

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**

*Fachbereich Ökotoxikologie*

Diplomarbeit

**Die Bedeutung der Docosahexaensäure bei der Entwicklung  
der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit des Säuglings**

**vorgelegt am 01.03.2006**

**von :**

**Andrea Budziszewski**

**Referent:**

**Herr Prof. Dr. M. Hamm**

**Korreferentin:**

**Frau Prof. Dr. C. Behr-Völtzer**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -----	5
<b>1. Einleitung -----</b>	<b>6</b>
1.1. Zielsetzung -----	8
<b>2. Omega-3 Fettsäuren -----</b>	<b>9</b>
2.1 Nomenklatur - Chemische Struktur -----	9
----- 2.1.1 Langkettige mehrfach ungesättigte ? -3 Fettsäuren-----	10
2.1.2 Docosahexaensäure -----	11
2.2 Wirkungen-----	12
2.2.1 Ausgangssubstanzen für Eicosanoide-----	12
2.2.1.1 Antiarrhythmogenes Potenzial -----	13
2.2.1.2 Senkung Serumtriglyceride und Cholesterol-----	13
2.2.1.3 Effekte auf Blutrheologie und Endothelfunktion -----	14
2.2.1.4 Blutdrucksenkung -----	15
2.2.1.5 Entzündungshemmende Wirkung -----	15
2.2.2 Membranbausteine -----	16
2.3 Vorkommen von ? -3-Fettsäuren -----	17
2.3.1 Nahrungsergänzungsmittel -----	18
2.3.2 Funktionelle Lebensmittel mit ? -3-----	20
2.4 Versorgungssituation-----	21
2.4.1 Mangel-----	21
2.5 Zufuhrempfehlungen -----	22
<b>3. Kognitive und Visuelle Leistungsfähigkeit -----</b>	<b>24</b>
3.1 Definition: Kognitive Leistungsfähigkeit -----	24
3.1.1 Messmethoden-----	25
3.2 Definition: Visuelle Leistungsfähigkeit -----	26
3.2.1 Sehschärfe -----	26
3.2.1.1 Messmethoden-----	27
3.3 Nervensystem -----	29
3.3.1 Zentrale Nervensystem - Gehirn-----	29
3.3.1.1 Anatomie des Gehirns-----	29
3.3.2 Signalübertragung im Nervensystem -----	31
3.4 Sehorgan - Auge -----	33
3.4.1 Anatomie des Auges -----	33
3.4.1.1 Netzhaut -----	34
3.4.1.2 ERG-----	37
3.4.2 Sehprozess-----	37

<b>4. Docosahexaensäure in der Entwicklung des Säuglings</b>	<b>39</b>
4.1 Wirkungsspektrum der DHA	39
4.1.1 Hirnfunktion - kognitive Leistungsfähigkeit	41
4.1.2 Netzhautfunktion - visuelle Leistungsfähigkeit	43
<b>5. Studien</b>	<b>46</b>
5.1 Methodik und Vorgehensweise	46
5.2 "Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial"	48
5.2.1 Methoden	48
5.2.2 Ergebnisse	49
5.2.3 Diskussion	51
5.3 "Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion"	53
5.3.1 Methoden	53
5.3.2 Ergebnisse	54
5.3.3 Diskussion	56
5.4 "Effect of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants"	57
5.4.1 Methoden	57
5.4.2 Ergebnisse	58
5.4.3 Diskussion	60
5.5 "Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potenzial development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial"	61
5.5.1 Methoden	61
5.5.2 Ergebnisse	63
5.5.3 Diskussion	64
5.6 " A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants"	66
5.6.1 Methoden	66
5.6.2 Ergebnisse	67
5.6.3 Diskussion	69
<b>6. Ernährung des Säuglings im 1. Lebensjahr</b>	<b>70</b>
6.1 Stillen	72
6.1.1 Vorteile	72
6.1.1.1 Zusammensetzung der Muttermilch	72
6.1.2 Nachteile	73

6.2 Säuglingsanfangsnahrungen-----	75
6.2.1 Deklaration-----	75
6.2.1.1 Pre, 1, HA und Bilanzierte Diäten-----	76
6.2.2 Supplementierte Säuglingsanfangsnahrung-----	76
6.2.2.1 LCP Milupan <sup>®</sup> -----	79
6.3 Beikost-----	80
6.3.1 Fisch in der Beikost-----	81
6.3.2 Kommerzielle Beikost-----	81
<b>7. Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit-----</b>	<b>84</b>
7.1 Mehrbedarf an DHA-----	84
7.2 Empfehlungen-----	85
<b>8. Zusammenfassung / Abstract-----</b>	<b>86</b>
Abbildungsverzeichnis	90
Tabellenverzeichnis	92
Anlagenverzeichnis	93
Literaturverzeichnis	94
Eidesstattliche Erklärung	101

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Ausgeschrieben / Bedeutung</b>
AAP	American Academy of Pediatrics
BNF	British Nutrition Foundation
BRS	Behavior Rating Scale
CEBM	Oxford Center for Evidence-Based Medicine
EEG	Elektroenzephalogram
ESPGHAN (früher ESPGAN)	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EPIC	European Prospektive Investigation into Cancer and Nutrition
FPL	forced-choice preferential looking
GC	Gas-Flüssigkeits-Chromatographie, kurz: Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie/ Massenspektrometrie
GC-C-IRMS	Gaschromatographie-Verbrennungs- Isotopenverhältnis -Massenspektrometrie
Gew. %	= Gewichtsprozent, prozentualer Anteil der einzelnen Fettsäure in der Muttermilch
ISSFAL	International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids
MDI	Mental Development Index = Untertest des Bayley Scales of Infant Development
MS	Massenspektrometrie
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
p	Signifikanzniveau
PP	postpartum
PDI	Psychomotor Development Index = Untertest des Bayley Scales of Infant Development
PL	Preferential looking method, Methoden der bevorzugten Blickfixation
SSW	Schwangerschaftswoche
(U- <sup>13</sup> C)	U = uniformly = einheitlich mit <sup>13</sup> C markiert
VEP	visuell evoziertes Potential

## 1. Einleitung

Für die optimale Entwicklung des Kindes, besonders in der Perinatal- und Säuglingszeit, sind essentielle Fettsäuren von großer Bedeutung.

