der Gehirnentwicklung nicht mehr beeinflussen können.<sup>32</sup>

Auch für die Supplementierung von DHA während der Schwangerschaft konnte aufgezeigt werden, dass sie sich sogar noch bei vierjährigen Kindern günstig auf die kognitiven Fähigkeiten auswirkte. In einer randomisierten, doppelt verblindeten placebokontrollierten Studie wurden Angaben zur Ernährung von 76 Säuglingen erfasst (Lebertran [als Quelle von DHA]-Gruppe = 41, Maiskeimölgruppe = 35), deren Mütter ab der 18. Schwangerschaftswoche bis zu einem Zeitpunkt von drei Monaten nach der Geburt (während der Stillzeit) entweder Lebertran oder Maiskeimöl zu sich genommen hatten. Die Kinder wurden im Alter von vier Jahren dem K-ABC-Intelligenztest (Kaufman Assessment Battery for Children) unterzogen. Auf der Skala ganzheitlichen Denkens des K-ABC erzielten die Kinder in der Lebertrangupe deutlich höhere Werte (106,4) als die Kinder in der Maiskeimölgruppe (102,3) ( $p = 0.049$ ).

Auf der Skala einzelheitlichen Denkens, der Fertigkeitenskala und der nonverbalen Skala war bei den Kindern der Mütter, die Lebertran eingenommen hatten, eine Tendenz zu besseren Ergebnissen zu verzeichnen als bei den Kindern in der Kontrollgruppe, obwohl der Unterschied hier nicht statistisch signifikant war. Die Werte der intellektuellen Fähigkeiten standen in engem Zusammenhang mit dem DHA-Gehalt der Muttermilch und den DHA-Werten im Plasma von Mutter und Kind vier Wochen nach der Geburt, was darauf schließen lässt, dass eine Nahrungsergänzung der Mutter mit DHA während Schwangerschaft und Stillzeit sich günstig auf die Intelligenz der Kinder im Alter von vier Jahren auswirkt.<sup>33</sup>

### Sehvermögen von Kleinkindern

Bei 20 Prozent aller Fettsäuren in der kindlichen Netzhaut handelt es sich um DHA. Da die Fettsäuren in den äußeren Segmenten der Sehkörperchen zu 35 Prozent aus DHA bestehen, ist eine adäquate Zufuhr von DHA im Säuglingsalter wichtig für die optimale Entwicklung des Sehvermögens.<sup>34</sup>

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit<sup>35</sup> und einer Meta-Analyse<sup>36</sup> der im Zeitraum zwischen 1965 und 1999 durchgeführten klinischen Studien über die Zufuhr von LCPUFA im Säuglingsalter wurde eine kombinierte Schätzung des Einflusses der DHA auf das Sehvermögen von Kleinkindern vorgenommen. Statistische Analysen auf Grundlage der kombinierten Schätzung lieferten einen gewichteten Mittelwert der Ergebnisse und ermöglichten die Berücksichtigung von Unterschieden beim Studienumfang und bei den Ergebnissen der einzelnen Studien.<sup>37</sup> Es wurden zwölf Studien ermittelt, die die Kriterien erfüllten, in denen Babys (sowohl reif geborene als auch Frühgeburten) mindestens drei Monate lang eine mit DHA angereicherte Säuglingsnahrung oder eine Babynahrung ohne einen derartigen Zusatz erhalten hatten.

Die fünf randomisierten Studien<sup>38-42</sup>, die in die Analyse aufgenommen wurden, zeigten bei Säuglingen mit DHA-Supplementierung im Gegensatz zu Kindern ohne DHA-Ergänzung signifikante Verbesserungen beim Sehvermögen im Alter von zwei und vier Monaten. Der Effekt war im Alter von zwei Monaten besonders deutlich zu erkennen. Auch in den nicht-randomisierten Studien, in denen

