

# Schwangerschaft, kindliche Entwicklung, Omega-3-Fettsäuren und HS-Omega-3 Index

Prof. Dr. med. C. von Schacky

## Einleitung

Renommiertere internationale wissenschaftliche Fachgesellschaften empfehlen Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit (Koletzko et al. 2007):

- Täglich sollten mindestens 200 mg Docosahexaensäure (DHA) zugeführt werden.
- Bis zu 1 g DHA/Tag oder 2,7 g/Tag langkettiger Omega-3-Fettsäuren seien in klinischen Studien ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen worden.
- Pro Woche sollten zwei Portionen Fisch verzehrt werden, inklusive öligem Fisch.
- Die Zufuhr der pflanzlichen Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure führe zu einer deutlich geringeren Einlagerung von DHA im fetalen Hirn als die Zufuhr von DHA.
- Verzehr von Fisch verlängere geringfügig die Schwangerschaft.
- Während der Schwangerschaft sollten Mängel in der Ernährung erfasst werden und ggf. eine individuelle Beratung angeboten werden.

Im Gegensatz zur Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie hat sich die Deutsche Gesellschaft für Ernährung dieser Empfehlung im Jahr 2008 angeschlossen.

Welche Daten liegen diesen Empfehlungen zugrunde? Woher kommt die Unsicherheit bei der Dosis? Gab es nicht früher Empfehlungen, Fisch in der Schwangerschaft als Quecksilberquelle zu meiden? Was ist mit der pflanzlichen Alpha-Linolensäure? Wie soll man Mängel in der Ernährung erfassen? Im Folgenden wird versucht, diese praxisrelevanten Fragen zu beantworten, was der HS-Omega-3 Index (HS: »high sensitivity« oder »Harris Schacky«) erleichtert.

## HS-Omega-3 Index

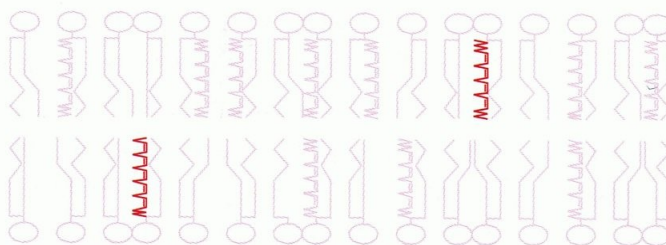
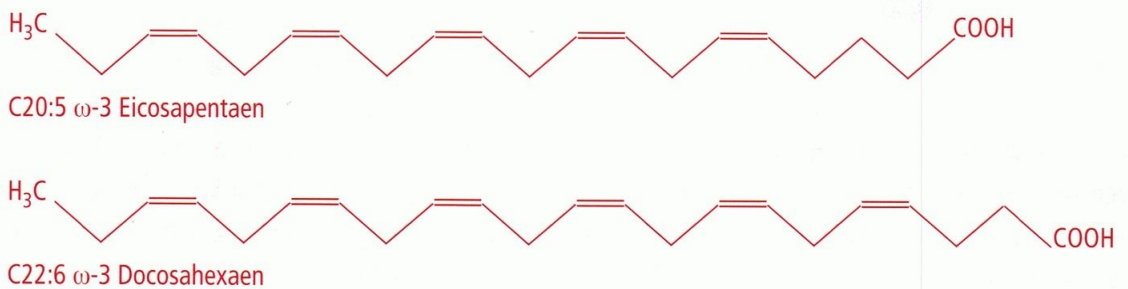
W. S. Harris und der Autor dieses Beitrags erfanden den HS-Omega-3 Index. Sie definierten ihn als Anteil von Eicosapentaensäure (EPA) und DHA an den gesamten Fettsäuren der Erythrozyten (Abb.1, Harris u. von Schacky 2004). Integraler Bestandteil der Definition ist die Messmethode, da das Ergebnis bei Fettsäureanalytik sehr stark von der eingesetzten Methode abhängt. Diese Messmethode ist in Europa nur in einem Labor verfügbar und unterliegt dort Konstanzprüfungen, Ringversuchen und anderen qualitätssichernden Maßnahmen, die in der Fettsäureanalytik sonst nicht üblich sind. Die analytische Variabilität ist daher klein (3,9 rel. %, Harris et al. 2010). Die biologische Variabilität (1,3 rel. %) ist noch kleiner, was damit zusammenhängt, dass der HS-Omega-3 Index Gewebespiegel, z. B. des Herzens, repräsentiert (Harris et al. 2004, 2010). Im Gegensatz zu Fettsäuremessungen in Plasma oder Serum, die eine große biologische Variabilität haben, ist der HS-Omega-3 Index ein Langzeitparameter, der den Gehalt einer Person an EPA und DHA ausdrückt, analog Hämoglobin A1c (Harris et al. 2010; von Schacky 2010). Ursprünglich wurde ein niedriger HS-Omega-3 Index (<4%) als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod vorgeschlagen (Harris u. von Schacky 2004). Über 40 Publikationen und weitere ca. 50 abgeschlossene oder laufende Forschungsprojekte, die auf dem HS-Omega-3 Index basieren, weiten die Anwendungsmöglichkeiten aus.

In unterschiedlichen Populationen ist der Mittelwert des HS-Omega-3 Index unterschiedlich hoch (Tab. 1). Innerhalb einer Population ist, wie für einen biologischen Parameter zu erwarten, der HS-Omega-3 Index statistisch normal verteilt (Abb. 1). Bei Schwangeren in München haben wir in der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) Werte zwischen 2,57 und 14,91 % gemessen (Abb. 2).