Studien der letzten 10-15 Jahre beschäftigten sich intensiv mit dem Einfluss der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die kognitive und visuelle Entwicklung des Säuglings. Es stellte sich heraus, dass sie dem Organismus nicht nur als Energielieferanten dienen, sondern auch zu einem hohen Anteil Strukturkomponenten in den Geweben darstellen. Besonders der Einfluss zweier Fettsäuren, der Arachidonsäure, und der Docosahexaensäure, auf die Entwicklung der visuellen und kognitiven Fähigkeiten des Säuglings rückten in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses.

Studien an Menschenaffen und anderen Versuchstieren, bei denen die Bedeutung des Fettsäuregehalts der Nahrung für die kognitive und visuelle Entwicklung untersucht worden ist, haben gezeigt, dass besonders die Docosahexaensäure in hohen Konzentrationen in den Membranphospholipiden der Netzhaut des Auges und im Nervengewebe des Gehirns eingelagert wird. (Nettleton, 1995, S.249)

Darüber hinaus deuteten diese Tierstudien daraufhin, dass die Funktion der Netzhaut und das Lernverhalten dauerhaft beeinträchtigt werden, wenn eine Störung während der Speicherung dieser langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäure in der Entwicklungsphase der Netzhaut und des Gehirns vorliegt. (Koletzko, B., 2001, S.461)

Es wird angenommen, dass die Docosahexaensäure in Konzentrationen von ca. 40 % im Gehirn und von ca. 60 % in der Netzhaut des Auges vorkommt.

(Müller, 2005, S.5) (McCann et al., 2005, 282)

Bei Studien mit Neugeborenen entdeckten Uauy-Dagach et al., dass eine unzureichende Zufuhr von  $\omega$ -3 Fettsäuren, vor allem der Docosahexaensäure, bei Frühgeborenen die Entwicklung der Seh- und Gehirnfunktion nachteilig beeinflusst.

(Uauy-Dagach et al., 1994, S.61)

Kontrovers diskutiert wird dagegen der Einfluss dieser Fettsäure bei reifgeborenen Säuglingen. So konnten Auestadt et al. keine entwicklungsfördernden Effekte durch den Zusatz dieser  $\omega$ -3 Fettsäure in der Ernährung von Reifgeborenen feststellen.

(Auestadt et al., 2001, S.372)

Hingegen Birch et al. in ihrer Studie mit reifgeborenen Säuglingen nachweisen konnten, dass diese Fettsäure, wenn sie in der frühen kindlichen Entwicklung in ausreichender Menge zugeführt wird, die zugrundeliegenden neuronalen Strukturen der Netzhaut und des Gehirns auch bei reifgeborenen Säuglingen beeinflusst. (Birch et al., 1998, S.207)

Bisher ist die Muttermilch die beste und einzig zeitlich erwiesene Quelle für langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung des Säuglings.

(Uauy-Dagach et al., 1998, S.172)

Das Fettsäuremuster der Muttermilch ist abhängig von der Ernährung der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit, variiert mit dem Alter der Mutter nach der Geburt, ob es sich um eine Früh- oder Termingeburt handelt, und wird weiterhin vom Gesundheitszustand der Mutter beeinflusst. (Uauy-Dagach et al., 1998, S.156)

So wird das Stillen in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten von Gesellschaften wie der Nationalen Stillkommission als optimale Ernährung für den Säugling in der postnatalen Entwicklung empfohlen. (Kersting et al., 2003, S.25)

In Bezug auf die ausreichende Zufuhr der Docosahexaensäure in der prä- und postnatalen Entwicklung stehen derzeit die Anreicherung von Säuglingsanfangsnahrungen, sowie die Nahrungsergänzung mit dieser Fettsäure während Schwangerschaft und Stillzeit in der Diskussion.

## **1.1 Zielsetzung**

Der Leser soll eine kurze, aber umfassende Einführung in die Thematik der Omega-3-Fettsäuren erhalten, um deren Bedeutung für die Entwicklung der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit aufzuzeigen, und damit spätere Zusammenhänge sowie die Ergebnisse der Studien verständlich sind.

Die Erklärung der Begriffe „visuelle“ und „kognitive Leistungsfähigkeit“ dient der Überleitung zur Entwicklung und dem anatomischen Aufbau des Zentralen Nervensystems (Gehirns) und des Sehorgans.

Anschließend soll dem Leser dargestellt werden, welche Bedeutung die Docosahexaensäure im 1. Lebensjahr hat, und welcher Zusammenhang zwischen dieser und dem Zentralen Nervensystem (Gehirn) und des Sehorgans besteht.

Ein detailliertes Eingehen auf ausgewählte aktuelle Studien in Bezug auf Methoden, Design, Ergebnisse und Diskussion soll eine Übersicht geben hinsichtlich der Bedeutung der Docosahexaensäure bei der Entwicklung der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit des Säuglings im 1. Lebensjahr.

Durch die Einteilung der Studien in Evidenzklassen und Härtegrade wird für den Leser die Aussagekraft und die Gewichtung der Ergebnisse verdeutlicht.

Anhand der Studienergebnisse und weiterer wissenschaftlicher Veröffentlichungen sollen Empfehlungen einerseits für die Ernährung des Säuglings im 1. Lebensjahr und andererseits für die Ernährung während Schwangerschaft und Stillzeit dargeboten werden.

## 2. Omega-3-Fettsäuren

Das folgende Kapitel soll Aufschluss darüber geben, was diese Fettsäuren sind, wie sie aufgebaut sind und welche physiologischen Funktionen sie im menschlichen Organismus haben bzw. welche Wirkungen daraus resultieren. Des Weiteren sollen das Vorkommen, die aktuelle Versorgungssituation und die zur Zeit geltenden Zufuhrempfehlungen aufgezeigt werden.

### 2.1 Nomenklatur - Chemische Struktur

Omega-3-Fettsäuren (im Folgenden als  $\omega$ -3-Fettsäuren bezeichnet) gehören zur Gruppe der mehrfach ungesättigten Fettsäuren und enthalten eine oder mehrere Doppelbindungen in ihrem Fettsäuremolekül. Anzahl, Stellung und Position der Doppelbindungen sind von entscheidendem Einfluss hinsichtlich der Eigenschaften und Funktionen der Fettsäuren im Stoffwechsel.