das Sehvermögen von gestillten Säuglingen mit dem von Babys verglichen wurde, die DHA-freie Babynahrung erhalten hatten<sup>43-48</sup>, war der kombinierte Unterschied beim Sehvermögen zwischen den beiden Gruppen nach zwei Monaten auffälliger als nach vier Monaten. Wie kombinierte Schätzungen für alle Arten von Studien ergaben, war das Sehvermögen von Babys, die (über die Muttermilch oder einen Muttermilchersatz) DHA erhalten hatten, nach zwei ( $0,47 \pm 0,14$  Oktaven Differenz) und vier Monaten ( $0,28 \pm 0,08$  Oktaven Differenz) deutlich besser als dasjenige von Säuglingen, die eine DHA-freie Babynahrung erhalten hatten.<sup>36</sup> Weitere Forschungsarbeiten aus neuerer Zeit haben ergeben, dass sowohl das Stillen als auch eine Ernährung mit einem mit DHA-angereichertem Muttermilchersatz das Sehvermögen bei Frühgeborenen<sup>49</sup> und Reifgeborenen<sup>32</sup> verbessert, was frühere Arbeiten bestätigt.

### Gestationsdauer und fetales Wachstum

Frauen aus Bevölkerungsgruppen mit hohem Fischverzehr, zum Beispiel Bewohnerinnen der Färöer-Inseln im Nordatlantik, tendieren zu einer längeren Schwangerschaftsdauer in Verbindung mit einem höheren Geburtsgewicht und einer größeren Geburtslänge als andere Populationen. In den Studien wurden DHA und EPA zwar nicht unabhängig voneinander untersucht und hinsichtlich der beobachteten Wirkungen miteinander verglichen, jedoch ist davon auszugehen, dass die DHA aufgrund ihrer Fähigkeit, die Prostaglandine F2 und E2 zu hemmen, die die Zervixreifung verlangsamen können, zumindest zum Teil hierfür verantwortlich ist. Es hat den Anschein, dass DHA über eine Anregung der Produktion der Prostazykline PGI2 und PGI3 auch die glatte Muskulatur des Uterus entspannt, wodurch die Kontraktionen in den letzten Schwangerschaftswochen verlangsamt werden.<sup>10,50</sup>

In einer randomisierten klinischen Studie wurden 350 schwangere Frauen (291 Completer) zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche auf den Verzehr von mit DHA angereicherten Eiern (133 mg DHA täglich) bzw. nicht angereicherter Eier (33 mg DHA täglich) bis zur Entbindung randomisiert. Bei den Teilnehmerinnen in der Gruppe, die die mit DHA angereicherten Eier erhalten hatten, war die Schwangerschaftsdauer um  $6,0 \pm 2,3$  Tage ( $p=0.009$ ) länger als in der Gruppe, die Eier ohne Zusätze verzehrt hatten. Auch Geburtsgewicht und -länge sowie Kopfumfang waren in der Behandlungsgruppe höher, allerdings waren die Ergebnisse hier nicht statistisch signifikant ( $p=0.06-0.18$ ).<sup>51</sup>

### Postpartale Depression

Da Mütter aktiv DHA an ihren Fetus bzw. das gestillte Baby weitergeben, kann es bei unzureichender Zufuhr über die Nahrung zu Mangelzuständen kommen. Beobachtungsstudien lassen auf einen Zusammenhang zwischen postpartalen Depressionen und niedrigen DHA-Plasmaspiegeln bei der Mutter schließen. Otto et al. untersuchten den DHA-Status und mögliche Depressionen bei 112 Frauen nach der Entbindung und 32 Wochen postpartal. Anhand der Edinburgh-Postnatal-Depression-Scale wurde „möglicherweise Depression vorliegend“ mit einem Wert von 210 und „keine Depression“ mit Werten unter 10 bewertet.