Tabelle 1: HS-Omega-3 Index, Mittelwerte ( $\pm$ SD) in unterschiedlichen Populationen (Originalarbeiten zitiert in von Schacky 2010)

Land	Population	Mittelwerte
Deutschland	• 1 000 unausgewählte Personen (s. Abb. 2)	6,14 ( $\pm$ 1,83) %
	• Patienten mit Atherosklerose	5,94 ( $\pm$ 1,41) %
	• Schwangere (12. SSW, s. Abb. 3)	7,06 ( $\pm$ 2,03) %
	• Patienten mit Herzinsuffizienz	3,47 ( $\pm$ 1,20) %
Norwegen (SD nicht berichtet)	• Patienten mit Herzinfarkt • mit Kammerflimmern	4,88 %
	• ohne Kammerflimmern	6,08 %
USA	• Gesunde in Kansas City	4,90 ( $\pm$ 2,10) %
	• Framingham-Offspring	5,30 ( $\pm$ 1,20) %
	• Eskimos in Alaska	bis 20 %
Korea (SD nicht berichtet)	• Gesunde	11,81 % (SEM 0,35)
	• Patienten mit Herzinfarkt	9,57 % (SEM 0,28)

SEM: »standard error of the mean«



HS-Omega-3 Index:

- Standardisierte Messmethode in Erythrozyten
- % EPA+DHA der Gesamtfettsäuren
- Spiegelt Status an EPA und DHA, analog HbA1c

Abbildung 1: Definition des HS-Omega-3 Index

## HS-Omega-3 Index

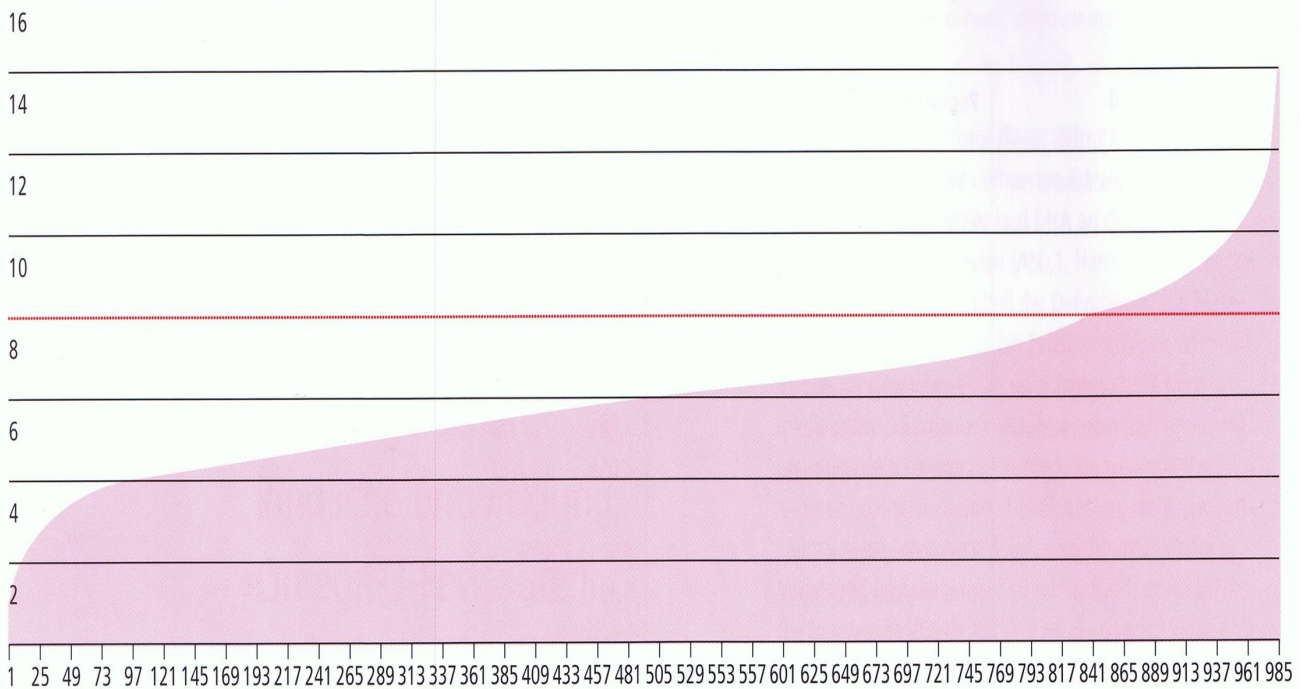


Abbildung 2: HS-Omega-3 Index bei 1000 unausgewählten nicht supplementierenden Deutschen (Mittel  $6,14 \pm 1,83\%$ ) (von Schacky 2010)

Anzahl der Patienten

2

Wird der HS-Omega-3 Index gemessen, so wird das gesamte Fettsäurespektrum der Erythrozyten erfasst (Tab. 2). DHA, EPA und die anderen in der Schwangerschaft relevanten Fettsäuren wie Arachidonsäure und Transfettsäuren werden einzeln quantifiziert (Tab. 2). Arachidonsäure wird zum Hirnaufbau benötigt; ein Mangel wurde bisher bei uns nicht beobachtet. Der Anteil der Transfettsäuren in Erythrozyten gilt als Biomarker für den Status einer Person an Transfettsäuren (Sun et al. 2007). Höhere Spiegel von Transfettsäuren in Erythrozyten (in der Summe  $\geq 0,9\%$ ) sind mit Präeklampsie assoziiert (Mahomed et al. 2007; Williams et al. 1998). Mit dem HS-Omega-3 Index erfasst man daher den individuellen Status sämtlicher Fettsäuren, die für Schwangerschaft und Stillzeit wesentlich sind.