Die Einteilung der Omega-Fettsäuren erfolgt nach der Stellung der ersten Doppelbindung im Fettsäuremolekül vom  $\text{CH}_3$ - bzw. Methylende aus gesehen, welches gleichzeitig als Omega-Ende bezeichnet wird. Der Definition nach befindet sich daher die erste Doppelbindung bei den  $\omega$ -3-Fettsäuren am dritten C-Atom (Abb.1). (Singer, 1994, S.18)

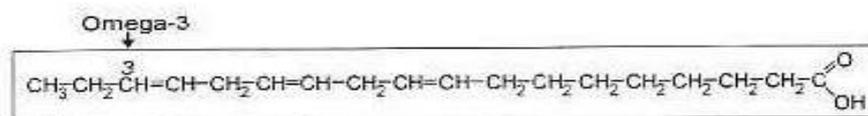


Abb. 1: Chemische Struktur der  $\omega$ -3-Fettsäuren (modifiziert nach Singer, 1994, S.19)

Die  $\omega$ -3-Fettsäuren sind essentielle Fettsäuren, die mit der Nahrung zugeführt werden müssen, da der Körper selbst nicht in der Lage ist diese zu synthetisieren. Alle mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 18, 20 oder 22 C-Atomen und zwei bis sechs Doppelbindungen sind essentielle Fettsäuren. (Singer, 1994, S.30)

Neben den  $\omega$ -3-Fettsäuren existieren noch zwei weitere Fettsäurefamilien der Omega-Reihe. Die  $\omega$ -6- und  $\omega$ -9-Fettsäuren, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird.

### 2.1.1 Langkettige mehrfach ungesättigte $\omega$ -3-Fettsäuren

Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 20 und mehr C-Atomen werden als langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LCP/LCPUFA) bezeichnet.

Die endogene Synthese dieser LCP der  $\omega$ -3-Reihe ist in der folgenden Abbildung 2 dargestellt.

Ausgangssubstanz für die  $\omega$ -3-Fettsäurenreihe ist die alpha-Linolensäure (ALA, C18:3 $\omega$ -3), aus der durch Desaturierung (Einfügen von Doppelbindungen) und Elongation (Kettenverlängerung um 2 C-Atome) die stärker ungesättigten langkettigen Vertreter der  $\omega$ -3-Fettsäuren gebildet werden.

Dazu zählen die Eicosapentaensäure (EPA, C20:5 $\omega$ -3), die Docosapentaensäure (DPA, C22:5 $\omega$ -3) und die Docosahexaensäure (DHA, C22:6 $\omega$ -3). Limitierendes Enzym dieser Fettsäuresynthese ist die  $\Delta$ -6 Desaturase. Die Aktivität dieses Enzyms ist beim Menschen begrenzt - vor allem dann, wenn es gleichzeitig für die Umwandlung von  $\omega$ -6-Fettsäuren z.B. der Linolsäure (LA, C18:2 $\omega$ -6) in höher ungesättigte Fettsäuren benötigt wird.

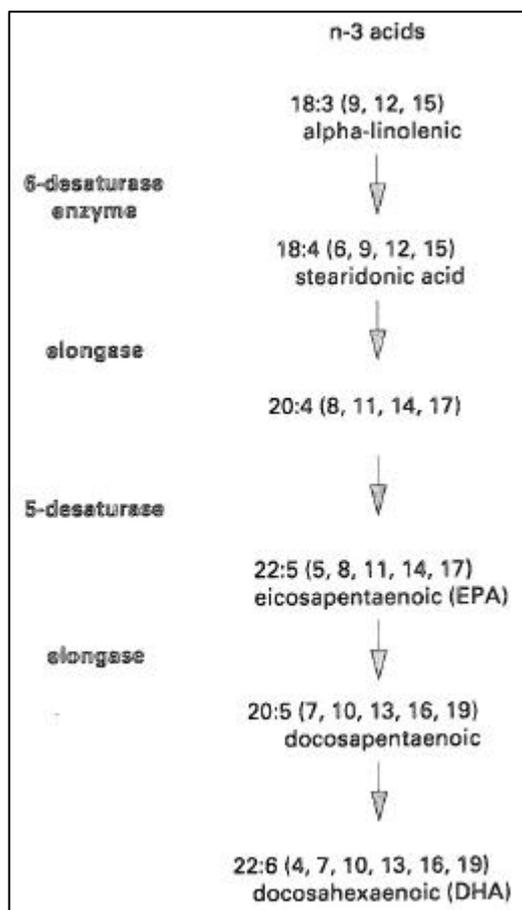


Abb. 2: Synthese der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Kurlak et al., 1999, S.149)

Da die beiden Fettsäurefamilien der  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-Reihe um das gleiche Enzymsystem konkurrieren, ist der Gehalt an den beiden Vorläuferfettsäuren, Linolsäure und alpha-Linolensäure, ausschlaggebend, welcher Syntheseweg stattfindet.

Es wird angenommen, dass ALA bei gleichzeitiger Anwesenheit von LA höchstens zu 10% in EPA verlängert wird. (Singer et al., 2003, S.298) (Bahri et al., 2002, S.96)

### 2.1.2 Docosahexaensäure

Die Docosahexaensäure ist eine  $\omega$ -3-Fettsäure mit 22 C-Atomen (gr. „docosa“) und sechs Doppelbindungen (gr. „hexa“) (Abb.3). Sie ist einerseits die ungesättigste Fettsäure in der  $\omega$ -3-Reihe, andererseits gibt es in der Natur keine Fettsäure, die mehr Doppelbindungen enthält als die DHA.

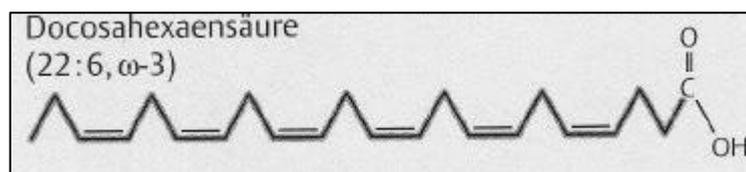


Abb. 3: Strukturformel der Docosahexaensäure (Biesalski et al., 1999, S.74)

Die DHA ist in besonders hohen Konzentrationen in den Membranphospholipiden Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin (Lecithin) und Phosphatidylserin in der grauen Gehirnsubstanz der Großhirnrinde sowie in den Zellmembranen der Photorezeptoren der Netzhaut enthalten. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass diese Fettsäure einen entscheidenden Einfluss auf eine normale Augen- und Hirnfunktion hat, und ein Mangel zu erheblichen Funktionseinschränkungen beider Organe führen kann. (Singer, 1994, S.20) (Biesalski et al., 1999, S.76)

Das Wirkungsspektrum dieser  $\omega$ -3-Fettsäure in Bezug auf die Entwicklung der Augen- und Gehirnfunktion wird in Kapitel 4 näher erläutert.