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass das Risiko einer postpartalen Depression für Frauen, bei denen sich nach der Entbindung die Rückkehr zu einem normalen DHA/DPA-Quotienten (DHA-Status)

verzögerte, um 10 % erhöht war. Zwischen den postpartalen DHA-Konzentrationen und den Werten auf der Edinburgh-Skala konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.<sup>52</sup>

### Abbau der kognitiven Fähigkeiten und Alzheimer-Krankheit

DHA-Mangelzustände sind mit dem Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten und sogar der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht worden.<sup>53,54</sup> Im Tierversuch konnte aufgezeigt werden, dass eine Verabreichung von DHA die Amyloidtoxizität und die Plaque-Belastung in einem Mäusemodell der Alzheimer-Krankheit verringern und die antioxidative Abwehr stärken konnte, während in einem Rattenmodell der Alzheimer-Krankheit gleichzeitig Referenz- und Arbeitsgedächtnis verbessert wurden.<sup>7</sup> Diese Ergebnisse werden durch klinische Studien gestützt, die die Auswirkungen von DHA auf den Abbau der kognitiven Fähigkeiten und die Alzheimer-Krankheit untersuchten.

In einer prospektiven Studie wurden 899 Männer und Frauen (medianes Alter 76 Jahre), die zu Studienbeginn keine Anzeichen von Demenz gezeigt hatten, über einen Zeitraum von etwa neun Jahren beobachtet und anhand einer Messung der Plasmakonzentrationen bzw. mit von Fragebögen zu den Ernährungsgewohnheiten auf das Auftreten der Alzheimer-Krankheit, sonstige Formen der Demenz und den DHA-Status untersucht. Für die Teilnehmer im obersten Quartil der DHA-Plasmaspiegel zu Baseline betrug das relative Risiko, an irgendeiner Form der Demenz zu erkranken, im Vergleich zu den Teilnehmern in den anderen drei Quartilen nur 0,53 ( $p=0,04$ ), und das relative Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit sogar nur 0,61. Die Teilnehmer im obersten Quartil nahmen im Durchschnitt pro Tag 0,18 g DHA zu sich und aßen dreimal wöchentlich Fisch.<sup>55</sup>

In einer randomisierten klinischen Studie erhielten 174 Betroffene mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit (mittleres Alter  $74 \pm 9$  Jahre) sechs Monate lang täglich 1,7 g DHA zusammen mit 0,6 g EPA oder Placebo. Nach Ablauf von sechs Monaten erhielten alle Teilnehmer weitere sechs Monate lang das DHA/EPA-Kombinationspräparat. Die Teilnehmer wurden anhand des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) und der Alzheimer's Disease Assessment Scale auf kognitive Defizite untersucht.

Außerdem wurden allgemeine Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Fettsäure-Supplement bewertet und die Blutdruckwerte der Teilnehmer gemessen. Die Werte für den Abbau der kognitiven Fähigkeiten waren nach sechs Monaten zwar für beide Gruppen gleich, allerdings zeigte eine kleine Untergruppe ( $n=32$ ) der Betroffenen in der Behandlungsgruppe mit nur ganz leichten kognitiven Defiziten eine signifikante Verlangsamung des mit dem MMST ermittelten Fortschreitens der dementiellen Erkrankung ( $p<0,05$ ) im Vergleich zu Placebo. Das DHA/EPA-haltige Präparat war sicher und wurde gut vertragen.<sup>56</sup>

### Herz-Kreislauf-Krankheiten

Dutzende Studien haben die günstige Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen aufgezeigt. In den meisten dieser Studien wurde der Nutzen von EPA- und DHA-haltigen Fischölpräparaten untersucht. In der letzten Dekade

konzentrierten sich mehrere Studien besonders auf die spezielle Wirkung von DHA bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

### Fettstoffwechsel

Eine klinische Übersichtsarbeit über 16 veröffentlichte klinische Studien untersuchte die Wirkung von DHA aus Algen auf die Serumtriglyceride (TG) bei Versuchspersonen mit normalen und erhöhten Triglyceridspiegeln (die Teilnehmer mit erhöhten Triglyceridspiegeln nahmen zugleich Statine ein). Dosen von 1 bis 2 g DHA täglich für einen Zeitraum von 4 bis 15 Wochen senkten die TG dosisabhängig um 15 bis 20 Prozent, eine Wirkung, die besonders bei Patienten mit hohen Triglyceridspiegeln ausgeprägt war.