Die natürliche Quelle von EPA + DHA ist Fisch. Verschiedene Arten Fisch enthalten stark unterschiedliche Mengen EPA + DHA. Innerhalb der Art schwanken die Mengen nach Herkunft (wild/gezüchtet), Jahreszeit (Sommer/Winter) und weiteren Faktoren (Mozaffarian u. Rimm 2006). Erfasst man die Ernährung von Schwangeren, ist es in größeren epidemiologischen Untersuchungen möglich, die mittlere Höhe von Omega-3-Fettsäurespiegeln abzuschätzen (Donahue et al. 2009). Ein Abschätzen des individuellen HS-Omega-3 Index aufgrund der Ernährungsanamnese ist allerdings nicht möglich, ebenso wenig, wie es möglich ist, individuell vorherzusagen, wie sich eine Erhöhung der Zufuhr von EPA + DHA auf den HS-Omega-3 Index auswirkt. Die Zufuhr von EPA + DHA beeinflusst die Höhe des HS-Omega-3 Index, ist aber nur einer von vielen Parametern (Tab. 3, von Schacky 2010). Wohl deswegen ist die Antwort auf Supplementation einer fixen Dosis (z. B. 0,5 g/Tag) von Person zu Person sehr unterschiedlich (Abb. 3, Köhler et al. 2010). Nach neuesten, noch unpublizierten Daten ist zudem die Antwort des HS-Omega-3 Index abhängig von der chemischen Form der verzehrten Omega-3-Fettsäuren.

Tabelle 2: HS-Omega-3 Index, exemplarische vollständige Ergebnisse der Messmethodik; genannt sind jeweils Gesamtsumme der Fettsäuregruppe, Trivialnamen (wenn bekannt), Abkürzungen, chemische Bezeichnungen und der prozentuale Anteil der jeweiligen Fettsäure in Erythrozyten, und die vorgeschlagenen Zielbereiche

HS-Omega-3 Index	5,05% (Ziel 8–11%)
<b>Omega-3-Fettsäuren (Summe)</b>	<b>8,16%</b>
α-Linolen (ALA) C18:3ω3	0,15%
Eicosapentaen (EPA) C20:5ω3	0,68% (Ziel ca. 2%)
Docosapentaen (DPA) C22:5ω3	2,96%
Docosahexaen (DHA) C22:6ω3	4,37% (Ziel ca. 8,5%)
<b>Omega-6-Fettsäuren (Summe)</b>	<b>38,81%</b>
Linol (LA) C18:2ω6	13,97%
γ-Linolen (GLA) C18:3ω6	0,04%
Dihomo-γ-linolen (DGLA) C20:3ω6	2,29%
Arachidon (AA) 20:4ω6	18,14%
Docosatetraen (DTA) 22:4ω6	3,22%
Eicosadien 20:2ω6	0,13%
C22:5ω6	1,02%
<b>Omega-9-Fettsäuren (Summe)</b>	<b>15,70%</b>
Ölsäure 18:1ω9	14,46%
Gondon 20:1ω9	0,10%
Nervon 24:1ω9	1,14%
<b>Transfettsäuren (Summe)</b>	<b>1,22% (Ziel &lt;0,8%)</b>
Palmitolein 16:1ω7t	0,14%
Elaidin 18:1ω9t	0,71%
C18:2ω6tt	0,17%
C18:2ω6ct	0,02%
C18:2ω6tc	0,18%
<b>Gesättigte Fettsäuren (Summe)</b>	<b>35,93%</b>
C14:0	0,31%
Palmitin 16:0	19,95%
Stearin 18:0	14,40%
Lignocerin 24:0	1,27%

Tabelle 3: Faktoren, die die Höhe des HS-Omega-3 Index beeinflussen (Originalarbeiten zitiert in von Schacky 2010)

Faktor	Einfluss auf HS-Omega-3 Index
Zufuhr	+0,24%/4 g/Monat
Alter	+0,50%/Dekade
Diabetes	-1,13% bei Bestehen
Body-Mass-Index (BMI)	-0,3%/3 Einheiten
Gene	Höher bei Konversion von Alpha-Linolensäure
Geschlecht	Frauen 0,5% höher
Alkoholkonsum	Höher bei Konsumenten
Sozialer Status	Höher bei höherem Status
Hormonersatztherapie	Höher
Andere	Unterschiedlich