## 2.2 Wirkungen

$\omega$ -3-Fettsäuren, vor allem die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie EPA und DHA, besitzen als Ausgangssubstanzen so genannter Eicosanoide eine Reihe von gesundheitsfördernden Effekten, die in einer Vielzahl von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien untersucht worden sind. Die Ergebnisse dieser Studien rechtfertigten in den letzten Jahren den Einsatz von  $\omega$ -3-Fettsäuren zur Primärprävention in der Behandlung von Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit, und zur Sekundärprävention bei Herzrhythmusstörungen sowie dem plötzlichen Herztod. (Singer et al., 2003, S.296)

(Hahn et al., 2002, S.173)

### 2.2.1. Ausgangssubstanzen für Eicosanoide

Eicosanoide (Prostanoide, Leukotriene, Thromboxane) sind lokal wirkende, hormonähnliche Substanzen, die eine Vielzahl von Funktionen im Körper steuern oder beeinflussen. Dazu zählen u.a. die Blutdruckregulation und die Regulation von entzündlichen und immunologischen Abläufen. Des Weiteren sind sie für die Prävention von koronarer Herzkrankheit (KHK), Arrhythmien und Thrombose bedeutsam. Die Bezeichnung „Eicosanoid“ leitet sich von „eicosa“, gr. „zwanzig“, ab. Diese Substanzen, die durch 20 C-Atome im Molekül charakterisiert sind, werden durch die beiden Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxygenase im Körper aus ungesättigten Fettsäuren mit ebenso vielen Kohlenstoffatomen gebildet.

Aus der  $\omega$ -3-Fettsäurenreihe steht daher nur die EPA für die endogene Eicosanoidsynthese zur Verfügung. Die synthetisierten Eicosanoide werden als Prostanoide (Prostaglandine und Prostazykline) der Serie 3 und als Leukotriene der Serie 5 bezeichnet (Abb.4). Durch Retrokonversion kann DHA in EPA umgewandelt werden und auf diese Weise zur Synthese von Eicosanoiden verwendet werden. (Koletzko, 2005, S.9) (Singer, 1994, S.42)

(Gassmann, 2003, S.131) (Biesalski et al., 1999, S.80)

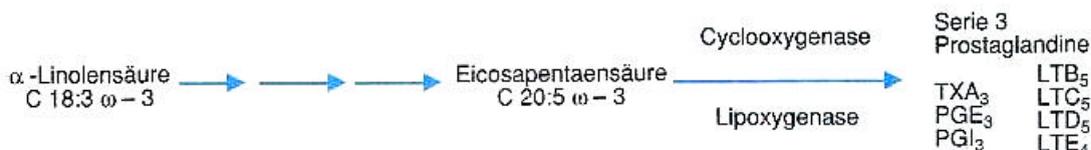


Abb. 4: Vorstufe der Eicosanoide und Eicosanoidbiosynthese (modifiziert nach Kasper, 2000, S.20)

Eine vermehrte alimentäre Zufuhr von  $\omega$ -3-Fettsäuren verschiebt das Eicosanoidgleichgewicht zwischen den Eicosanoiden der  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-Reihe zu Gunsten vasodilatatorischer, antithrombotischer sowie antiinflammatorischer Wirkungen. Dieser Effekt beruht v.a. auf der Hemmung der Eicosanoidsynthese aus Arachidonsäure (AA, C20:4  $\omega$ -6), der Vorläuferfettsäure der  $\omega$ -6-Familie. (Hahn et al., 2002, S. 176)

Diese durch weitere Untersuchungen entdeckten Wirkungen haben dazu geführt, dass sich der Einsatz von  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Therapie nicht mehr ausschließlich auf die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begrenzt. (Singer, 1994, S.43-45)

### **2.2.1.1 Antiarrhythmogenes Potenzial**

Wissenschaftliche Untersuchungen belegen, dass sich Herzrhythmus-Störungen (Arrhythmien) durch  $\omega$ -3-Fettsäuren positiv beeinflussen lassen.

In der GISSI-Präventionsstudie (1999) wurde bei insgesamt 11.324 Herzinfarktpatienten der Einfluss von  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Sekundärprävention untersucht. Die Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt ist, neben Reinfarkt und Pumpversagen, vor allem durch das Ereignis des plötzlichen Herztodes bestimmt. Die Untersuchung zeigte bei der Aufnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren (1 g/d) eine Reduktion der Gesamtmortalität um 20 %, der kardialen Mortalität um 30 %. Insgesamt soll durch die tägliche Zufuhr von  $\omega$ -3-Fettsäuren eine Reduktion des plötzlichen Herztodes von 45 % erreicht werden. (Fuhrmann, 2003, S.504)

(Arbeitskreis Omega-3 e.V., 18.01.06, [www.ak-omega-3.de](http://www.ak-omega-3.de))

### **2.2.1.2 Senkung Serumtriglyceride und LDL-Cholesterol**

Es handelt sich hierbei um die auffälligste und bislang am besten erforschte Wirkung der  $\omega$ -3-Fettsäuren. Erhöhte Blutfettwerte gehören zu den Risikofaktoren der Arteriosklerose. In einer Studie von Roche und Gibney (1999) konnte an 67 jungen gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass innerhalb von 16 Wochen eine Gabe von 1 g  $\omega$ -3-Fettsäuren eine Senkung der Triglyceridkonzentration im Serum um 25 bis 30 % zur Folge hat. Bei Personen mit erhöhten Werten kam es sogar zu einer Senkung der Triglyceride um über 50 %. (Bahri et al., 2002, S.95)

Triglyceride haben für die Blutgerinnung sowie für die Fließeigenschaften des Blutes eine große Bedeutung. Erhöhte Triglyceridwerte, wie sie bei der Hypertriglyceridämie der Fall sind, verändern die Beschaffenheit und das Fließverhalten des Blutes. Die Folge sind Durchblutungsstörungen.