Wurde DHA in Verbindung mit einer Statintherapie angewendet, konnten die Triglyceridspiegel um weitere 19 bis 22 Prozent abgesenkt werden, wodurch ein additiver Effekt nachgewiesen wurde. Eine Supplementierung mit DHA erhöhte ferner die HDL-Spiegel, senkte die LDL-Konzentrationen und erhöhte die Partikelgröße von LDL. Weitere in Verbindung mit der Einnahme von DHA aus Algen beobachtete Vorteile waren leichte Verbesserungen bei Blutdruck und Pulsfrequenz.<sup>57</sup>

### Hypertonie

In einer randomisierten klinischen Studie wurde 56 übergewichtigen, leicht hyperlipidämischen, aber ansonsten gesunden Männern über sechs Wochen lang täglich 4 g reine EPA, DHA oder Olivenöl (Placebo) verabreicht, ohne die Ernährung grundsätzlich zu verändern. Die DHA konnte im Gegensatz zur EPA oder zum Olivenöl die Werte bei der 24-Stunden-Blutdruckmessung und die Tagesmittelwerte senken. Mithilfe einer ambulatorischen 24-Stunden-Blutdruckmessung wurde ein Rückgang des systolischen Blutdrucks (BD) um 5,8 mm Hg und des diastolischen BD um 3,3 mm Hg gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen. DHA führte auch zu einer Verlangsamung der Pulsfrequenz über 24 Stunden um  $3,5 \pm 0,8$  Schläge pro Minute.<sup>14</sup>

Die Studien lassen ferner darauf schließen, dass die Blutdruckwerte von Kindern, die als Babys mit LCPUFA angereicherte Säuglingsnahrung erhalten haben, während des Heranwachstums niedriger sind. In einer Follow-up-Studie zu einer randomisierten klinischen Studie wurde bei 147 Kindern, die Säuglingsnahrung erhalten hatten, und 88 gestillten Kindern (Kontrollgruppe) im Alter von sechs Jahren der Blutdruck gemessen. Von den 147 Kindern, die Säuglingsnahrung erhalten hatten, hatten 76 die mit LCPUFA angereicherte Babynahrung erhalten (0,15-0,25 Prozent DHA). Bei den Kindern in der LCPUFA-Gruppe lag der systolische BD im Durchschnitt um 3,0 mm Hg und der diastolische BD sogar um 3,6 mm Hg unter dem der Kinder, die eine nicht angereicherte Babynahrung erhalten hatten. Die Blutdruckwerte der gestillten Kinder waren mit denen der Kinder in der LCPUFA-Gruppe vergleichbar.<sup>58</sup>

### Krebs

In vitro und im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass DHA aus Algen das Wachstum der humanen Kolorektalkrebs-Zelllinie COLO 25 um 93 %<sup>59</sup> und dosisabhängig auch die Proliferation von Kolorektalkrebs-Zelllinie Caco-2 um 55 % hemmen konnte.<sup>60</sup> Der dabei zugrundeliegende Wirkmechanismus dürfte eine Unterbrechung des Zellzyklus und die nachfolgende Apoptose sein.

## Nebenwirkungen und Toxizität

Ein Überblick über die Fachliteratur zu durch DHA hervorgerufenen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Thrombozytenfunktion, den Lipidspiegeln, dem oxidativen Potential, der Blutzuckerkontrolle sowie der Immunfunktion ergab, dass die Verabreichung von DHA in Form von Muttermilch, Algenöl oder Fischöl bei Kindern und Erwachsenen nicht mit unerwünschten Wirkungen assoziiert ist. DHA aus der Muttermilch in einer Dosierung von bis zu 315 mg täglich wurde bei Säuglingen zwischen einem und 6 Monaten als sicher befunden. Sowohl DHA aus Algen (Toxizitätsuntersuchungen über 90 Tage in Dosierungen von bis zu 3.290 mg/kg Körpergewicht) als auch DHA aus Fischöl (in Dosen von 1 bis 7,5 g pro Tag) waren sicher und nicht mit Nebenwirkungen verbunden.<sup>61</sup>