HS-Omega-3 Index

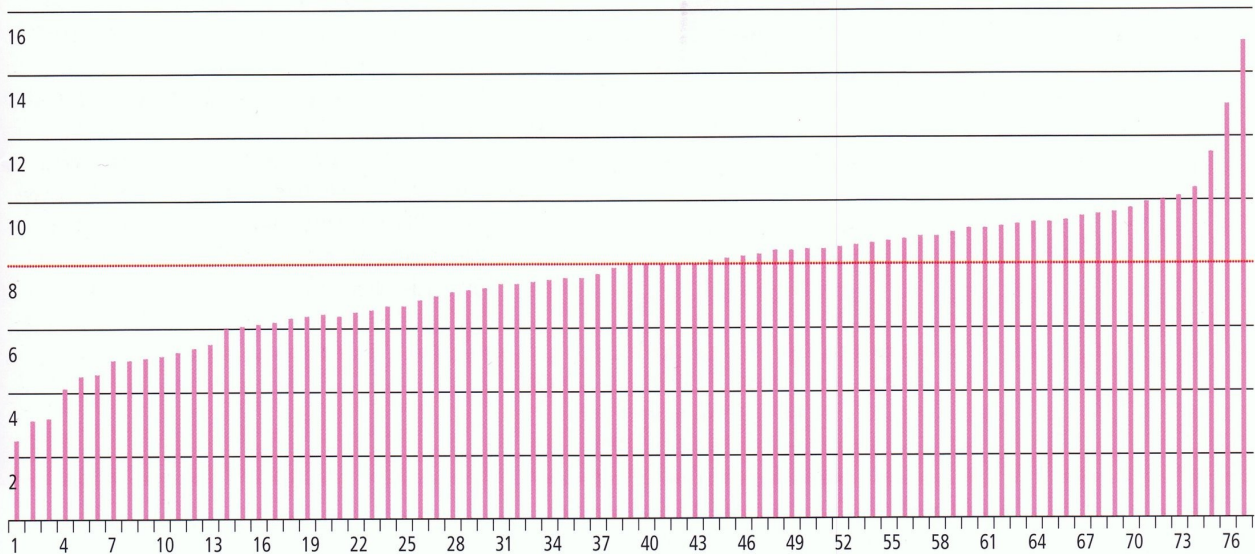


Abbildung 3: HS-Omega-3 Index bei 77 Schwangeren<sup>2</sup> in der 24. Schwangerschaftswoche (Mittelwert ± SD: 7,61 ± 1,93%)

Anzahl der Schwangeren

## Biochemie der Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft

Vor allem zum Aufbau des Gehirns gelangen im dritten Trimester ca. 75 mg DHA/Tag von der Mutter zum Feten (Brenna u. Lapillonne 2009). In der Plazenta transportieren Proteine aktiv und selektiv Fettsäuren, insbesondere Arachidonsäure und DHA (Dunstan et al. 2004; Duttaroy 2009; Hanebutt et al. 2008). Aus Betrachtungen der Kinetiken in vivo ergab sich ein Zielwert für DHA für den Feten von 8,87 %, gemessen als Anteil von DHA in Erythrozyten, wobei EPA geschätzt zusätzlich noch 1,5–2,5 % ausmachen dürfte (Dunstan et al. 2004; Innis 2008, s. Tab. 2). Obwohl die Messmethoden nicht exakt vergleichbar sind, dürfte dies einem HS-Omega-3 Index von 8–11 % entsprechen. Liegen die Spiegel der Mutter höher, ist nicht damit zu rechnen, dass auf der fetalen Seite höhere Spiegel erreicht werden. Umgekehrt wird die nicht supplementierende Mutter verarmen, wenn ihr HS-Omega-3 Index niedriger als 8–11 % liegt. Zusammenfassend kann man von einem Plateau der Wirksamkeit der Supplementation mit EPA und DHA bei Schwangeren ausgehen, das bei einem HS-Omega-3 Index von 8–11 % erreicht wird.

Eine erhöhte Zufuhr von DHA erhöht die Spiegel von DHA im Blut und in der Muttermilch, während eine Zufuhr von EPA die Spiegel von DHA kaum oder nicht hebt (Brenna et al. 2009). Die pflanzliche Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure geht vor allem in den Energiestoffwechsel ein, hebt die Spiegel von EPA nicht oder nur geringfügig, und hebt die Spiegel von DHA nicht (Brenna et al. 2009). Daher ist die direkte Zufuhr von DHA der Zufuhr von EPA oder Alpha-Linolensäure deutlich überlegen, was die Erhöhung von DHA-Spiegeln angeht.

Für die Dauer der Schwangerschaft und Frühgeburtsbestrebungen scheint EPA wichtiger als DHA zu sein, da EPA das Eicosanoidsystem der Schwangeren verändert (Agostoni et al. 2008).

## Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Wochenbett

### Schwangerschaftsdauer

Eine systematische Analyse randomisierter Studien, die 1 278 Neugeborene umfasste, zeigte, dass die Supplementation mit EPA und DHA die Schwangerschaft um 1,57 Tage verlängerte (95%-Konfidenzintervall [CI]: 0,35; 2,78 d,  $p = 0,01$ ) und den Kopfumfang um 0,26 cm vergrößerte (95%-CI: 0,02–0,49,  $p = 0,03$ ) (Szajewaska et al. 2006). In einer Cochrane-Analyse fand sich nach Fischöl die Schwangerschaft um 2,6 Tage verlängert (95%-CI: 1,03–4,07) und das Geburtsgewicht leicht erhöht (47 g, 95%-CI: 1–93 g) (Makrides et al. 2006).

## Frühgeburtsbestrebungen

Nach einer Cochrane-Metaanalyse von sechs randomisierten Interventionsstudien (2 783 Schwangerschaften) waren Frühgeburtsbestrebungen bei Frauen seltener, wenn sie ein Fischöl vor der 34. SSW erhalten hatten (relatives Risiko [RR]: 0,69; 95%-CI: 0,49–0,99) (Makrides et al. 2006). Die Cochrane-Metaanalyse umfasste zwei spätere Studien nicht:

- An einer randomisierten Multicenter-Studie nahmen 961 Frauen mit Risikoschwangerschaften (Frühgeburt, intrauterine Wachstumsstörung oder schwangerschaftsinduziertem Hochdruck in einer früheren Schwangerschaft) teil. Ab der 20. SSW wurden 2,7 g/Tag EPA und DHA oder Olivenöl als Placebo gegeben. Frühgeburten wurden bei Schwangeren mit geringem oder mittlerem Fischverzehr reduziert, nicht aber bei Schwangeren mit einem hohen Fischverzehr. Die späte Gabe (ab 33. SSW) einer hohen Dosis EPA und DHA (6,3 g/Tag) war ineffektiv (Olsen et al. 2007).
- Neutral war das Ergebnis einer randomisierten Multicenter-Studie mit 852 Schwangeren mit vorhergehender Frühgeburt, die wöchentlich intramuskulär 250 mg 17-Hydroxyprogesteroncaproat erhielten (Harper et al. 2010): Bei 37,8 % (164/434) der Frauen in der Omega-3-Gruppe (2 g EPA und DHA/Tag) und bei 41,6 % (174/418) in der Placebo-Gruppe kam es zur Geburt vor der 37. SSW (RR: 0,91, 95%-CI 0,77–1,07, nicht signifikant [n.s.]).