Daher hat die Senkung erhöhter Serumtriglyceride durch  $\omega$ -3-Fettsäuren bzw. durch die daraus gebildeten Eicosanoide einen positiven Effekt auf die Gerinnungs- und Fließfähigkeiten des Blutes zur Folge. (Singer, 1994, S.79)

Weiterhin sind die Eicosanoide der  $\omega$ -3-Fettsäurenreihe in der Lage das „schädliche“ LDL-Cholesterol zu senken und gleichzeitig das HDL-Cholesterol ansteigen zu lassen. (Singer, 1994, S.82)

Die Ergebnisse der Lyon-Herz-Studie, die ebenfalls 1999 veröffentlicht wurden, unterstreichen den Einfluss der  $\omega$ -3-Fettsäuren auf eine ganze Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Studie konnte unter einer mediterranen Ernährung, reich an ALA, eine signifikante Senkung der Reinfarktrate erzielt werden. (Bahri et al., 2002, S.94-95)

### **2.2.1.3 Effekte auf Blutrheologie und Endothelfunktion**

Aus den  $\omega$ -3-Fettsäuren synthetisierte Eicosanoide verringern das Zusammenballen (Verklumpen) der Blutplättchen (Thrombozyten), hemmen so die Bildung von Thrombosen und verbessern damit die Durchblutung. Auch bereits gebildete Thrombosen können unter dem Einfluss von  $\omega$ -3-Fettsäuren wieder aufgelöst werden. Des Weiteren wird die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) durch  $\omega$ -3-Fettsäuren angeregt. Stickstoffmonoxid ist ein Regulatormolekül und gilt als eines der wichtigsten protektiven Systeme der Gefäßwand. Durch seine gefäßerweiternde Wirkung wirkt es sich ebenfalls positiv auf die Durchblutung aus. (Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik e.V., 30.01.06, [www.ernaehrungsmed.de](http://www.ernaehrungsmed.de))

Ferner verringern  $\omega$ -3-Fettsäuren als Bestandteil in den Membranen der roten Blutkörperchen die Viskosität des Blutes. Die Erythrozyten werden leichter verformbar, das Blut wird flüssiger und die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Körpergewebe erhöht sich.

Die Erythrozytenflexibilität ist ein bedeutender Faktor in Bezug auf das Fließverhalten des Blutes. (Siscovick, 1995, S. 1363)

Die Studie von Ros et al. (2004) zeigt, dass sich die Endothelfunktion, das heißt die Dehnbarkeit der Arterien, durch eine  $\omega$ -3-Fettsäuren-reiche Ernährung verbessern und sogar wiederherstellen lässt. Das Endothel, als innerste Gefäßschicht aller Blutgefäße, hält den Gefäßtonus aufrecht, reguliert das Gefäßwachstum, die Leukozytenadhäsion und gewährleistet einen antithrombotischen und profibrinolytischen Zustand.

(De Caterina et al., 2000, 213 S)

Ros und Mitarbeiter haben Patienten mit Hypercholesterinämie vier Wochen lang auf eine Mittelmeer-Kost gesetzt. In einer zweiten Phase, ebenfalls vier Wochen, wurde etwa 25% des Energiegehalts aus einfach ungesättigten Fettsäuren durch eine entsprechende Menge Walnüsse ersetzt. Dies hatte eine signifikante Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation zur Folge. Gleichzeitig wurde neben Gesamt- und LDL-Cholesterol auch die Konzentration von Adhäsionsmolekülen gesenkt, die an der Interaktion etwa von zirkulierenden Entzündungszellen mit der Gefäßwand beteiligt sind. Sowohl die verbesserte Gefäßelastizität als auch die verringerte Zahl schädlicher Zelladhäsionsmoleküle wurde auf das Nährstoffprofil der Walnuss zurückgeführt, die sich durch ihren hohen Anteil an ALA, im Gegensatz zu anderen Nüssen, auszeichnet. (Ros et al., 2004, S.1609-1614)  
(Ärzte Zeitung, 31.01.06, [www.aerztezeitung.de](http://www.aerztezeitung.de))

#### **2.2.1.4 Blutdrucksenkung**

Die bereits beschriebenen Wirkungen von  $\omega$ -3-Fettsäuren auf die Synthese von vasoaktiven Mediatoren kommen auch bei der moderaten Absenkung leicht bis mittel erhöhter Blutdruckwerte zum Ausdruck. Studienergebnissen zufolge beträgt die Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Mittel 0,7 bzw. 0,4 mmHg pro Gramm zugeführter  $\omega$ -3-Fettsäuren. Die hypotonischen Effekte sind umso ausgeprägter, je höher die Aufnahme von langkettigen mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren ist.  
(Hahn et al.2002, S.177)

#### **2.2.1.5 Entzündungshemmende Wirkung**

Die Hemmung von Entzündungsprozessen erreichen  $\omega$ -3-Fettsäuren dadurch, dass sie kompetitiv, durch Blockierung des Enzymsystems, die Bildung von proinflammatorischen Eicosanoiden aus AA unterbinden. (Adam, 1997 S.46)

Basierend auf wissenschaftlichen Studien werden daher  $\omega$ -3-Fettsäuren mittlerweile in die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis, Gelenkrheuma (rheumatoide Arthritis) und Gicht mit einbezogen. Auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) zeigen sie positive Effekte.  $\omega$ -3-Fettsäuren sind jedoch nicht in der Lage die hochwirksamen Medikamente in der Therapie der genannten Erkrankungen zu ersetzen, sondern sollen deren Nebenwirkungsrate reduzieren.

In 14 Studien von 1985 - 1992 wurden über 350 Patienten mit Schuppenflechte sorgfältig hinsichtlich der Wirkung von  $\omega$ -3-Fettsäuren auf den Behandlungsverlauf getestet. In der Mehrzahl dieser Untersuchungen wurde über die deutliche Besserung von Krankheitszeichen wie Rötung, Schuppung oder Juckreiz berichtet. (Singer, 1994, S.139-146)

Ferner haben klinische Studien gezeigt, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch eine Zufuhr von 0,5 - 6,4 g EPA/Tag eine dosisabhängige Besserung der Beschwerden erzielt werden konnte. (Adam, 1997 S.46)

### **2.2.2 Membranbausteine**

Die wesentliche biologische Bedeutung der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren der  $\omega$ -3-Reihe, wie EPA und DHA; resultiert aus ihrer strukturellen Funktion. Diese LCP werden in Phospholipide eingebaut und sind unverzichtbarer Bestandteil aller Membransysteme im menschlichen Körper. Die in einer Membran eingebauten Fettsäuren prägen deren Eigenschaften und Funktionalität. Sie sind wichtig für die dreidimensionale Membranstruktur, erhöhen deren Fluidität, verbessern die transmembranalen Transportvorgänge und beeinflussen die Aktivität membranständiger Enzyme. LCP der  $\omega$ -3-Reihe sind in allen Gewebelipiden zu finden, jedoch in hoher Konzentration in den Membranphospholipiden. Bekannt ist, dass 60% der Gesamtfettsäuren der Netzhaut und 40% der mehrfach ungesättigten Gehirnlipide aus DHA bestehen. (Arbeitskreis Omega-3, 2002, S.94)

### 2.3 Vorkommen von $\omega$ -3-Fettsäuren

In erster Linie sind  $\omega$ -3-Fettsäuren und deren langkettige Metabolite (DHA) in Kaltwasserfischen mit einem hohen Fettgehalt enthalten, wie Lachs, Makrele, Hering oder Thunfisch. (Posch, 2000, S.48)

Die primäre Quelle von  $\omega$ -3-Fettsäuren ist jedoch das Phytoplankton. Es dient den Fischen als Nahrungsgrundlage.