## Dosierung

Die DHA-Konzentration in der Muttermilch liegt in den westlichen Ländern zwar bei 0,34 %, aber in manchen Populationen können die Werte auch nur 0,15 % betragen. Um adäquate DHA-Konzentrationen in der Muttermilch für die optimale Versorgung von Säuglingen zu erzielen, empfiehlt die „International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids“ schwangeren und stillenden Frauen, täglich 300 mg DHA zu sich zu nehmen.<sup>62</sup>

Für Kinder, die mit Säuglingsnahrung ernährt werden, wird ange-regt, diese im Verhältnis von 15:1 (AA:DHA) mit Arachidonsäure (AA) und DHA anzureichern. Die meisten mit DHA angereicherten Säuglingsnahrungsprodukte, die in den Vereinigten Staaten auf dem Markt sind, enthalten zwischen 0,15 und 0,4 Prozent DHA.<sup>63</sup> Kürz-lich von internationalen Experten im *Journal of Perinatal Medicine* publizierte Empfehlungen besagen, dass Babynahrung DHA-Kon-zentrationen zwischen 0,2 und 0,5 % enthalten sollte, wobei der Gehalt an AA mindestens dem an DHA entsprechen sollten. Die Ex-perten empfehlen weiterhin, dass mindestens 0,2 Prozent DHA plus AA notwendig sind, um funktionelle Entwicklungsvorteile zu erzie-len.<sup>64</sup> Die für Erwachsene empfohlene Dosierung liegt zwar bei 0,5 bis 7,0 g pro Tag, aber in den meisten veröffentlichten klinischen Stu-dien wurden Dosierungen von 1 bis 3 g täglich untersucht.

## Literatur

1. [www.chemdex.org/chemistry\\_link/docosahexaenoic\\_acid\\_dha\\_cer-vonic\\_acid\\_omega\\_3\\_essential\\_fatty\\_acid](http://www.chemdex.org/chemistry_link/docosahexaenoic_acid_dha_cer-vonic_acid_omega_3_essential_fatty_acid) [Accessed October 21, 2009]
2. <http://www.martek.com/Products-and-Services/Infant-Nutrition.aspx> [Accessed October, 23, 2009]
3. Spector AA. Essentiality of fatty acids. *Lipids* 1999;34:S1-S3.
4. Singh M. Essential fatty acids, DHA and the human brain. *Indian J Pediatr* 2005;72:239-242.
5. Jumpson J, Clandinin MT. Brain Development: Relationship to Dietary Lipid and Lipid Metabolism. Champaign, IL: AOCS Press; 1997.
6. Lim GP, Calon F, Morihara T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 2005;25:3032-3040.
7. Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats. *J Nutr* 2005;135:549-555.
8. National Institute on Aging. DHA Phase 3 trial in Alzheimer's disease. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00440050> [Accessed October 14, 2009]
9. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71:213S-223S.

10. Olsen SF, Hansen HS, Sorensen TI, et al. Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* 1986;2:367-369.
11. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, et al. Randomized controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-1007.
12. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid increases LDL particle size in treated hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:253.
13. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyper-lipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1085-1094.
14. Mori TA, Bao DQ, Burke V, et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999;34:253-260.
15. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic, and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2003;166:85-93.
16. Kato T, Hancock RL, Mohammadpour H, et al. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Lett* 2002;187:169-177.
17. Schonberg SA, Lundema AG, Fladvad T, et al. Closely related colon cancer cell lines display different sensitivity to polyunsaturated fatty acids, accumulate different lipid classes and downregulate sterol regula-tory element-binding protein 1. *FEBS J* 2006;273:2749-2765.
18. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005;115:2774-2783.
19. Kim HY, Akbar M, Lau A, Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J Biol Chem* 2000;275:35215-35223.
20. Whelan J, Jahns L, Kavanagh K. Docosahexaenoic acid: measurements in food and dietary exposure. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:133-136.
21. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 2006;22:36-46.
22. Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr* 2003;78:640S-646S.
23. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, et al. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1204-1209.
24. van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995;74:723-731.
25. Otto SJ, van Houwelingen AC, Hornstra G. The effect of different supplements containing docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte fatty acids of healthy non-pregnant women. *Nutr Res* 2000;20:917-927.
26. Cunnane SC, Francescutti V, Brenna JT, Crawford MA. Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula-fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids* 2000;35:105-111.
27. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:S129-S138.
28. Hart SL, Boylan LM, Carroll SR, et al. Brief report: newborn behavior differs with docosahexaenoic acid levels in breast milk. *J Pediatr Psychol* 2006;31:221-226.