In der Summe deuten die Studienergebnisse auf eine geringe Reduktion der Frühgeburtsbestrebungen durch EPA und DHA. Eine erneute formelle Metaanalyse steht aus.

## Präeklampsie

Hohe Spiegel an EPA und DHA in Erythrozyten und im Plasma bedeuten ein geringes Risiko für Hypertonie und Präeklampsie in der Schwangerschaft, wie sich in einigen, aber nicht allen epidemiologischen Studien zeigte (Brenna et al. 2009; Qiu et al. 2006).

## (Wochenbett)Depression

Niedrige Spiegel oder niedriger Verzehr von EPA und DHA sind mit Depression in der Schwangerschaft und im Wochenbett assoziiert (Borja-Hart et al. 2010). Von sieben Interventionsstudien zur Prävention der Wochenbettdepression waren drei positiv, allerdings waren alle Studien relativ klein (Borja-Hart et al. 2010). Sicherheit, gute Verträglichkeit und Mangel an Alternativen machen weitere Studien attraktiv. Der Autor ist beteiligt an einer Interventionsstudie, für die depressive Patienten mit einem HS-Omega-3 Index  $< 5\%$  rekrutiert werden (NCT00891826).

## Omega-3-Fettsäuren und kindliche Entwicklung

DHA und Arachidonsäure (AA) sind wichtige Strukturfettsäuren des menschlichen Gehirns. Die Versorgung mit Arachidonsäure ist in unseren Breiten unproblematisch, wenn keine extremen Ernährungsformen angewandt werden. Der Wachstumsschub des kindlichen Gehirns beginnt in der 28. SSW und dauert bis Ende des ersten Lebensjahres (Brenna u. Lapillonne 2009). Ein erhöhter Bedarf an DHA und AA besteht noch im zweiten Lebensjahr (Brenna u. Lapillonne 2009). Während der ersten sechs Lebensmonate erhalten gestillte Kinder 1,9 g DHA, während Kinder 0,9 g DHA verlieren, wenn sie eine Flaschennahrung ohne DHA erhalten (Brenna u. Lapillonne 2009). Zufuhr von DHA steigert dosisabhängig den Gehalt in der Muttermilch (Brenna et al. 2009). Zufuhr von EPA ist deutlich weniger effektiv, während Zufuhr von Alpha-Linolensäure ineffektiv ist (Brenna et al. 2009).

## Schwangerschaft

### Komplexe Hirnleistungen

Die Ernährung von Schwangeren wurde in zahlreichen randomisierten kontrollierten Interventionsstudien mit Omega-3-Fettsäuren in Dosierungen von 0,13–3,3 g EPA+DHA/Tag (zumeist um 2 g/Tag) angereichert und mit Placebo oder keiner Anreicherung verglichen (Koletzko et al. 2007; Brenna et al. 2009; Carlson 2009; Innis 2008). Parameter, die komplexe Hirnleistungen anzeigen wie Sehschärfe, Aufmerksamkeitsspannen, Koordination von Auge und Hand, Problemlösungsverhalten o. Ä. waren bei den Kindern der Mütter, die angereichert hatten, besser als bei den Kontrollen (Koletzko et al. 2007; Brenna et al. 2009; Carlson 2009; Innis 2008). Die besseren Fähigkeiten des Kindes korrelierten mit (EPA+)DHA-Spiegeln der Mutter (wenn erfasst): Hatten beispielsweise Mütter in der Schwangerschaft höhere Spiegel an EPA + DHA, so war der Intelligenzquotient ihrer Kinder im Alter von 7 Jahren signifikant höher (im Vergleich zu Müttern mit niedrigeren Spiegel; Brenna et al. 2009; Helland et al. 2008).

In epidemiologischen Studien waren kindliche kognitive Störungen wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Legasthenie, Dyspraxie oder Autismus gehäuft mit einem Mangel an EPA+DHA in Schwangerschaft und/oder Stillzeit assoziiert (Schuchardt et al. 2010). Umfangreiche Forschungen sind im Gange.

### Allergien

In einer randomisierten Studie traten Nahrungsmittelallergien seltener bei Kindern von Schwangeren auf, die mit EPA + DHA supplementierten als bei Kontrollen (Furuhjelm et al. 2009).

## Stillzeit

Muttermilch enthält EPA + DHA, wobei die Konzentration von den Spiegeln und der Ernährung der Mutter abhängt (Brenna et al. 2009). In konsistenter Weise zeigten gestillte Kinder bessere Kognition als Flaschenkinder, was auf die höheren Konzentrationen an DHA im Gehirn gestillter Kinder zurückgeführt wird (Brenna et al. 2009). Dies wird durch Befunde aus Interventionsstudien gestützt: In der bisher aussagekräftigsten Interventionsstudie zeigten gesunde, reife Neugeborene, die mit DHA angereicherte Flaschennahrung erhalten hatten, nach zwölf Monaten eine bessere Sehschärfe als vergleichbare Neugeborene, deren Flaschennahrung nicht mit DHA angereichert worden war (Birch et al. 2010). DHA wurde in drei Konzentrationen (0,32, 0,64, 0,96 %) gegeben, war sicher, aber eine Dosis-Wirkungsbeziehung bestand nicht (Birch et al. 2010). Vor dem Hintergrund vergleichbarer Interventionsstudien ist die Empfehlung zur Anreicherung der frühkindlichen Babynahrung mit DHA zu bekräftigen (Koletzko et al. 2007; Ryan et al. 2010). Ergebnisse vergleichbarer Studien an Frühgeborenen sind insgesamt ausgeprägter, aber nicht Gegenstand dieser Arbeit (Lapillonne u. Jensen 2009).