Die folgenden zwei Tabellen zeigen jene fettreichen Fischarten, die sich durch einen hohen Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren auszeichnen.

Tab. 1: Übersicht Omega-3-Fettsäurereiche Lebensmittel (modifiziert nach Singer, 1994, S.51)

Fetteiche Fische (100 g)	EPA (g)	DHA (g)	Gesamtgehalt (g)
Makrele	0,9	1,6	2,5
Hering	1,0	0,7	1,7
Thunfisch	0,4	1,2	1,6
Lachs	0,6	0,8	1,4

Tab. 2: Zusammenstellung Omega-3-Fettsäurereicher Fischarten (modifiziert nach USDA National Nutrient Database for Standard Reference 2005, 03.02.06, www.ars.usda.gov)

Fetteiche Fische (100 g)	EPA (g)	DHA (g)	Gesamtgehalt an MUF* (g)
Makrele, Atlantik	0,8	1,4	5,5
Hering, Atlantik	0,7	0,7	2,1
Hering, Pazifik	0,9	0,7	2,4
Blauflossenthunfisch	0,3	0,9	1,4
Lachs, Atlantik	0,3	1,1	2,5
Zuchtlachs, Atlantik	0,6	1,3	3,9

\* MUF, mehrfach, ungesättigte Fettsäuren

In der Literatur finden sich teilweise unterschiedliche Angaben über den Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren in den genannten Fischarten, wie es Tabelle 1 und 2 darstellen. Dies hängt u.a. davon ab, wo der Fisch gefangen wurde.

Der Grund, weshalb  $\omega$ -3-Fettsäuren bevorzugt in Kaltwasserfischen vorkommen, ist, wie bereits schon erwähnt, deren Einfluss als Bestandteil von Zellmembranen, auf deren Fluidität. Lebewesen, die in sehr kalten Gewässern existieren wollen, müssen, sehr fluide Zellmembranen besitzen. Daher kommen  $\omega$ -3-Fettsäuren bevorzugt in Kaltwasserfischen vor. (Arbeitskreis Omega-3 e.V., 18.01.06, www.ak-omega-3.de)

Im Gegensatz dazu ist ALA, als Vorläuferfettsäure der  $\omega$ -3-Reihe, nur in bestimmten Pflanzenölen vorzufinden (Tab.3). Hierzu zählen Raps-, Soja-, Perilla-, Lein- und Walnussöl.

Tab. 3: Gehalt der alpha-Linolensäure ausgewählter Pflanzenöle  
(modifiziert nach Singer, 1994, S.301)

	Gehalt an alpha-Linolensäure (C 18:3) in g/100 g
Sojaöl	9
Rapsöl	9
Walnussöl	13
Perillaöl <sup>1</sup>	64
Leinöl	6

<sup>1</sup> Samenfett der in Japan, China und Nordindien wachsenden Schwarznessel, hauptsächlich zu Anstrichzwecken eingesetzt, in Asien auch als Speiseöl verwendet, in Geruch und Geschmack ähnelt es dem Leinöl (Täufel et al., 1998, S.299)

Nicht nur der hohe Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren ist bei der Auswahl des richtigen Öles entscheidend, sondern auch dessen Verhältnis von  $\omega$ -6- zu  $\omega$ -3-Fettsäuren. So hat beispielsweise Rapsöl im Vergleich zu Sojaöl ein relativ günstiges Verhältnis dieser beiden Fettsäuren zueinander von etwa 2:1. Eine wissenschaftliche Studie konnte zeigen, dass 50 g Rapsöl/Tag zu einem EPA-Anstieg führen, der mit einer wöchentlichen Aufnahme von 50-100 g fetthaltigem Meeresfisch vergleichbar ist. (Bahri et al., 2002, S.2)

Da die Umwandlung von ALA in langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren jedoch im Körper nur in geringem Maß geschieht, müssten ca. 20 g reine ALA zugeführt werden, um die erforderliche Menge von 1 g EPA zu erreichen. Deshalb sind die genannten Pflanzenöle keine sichere Wahl für eine ausreichende Versorgung mit EPA und DHA, sondern stellen eher eine Ergänzung dar. (Arbeitskreis Omega-3 e.V., 18.01.06, [www.ak-omega-3.de](http://www.ak-omega-3.de)) (Schmitt et al., 2002, S. 224)

### 2.3.1 Nahrungsergänzungsmittel

Für Vegetarier oder Allergiker, die Fisch in ihrer Nahrung ablehnen (müssen), oder für Betroffene, die sich aus anderen Gründen nur selten dazu entschließen können Fisch in ihren Speiseplan zu integrieren, gibt es die Alternative der Nahrungsergänzungsmittel in Form von Fischölpräparaten. Sie sind meist in Kapselform, z.B. aus Gelatine zum Schutz der mehrfach ungesättigten Fettsäuren vor Oxidation, entweder als diätetische Lebensmittel in Reformhäusern oder als Arzneimittel in Apotheken erhältlich.

Der Vorteil der Fischölkapseln besteht darin, dass die im Handel erhältlichen Präparate einen standardisierten Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren aufweisen, der durch ständige Qualitätskontrollen überwacht wird. (Arbeitskreis Omega-3 e.V., 18.01.06, [www.ak-omega-3.de](http://www.ak-omega-3.de))

Die in den NEM enthaltenen Fischöle bestehen in der Regel zu 18 % aus EPA und zu 12 % aus DHA, das ergibt zusammen mit geringen Mengen anderer Omega-3-Fettsäuren (ALA, DPA) einen Wert von etwa 33 %. Das bedeutet, dass 3 g Fischölkonzentrat 1 g Omega-3-Fettsäuren entsprechen.

Nachteilig zu bewerten ist der zum Teil durch die Einnahme von Fischölkapseln auftretende „fischige“ Nachgeschmack, der sich jedoch vermeiden lässt, wenn deren Einnahme kurz vor oder während des Essens mit reichlich Flüssigkeit erfolgt.