29. Drover J, Hoffman DR, Castaneda YS, et al. Three randomized controlled trials of early long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on means-end problem solving in 9-month-olds. *Child Dev* 2009;80:1376-1384.
30. Birch EE, Castaneda YS, Wheaton DH, et al. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2005;81:871-879.
31. Birch EE, Hoffman DR, Castaneda YS, et al. A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr* 2002;75:570-580.
32. Hoffman DR, Birch EE, Castaneda YS, et al. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2003;142:669-677.
33. Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. 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:e39-e44.
34. Fatterman S, Downer JL, Hendrickson A. Effect of essential fatty acid deficiency on the fatty acid composition, morphology, and electroretinographic response of the retina. *Invest Ophthalmol* 1971;10:151-156.
35. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000;57:165-188.
36. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, et al. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:6:1292-1298.
37. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
38. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, et al. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998;44:201-209.
39. Auestad N, Montalto MB, Hall RT, et al. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition, and growth in term infants fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year. *Ros Pediatric Lipid Study. Pediatr Res* 1997;41:1-10.
40. Carlson SE, Ford AJ, Werkman SH, et al. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res* 1996;39:882-888.
41. Makrides M, Neumann M, Simmer K, et al. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 1995;345:1463-1468.
42. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA. Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatr Res* 1993;33:425-427.
43. Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, Uauy RD. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3242-3253.
44. Birch E, Birch D, Hoffman D, et al. Breast-feeding and optimal visual development. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:33-38.
45. Courage ML, McCloy UR, Herzberg GR, et al. Visual acuity development and fatty acid composition of erythrocytes in full-term infants fed breast milk, commercial formula, or evaporated milk. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:9-17.
46. Innis SM, Akrabawi SS, Diersen-Schade DA, et al. Visual acuity and blood lipids in term infants fed human milk or formulae. *Lipids* 1997;32:63-72.
47. Jorgensen MH, Hernell O, Lund P, et al. Visual acuity and erythrocyte docosahexaenoic acid status in breast-fed and formula-fed term infants during the first four months of life. *Lipids* 1996;31:99-105.
48. Innis SM, Nelson CM, Rioux MF, King DJ. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:347-352.
49. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1049-1056.
50. Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:27-32.
51. Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-479.
52. Otto SJ, de Groot RH, 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;69:237-243.
53. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res* 1990;31:237247.
54. Catalan J, Moriguchi T, Slotnick B, et al. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav Neurosci* 2002;116:1022-1031.
55. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006;63:1545-1550.
56. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-1408.
57. Ryan AS, Keske MA, Hoffman JP, Nelson EB. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. *Am J Ther* 2009;16:183-192.
58. Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, et al. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:953.
59. Kato T, Kolenic N, Pardini RS. Docosahexaenoic acid (DHA), a primary tumor suppressive omega-3 fatty acid, inhibits growth of colorectal cancer independent of p53 mutational status. *Nutr Cancer* 2007; 58:178187.
60. van Beelen VA, Roelvelde J, Mooibroek H, et al. A comparative study on the effect of algal and fish oil on viability and cell proliferation of Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol* 2007;45:716-724.
61. Lien EL. Toxicology and safety of DHA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:125-132.
62. Denomme J, Stark KD, Holub BJ. Directly quantitated dietary (n-3) fatty acid intakes in pregnant Canadian women are lower than current dietary recommendations. <http://jn.nutrition.org/cgi/content/abstract/135/2/206> [Accessed October 6, 2009]
63. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:205-229.
64. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.