Nach der Stillzeit gibt es wenig Evidenz für die Wirksamkeit einer Gabe von EPA und DHA auf die o.g. Parameter (Koletzko et al. 2010; Ryan et al. 2010; Beyerlein et al. 2010); allerdings mindert die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren respiratorische Infekte bei Kleinkindern (18–36 Monate, Minns et al. 2010).

## Methodenkritik bisheriger Studien mit Omega-3-Fettsäuren an Schwangeren

Die bisherigen Interventionsstudien mit EPA und DHA waren nicht Teil eines koordinierten Entwicklungsprogramms, wie in der pharmazeutischen Industrie üblich, sondern Initiativen der verschiedensten Forscher. Deshalb variierten Methodik, Dosierungen, Endpunkte und weitere wesentliche Parameter stark. Zudem sind die Spiegel der essenziellen Fettsäuren EPA und DHA, von Person zu Person unterschiedlich (s. Tab. 1, s. Abb. 2), Trotzdem wurden Schwangere ohne Bestimmung ihrer Ausgangsspiegel in Interventionsstudien aufgenommen, und es wurde eine fixe Dosis Verum mit Placebo verglichen (s. oben). Bei Schwangeren mit hohen Spiegeln ist kein Effekt durch die Studienintervention zu erwarten. Da die Antwort des HS-Omega-3 Index auf Supplementation, wie erwähnt, von Person zu Person sehr unterschiedlich ist, überlappen die in Verum- und Placebo-Gruppe erreichten Spiegel. Studienteilnehmer werden vor Studienteilnahme über den möglichen Vorteil der Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren aufgeklärt. Unabhängig vom Ergebnis der Randomisierung erhöhen manche Studienteilnehmer nach eigener Erfahrung ihre Zufuhr an EPA und DHA. Im Gegensatz zu einem experimentellen Pharmakon sind Omega-3-Fettsäuren leicht verfügbar. Dazu kommt der oben diskutierte Plateau-effekt durch die Transportfunktion der Plazenta. In der Summe wird so der in Interventionsstudien erkennbare Effekt verkleinert oder neutralisiert, was zu einer inhomogenen Datenlage führt. Zukünftige Studien, die Studienteilnehmer mit niedrigen Ausgangsspiegeln rekrutieren und mit variablen Dosierungen Zielspiegel erreichen, werden wohl effektiver sein und homogenere Resultate zeigen.

## Gefahren und Nebenwirkungen der Omega-3-Fettsäuren

EPA und DHA kommen in langlebigen Raubfischen wie Hai, Schwertfisch oder Thunfisch vor, die auch mit Methylquecksilber und organischen Toxinen kontaminiert sein können (Mozaffarian u. Rimm 2006; Domingo et al. 2007). Diese Fischarten sollten daher in der Schwangerschaft gemieden werden. Andere Fischarten wie Lachs oder Makrele enthalten äußerst geringe Mengen der genannten Toxine und eignen sich daher besser. Derzeit handelsübliche Fischölpräparate enthalten die genannten Toxine aus produktionstechnischen Gründen in der Regel nicht (Mozaffarian u. Rimm 2006; Domingo et al. 2007). Schwangeren stehen also geeignete Quellen von EPA und DHA zur Verfügung (Oken u. Bellinger 2008).

In oben genannten Interventionsstudien wurden Dosierungen von EPA + DHA bis 2,7 g/Tag gut vertragen, Nebenwirkungen lagen auf dem Niveau von Placebo (Koletzko et al. 2007; Brenna et al. 2009). Die amerikanische Arzneimittelbehörde bezeichnet bis zu 3 g EPA+DHA in Fischöl (Menhaden) als sicher (FDA docket No. 1999P-5332, am 30.03.2010 aufgerufen). Bei Wahl geeigneter Quellen können Schwangere bis zu 2,7 g EPA + DHA/Tag zu sich nehmen, um ihren HS-Omega-3 Index in einen Bereich von 8–11 % zu bringen. Wie oben diskutiert, bieten höhere Spiegel keinen Vorteil. Obwohl eindeutige Daten fehlen, könnten noch höhere Spiegel (> 14 %) in Einzelfällen Blutungsneigungen hervorrufen.

## Diskussion

Die meisten Interventionsstudien mit EPA + DHA in Schwangerschaft und Stillzeit zeigten positive Effekte (s. oben), obwohl sie nicht an Ausgangsspiegeln orientiert waren. Folglich müssen bei den Studienkollektiven im Durchschnitt suboptimale Spiegel an EPA und DHA bestanden haben. Daher scheint die o. g. gegenwärtige Empfehlung zur Supplementation mit 200 mg DHA/Tag eine Minimalempfehlung, geeignet einen Mangel an essenziellen Fettsäuren (insbesondere an DHA) zu mildern.