(Arbeitskreis Omega-3 e.V., 18.01.06, [www.ak-omega-3.de](http://www.ak-omega-3.de)) (Schmitt et al., 2002, S.224)

Da Öle aus Hochseefischen bisher als Ausgangsprodukte für Fischölkonzentrate gelten, stellt sich diesem Zusammenhang allerdings auch die kritische Frage nach schwindenden Ressourcen, die die Forderung nach alternativen Quellen von  $\omega$ -3-Fettsäuren bekräftigt. (Singer et al., 2003, S.302)

So sind bereits in den USA und in Japan in nennenswerter Quantität (Mikro)Algenöle, so genannte single-cell-Öle (Einzeller-Öle), erhältlich. Sie werden biotechnologisch aus Algenmasse bzw. Plankton gewonnen, sind durch einen hohen Gehalt an DHA gekennzeichnet, und eignen sich als Zusätze für funktionelle Lebensmittel oder zur Verfütterung z.B. bei der Züchtung von Fischen in Aquakulturen. (Singer et al., 2003, S.303) (Schmitt et al., 2002, S.224)

In Deutschland ist seit 2003 auch eines dieser single-cell-Öle als Zusatz zu bestimmten Lebensmitteln zugelassen. Die Entscheidung der EU-Kommission vom 5. Juni 2003 (2003/427/EG) beinhaltet die Genehmigung des Inverkehrbringens von DHA-reichem Öl der Mikroalge „Schizochytrium sp.“ als neuartige Lebensmittelzutat.

Infolgedessen darf dieses Öl als Zusatz zu Milcherzeugnissen, Milchersatzerzeugnissen, Streichfett, Salatsoßen, Frühstückscerealien, NEM, diätetischen Lebensmitteln für besonders medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) und Lebensmitteln für eine kalorienarme Ernährung zur Gewichtsreduzierung zugefügt werden.

### 2.3.2 Funktionelle Lebensmittel mit $\omega$ -3

Um die Versorgungssituation in Deutschland mit  $\omega$ -3-Fettsäuren zu verbessern, sind seit ein paar Jahren Lebensmittel im Handel erhältlich, die mit  $\omega$ -3-Fettsäuren angereichert werden. Sie zählen zu den „funktionellen Lebensmitteln“, da sie aufgrund des Zusatzes von  $\omega$ -3-Fettsäuren einen gesundheitlichen Zusatznutzen versprechen. Das Inverkehrbringen dieser neuartigen Lebensmittel und Lebensmittelzutaten wird in der EU durch die „Novel Food Verordnung“ (EG, Nr. 258/97) geregelt. Für die Anreicherung mit  $\omega$ -3-Fettsäuren sind grundsätzlich alle Lebensmittel geeignet, die eine ölige und fettige Komponente besitzen. Bisher im Handel erhältlich sind Lebensmittel wie z.B. Brot, Brötchen, Teigwaren, Joghurt, Brotaufstrich, Margarine, Eier oder saftige Getränke, denen  $\omega$ -3-Fettsäuren zugesetzt worden sind. Prinzipiell können diese Produkte eine zusätzliche Quelle dieser wertvollen Fettsäuren darstellen. (Singer et al., 2003, S.303)

Die Akzeptanz von Fisch - insbesondere von fettreichen Salzwasserfischen - ist in Deutschland bekanntlich gering. Die zusätzliche Einbeziehung von angereicherten Lebensmitteln mit EPA und DHA kann deshalb aus verschiedenen Gründen eine sinnvolle Perspektive und brauchbare Alternative sein, um die Aufnahme der erwünschten  $\omega$ -3-Fettsäuren zu steigern.

Der Unterschied zwischen einem mit  $\omega$ -3-Fettsäuren angereicherten Lebensmittel und einem Nahrungsergänzungsmittel besteht darin, dass mit letzterem höhere diätetisch-präventive Zufuhrempfehlungen erreicht werden können. Das gilt insbesondere zur gezielten diätetischen Versorgung in der Schwangerschaft oder Stillzeit. (Bahri et al., 2002, S.98)

## 2.4 Versorgungssituation

Die Aufnahme langkettiger mehrfach ungesättigter  $\omega$ -3-Fettsäuren (EPA/DHA) liegt in Ländern mit relativ geringem Fischverzehr (Deutschland, USA) eher unter 0,1 g/Tag.

(Bahri et al., 2002, S.97)

Aus dem Ernährungsbericht 2004 der DGE wird ersichtlich, dass Frauen aus den alten bzw. neuen Bundesländern im Durchschnitt 14 bzw. 15 g/Tag mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufnehmen. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme der DHA beträgt 86 bzw. 106 mg. (DGE, 2004, S.37)

### 2.4.1 Mangel

Bei einem Mangel an  $\omega$ -3-Fettsäuren können Sehstörungen, Muskelschwäche, Zittern und Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität auftreten. Einzelne Studien zeigen, dass eine unzureichende Zufuhr an DHA bemerkenswerte Konsequenzen hat, wie ein negativer Einfluss auf die Funktion des Sehorgans bzw. die Beeinflussung der Sehschärfe (Neuringer et al., 1993), die Beeinträchtigung der Wahrnehmung (Birch et al., 2000), eine Funktionsstörung des Kleinhirns (Jamieson et al., 1999) und weitere unterschiedlich ausgeprägte neurologische Störungen. (DGE, 2000, S.54) (Haag, 2003, S.196)

Während der perinatalen Periode, dem Zeitraum zwischen dem Ende der 28. SSW und einschließlich dem 7. Lebenstag nach der Geburt, kann es zu einem Mangel der langkettigen  $\omega$ -3-Fettsäuren, speziell EPA und DHA kommen. Grund ist der hohe Bedarf, vor allem an DHA, des Ungeborenen bzw. des Säuglings in dieser Wachstumsphase. (DGE, 2000, S.54-55)

Laut Ernährungsbericht 2000 der DGE ist das Fettgewebe des normalgewichtigen und vollwertig ernährten Erwachsenen in der Lage 25 g ALA zu speichern, sodass mit einem Mangel allenfalls bei chronischer Fettmalabsorption oder bei fettfreier künstlicher Ernährung zu rechnen ist. (DGE, 2000, S.54-55)

## 2.5 Zufuhrempfehlungen

Die von der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft bzw. Vereinigung für Ernährung im Jahr 2000 gemeinsam erarbeiteten „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“ weisen die empfohlene Aufnahme essentieller Fettsäuren in Energieprozenten aus.

Für  $\omega$ -3-Fettsäuren wird für alle Altersabschnitte, egal, ob Säugling, Kind, Schwangere oder Stillende, ein geschätzter Wert von 0,5 % der täglichen Energiezufuhr veranschlagt. Es wird bei dieser Empfehlung nicht differenziert in ALA, EPA und DHA.