Die international empfohlene Dosis, 200 mg DHA/Tag, orientiert sich an den niedrigsten in Interventionsstudien eingesetzten Dosierungen und am fetalen Bedarf (Koletzko et al. 2007). Höhere Dosierungen wurden problemlos vertragen (Koletzko et al. 2007). In den meisten angesprochenen Interventionsstudien wurden Spiegel von Omega-3-Fettsäuren erfasst, die in der Regel stärker mit dem Studienergebnis korrelierten als die Gruppenzuordnung auf Verum oder Placebo – was in Anbetracht der oben diskutierten Methodenkritik zu erwarten war. Aus den o. g. Gründen wird der Fettsäurestatus am besten mit dem HS-Omega-3 Index erfasst. Interventionsstudien mit einem niedrigen HS-Omega-3 Index als Einschlusskriterium wurden bislang nur in der Kardiologie und der Psychiatrie durchgeführt, mit vielversprechenden Ergebnissen (Abb. 4, Köhler et al. 2010). Eine am HS-Omega-3 Index orientierte Dosisoptimierung der Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft ist daher der bislang empfohlenen Minderung eines Mangels an Omega-3-Fettsäuren wohl überlegen (s. Tab. 2).

## HS-Omega-3 Index

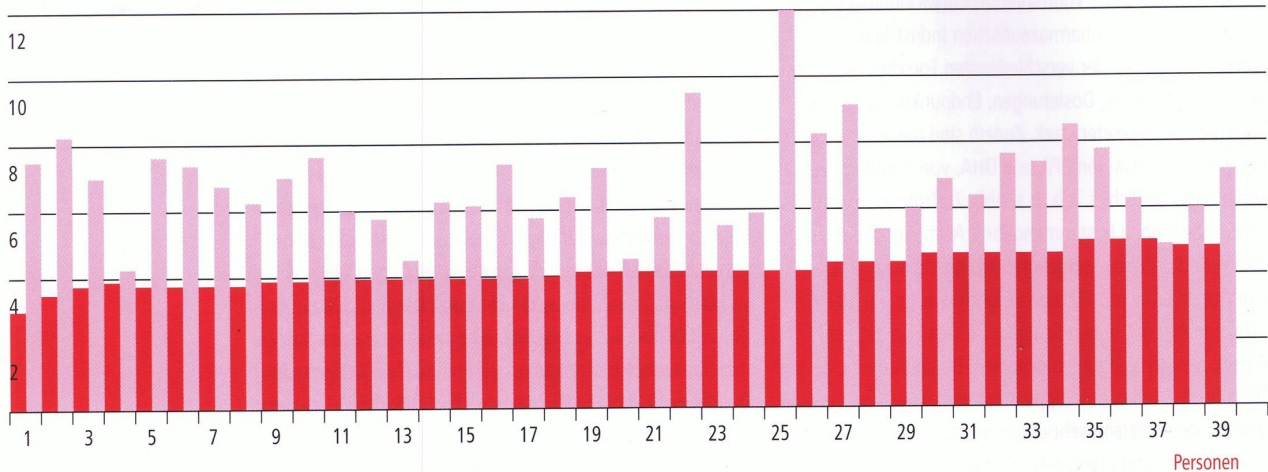


Abbildung 4: Individuelle Antwort des HS-Omega-3 Index auf Supplementation mit 0,5 g EPA+DHA für die Dauer von 8 Wochen. Jedes Individuum ist durch zwei Säulen repräsentiert, rot vor Supplementation, rosa nach Supplementation (Köhler et al. 2010)

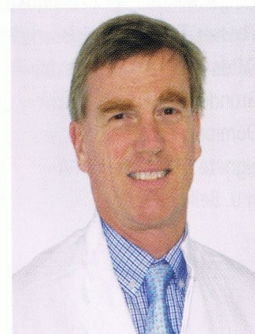
### Praktische Anwendung

Praktisch bedeutet dies die Bestimmung des HS-Omega-3 Index vor oder früh in der Schwangerschaft, um die einzusetzende Dosis EPA und DHA festzulegen. Die minimale DHA-Dosis für Schwangere mit einem HS-Omega-3 Index von 8–11 % sollte 200 mg/Tag sein, um einem Mangel vorzubeugen. Bei niedrigeren Werten muss höher dosiert werden, max. 2,7 g/Tag EPA + DHA. Eine Kontrolle nach 3–4 Monaten gibt Auskunft, ob der Zielbereich von 8–11 % durch die Ernährungsumstellung oder Supplementation erreicht wurde. Gleichzeitig werden evtl. erhöhte Spiegel von Transfettsäuren erkannt, die durch Meiden der Quellen (frittierte Speisen, hydrogenierte Speisefette) gesenkt werden können.

### Zusammenfassung

Zahlreiche renommierte internationale wissenschaftliche Fachgesellschaften empfehlen während Schwangerschaft und Stillzeit die tägliche Zufuhr von mindestens 200 mg Docosahexaensäure. Diese Empfehlungen basieren auf umfangreichen Daten aus verschiedensten Interventionsstudien, die von Epidemiologie und Wirkmechanismen unterstützt werden: Die Gabe der essenziellen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA in der Schwangerschaft wirkt sich positiv auf Frühgeburtsbestrebungen, kindliche komplexe Hirnleistungen und weitere relevante Parameter aus. Dosierungen bis 2,7 g/Tag EPA + DHA waren, wenn geeignete Quellen wie Lachs oder Fischöl gewählt wurden, sicher und wurden gut vertragen. Epidemiologische Daten weisen auf weitere positive Effekte für Mutter und Kind,

die aber noch durch Interventionsstudien zu beweisen sind. Spiegel von EPA und DHA korrelierten in der Regel eng mit klinischen Parametern. Mit der Bestimmung des HS-Omega-3 Index werden diese Spiegel erfasst, ebenso wie der Status der anderen für die Schwangerschaft relevanten Fettsäuren. Ein Mangel an EPA und/oder DHA wird ebenso erkannt, wie zu hohe Spiegel von Transfettsäuren. Die direkte Gabe von DHA steigert die Spiegel deutlich effizienter als die Gabe von Alpha-Linolensäure. Werden langlebige Raubfische vermieden, so können Schwangere ihren Bedarf an EPA und DHA aus ungefährlichen und verträglichen Quellen decken. Im Verlauf kann man kontrollieren, ob mit der Behandlung der optimale Bereich für EPA + DHA (8–11 %) und Transfettsäuren (<0,8 %) erreicht wird.



Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. C. von Schacky  
FAHA, FESC  
Präventive Kardiologie  
Medizinische Klinik  
und Poliklinik der  
Universität München  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Clemens.vonschacky@  
med.uni-muenchen.de  
und  
Omegamatrix  
Am Klopferspitz 19  
82152 Martinsried  
c.vonschacky@omegame-  
trix.eu



## Literatur

- Agostoni C, Marangoni F, Stival G, Gatelli I, Pinto F, Risé P, Giovannini M, Galli C, Riva E.** Whole blood fatty acid composition differs in term versus mildly preterm infants: small versus matched appropriate for gestational age. *Pediatr Res* 2008; 64: 298–302.
- Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Fewtrell M, Singhal A, Rosenfeld E, Lucas A, Bouwstra H, Koletzko B, von Kries R.** Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age – IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 79–84.
- Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VL, Drover JR, Castañeda YS, Minns L, Wheaton DK, Mundy D, Marunycz J, Diersen-Schade DA.** The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* 2010 Feb 3. [Epub ahead of print].
- Borja-Hart NL, Marino J.** Role of omega-3 Fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 210–6.
- Brenna JT, Lapillonne A.** Background paper on fat and fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 97–122.
- Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL.** alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 longchain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 85–91.
- Carlson SE.** Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 678S–84S.
- Domingo JL, Bocio A, Falcó G, Llobet JM.** Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* 2007; 230: 219–26.
- Donahue SM, Rifas-Shiman SL, Olsen SF, Gold DR, Gillman MW, Oken E.** Associations of maternal prenatal dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids with maternal and umbilical cord blood levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 289–96.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Holt PG, Calder PC, Taylor AL, Prescott SL.** 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.
- Duttaroy AK.** Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Prog Lipid Res* 2009; 48: 52–61.
- Furuhjelm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Böttcher MF, Fälth-Magnusson K, Duchén K.** Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1461–7.
- Hanebutt FL, Demmelmair H, Schiessl B, Larqué E, Koletzko B.** Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr* 2008; 27: 685–93.
- Harper M, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J Jr, Sorokin Y, Varner MW, Wapner RJ, Caritis SN, Iams JD, Carpenter MW, Peaceman AM, Mercer BM, Sciscione A, Rouse DJ, Ramin SM, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.** Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 234–42.
- Harris WS, von Schacky C.** The omega-3 index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212–20.
- Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, Porter CB, Borkon AM.** Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110: 1645–9.
- Harris WS, Thomas RM.** Biological variability of blood omega-3 biomarkers. *Clin Biochem* 2010; 43: 338–40.
- Helland IB, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA.** Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008; 122: e472–e479.
- Innis SM.** Dietary omega-3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 2008; 1237: 35–43.
- Köhler A, Bittner D, Löw A, von Schacky C.** Effect of a convenience drink fortified with omega-3 fatty acids on the omega-3 index. *Br J Nutr* 2010; doi:10.1017/S0007114510001054.

- Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids.** Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98: 873–7.
- Koletzko B, Uauy R, Palou A, Kok F, Hornstra G, Eilander A, Moretti D, Osendarp S, Zock P, Innis S.** Dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in children – a workshop report. *Br J Nutr* 2010; 26: 1–6. [Epub ahead of print].
- Lapillonne A, Jensen CL.** Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 143–50.
- Mahomed K, Williams MA, King IB, Mudzamiri S, Woelk GB.** Erythrocyte omega-3, omega-6 and trans fatty acids in relation to risk of preeclampsia among women delivering at Harare Maternity Hospital, Zimbabwe. *Physiol Res* 2007; 56: 37–50.
- Makrides M, Duley L, Olsen SF.** Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003402.
- Minns LM, Kerling EH, Neely MR, Sullivan DK, Wampler JL, Harris CL, Berseeth CL, Carlson SE.** Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010. [Epub ahead of print].
- Mozaffarian D, Rimm EB.** Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885–99.
- Oken E, Bellinger DC.** Fish consumption, methyl mercury, and child neurodevelopment. *Curr Op Pediatr* 2008; 20: 178–183.
- Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ.** Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 976–85.
- Qiu C, Sanchez SE, Larrabure G, David R, Bralley JA, Williams MA.** Erythrocyte omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and preeclampsia risk in Peruvian women. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 97–103.
- Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N Jr.** Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010. [Epub ahead of print].
- Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A.** Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 149–64
- Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB.** A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1858–65.
- Szajewaska 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; 83: 1337–44.
- Williams MA, King IB, Sorensen TK, Zingheim RW, Troyer BL, Zebelman AM, Luthy DA.** Risk of preeclampsia in relation to elaidic acid (trans fatty acid) in maternal erythrocytes. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 84–7.
- von Schacky C.** Omega-3 fatty acids vs. cardiac disease – the contribution of the omega-3 index. *Cell Mol Biol* 2010; 56: 90–98.
- von Schacky C.** Omega-3 Index and Sudden Cardiac Death. *Nutrients* 2010; 2: 375–8.