(Arbeitskreis Omega-3, 2002, S.96) (DGE, 2000, S.53)

Aufgrund der geringen und im jeweiligen Fall unterschiedlichen Umwandlung von ALA in EPA bzw. DHA existieren bisher keine von der DGE ausgesprochenen genauen Mengenangaben, für die Zufuhr dieser langkettigen mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren.

Im Ernährungsbericht 2004 wird angegeben, dass im Durchschnitt eine Zufuhr sehr langkettiger  $\omega$ -3-Fettsäuren (EPA und DHA) bei Frauen von etwa 150 mg/Tag erreicht wird. Dieser Wert entspricht den Zahlen einer Auswertung der EPIC-Studie und ist in Verbindung mit der Eigensynthese langkettiger  $\omega$ -3-Fettsäuren aus ALA ausreichend. (DGE, 2000, S.63)

Bei der bereits erwähnten Umwandlungsrate der ALA in deren langkettige Fettsäuren von 10 % würde sich daraus ein Beitrag an C20/C22-  $\omega$ -3-Fettsäuren von 0,15 g/Tag ergeben. (Arbeitskreis Omega-3, 2002, S.97)

So wird nach heutigen Kenntnissen eine Mindestzufuhr für die langkettigen  $\omega$ -3-Fettsäuren, wie DHA, von 0,1-0,2 g pro Tag angenommen. Optimale Mengen bzw. nutritiv wünschenswerte befinden sich im Bereich von 0,3-0,4 g pro Tag. (Singer, 1994, S.31)

(Schmitt et al., 2002, S.223)

Der Arbeitskreis Omega-3 empfiehlt, in Übereinstimmung mit weiteren wissenschaftlichen Gesellschaften und Wissenschaftlern, eine tägliche Zufuhr von 0,3-0,4 g DHA und EPA. (Arbeitskreis Omega-3 e.V., 04.02.06, [www.ak-omega-3.de](http://www.ak-omega-3.de))

Die ISSFAL hat diese Empfehlung auf 0,65 g/Tag korrigiert. Hingegen die BNF direkt zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen Wert von 1,25 g/Tag (EPA+DHA) empfiehlt. So ist aus praktischen Erwägungen eine Orientierung an der Aufnahme von etwa 1 g  $\omega$ -3-Fettsäuren pro Tag einfach und wirklichkeitsnah. (Singer et al., 2003, S.301-302)

Doch nicht nur die Aufnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren ist bedeutsam, sondern auch deren Verhältnis zu den  $\omega$ -6-Fettsäuren in der Nahrung. Die Begründung ist deren konkurrierendes Verhalten während der Biosynthese der physiologisch wichtigen langkettigen und hochungesättigten Fettsäuren. Zur Zeit liegt dieses Verhältnis in Deutschland im Durchschnitt über 7:1. Die DGE empfiehlt ein Verhältnis von weniger als 5:1.(DGE, 2000, S.54-56)

Für die Praxis bedeuten diese Empfehlungen die bevorzugte Verwendung von Raps- und Walnussöl bzw. Ölen mit einem hohen Gehalt ALA, und der Verzehr von 1-2 Seefischmahlzeiten pro Woche. (DGE, 2000, S.63)

### **3. Kognitive und visuelle Leistungsfähigkeit**

Im Folgenden wird erläutert, was unter den Begriffen „kognitive“ und „visuelle Leistungsfähigkeit“, in Bezug auf die Entwicklung des Säuglings im 1. Lebensjahr, zu verstehen ist. Des Weiteren wird auf die beiden Organe bzw. Organsysteme eingegangen, die mit diesen Fähigkeiten unmittelbar in Verbindung stehen.

#### **3.1. Definition: Kognitive Leistungsfähigkeit**

Die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit beschreibt einen Prozess, unter dem die Entwicklung all jener Funktionen zu verstehen ist, die dem Erkennen und Erfassen der Gegenstände und Personen der Umgebung und der eigenen Person gelten.

(Schraml, 1972, S.250)

Die kognitive Leistungsfähigkeit ist die Zusammenfassung einer Vielzahl von Funktionen, die das Gehirn betreffen. Dazu zählen u.a. Denken, Lernen, Konzentration, Vorstellung, Wahrnehmung, Problemlösen, Gedächtnis und Sprache. Sie werden auch unter dem Begriff „Intelligenz“ zusammengefasst. (Pschyrembel, 1997, S.768)

Die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten im Kindes- und Jugendalter wird in der gegenwärtigen entwicklungspsychologischen Literatur in verschiedene Phasen eingeteilt. Im Laufe der Jahre sind mehrere Theorien dazu entstanden. Eine der ersten Betrachtungen zur Entwicklung der kognitiven Strukturen beim Kind ist die des Psychologen Jean Piaget

(1896-1980) gewesen. (Textor, 06.02.06, [www.kindergartenpaedagogik.de](http://www.kindergartenpaedagogik.de))

Für die Thematik der vorliegenden Arbeit sind nur die beiden ersten Phasen dieser Theorie, die vorgeburtliche Entwicklung und das Säuglingsalter, von Bedeutung.

Die kognitive Entwicklung des Kindes, die individuelle Lebensgeschichte seines Empfindens, seines Wollens, Denkens und Handelns beginnt bereits mit der Empfängnis (Konzeption). Dieser Vorgang fixiert die Erbanlagen, und legt somit die Möglichkeiten der künftigen Entwicklung fest. Die Einbeziehung der vorgeburtlichen Phase in die kognitive Entwicklung des Kindes ist deshalb so bedeutungsvoll, da in der Zeit von der Empfängnis bis zur Geburt vielfältige Prozesse des Wachsens und Reifens, aber auch schon des Lernens ablaufen.

(Joswig, 14.10.05, [www.familienhandbuch.de](http://www.familienhandbuch.de))

Das an diese vorgeburtliche Phase anschließende Säuglingsalter wird nach Piaget als „sensomotorische Phase“ bezeichnet, und erstreckt sich in etwa über die ersten beiden Lebensjahre. Sie ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Fähigkeit des Kindes, einfache Wahrnehmungs- und motorische Tätigkeiten durchzuführen. Die Reflexaktivität des Neugeborenen weicht einer in höherem Maße organisierten Tätigkeit. Emotionale Äußerungen differenzieren sich zu zielgerichteten Äußerungen. Das Kind entwickelt eine Objektpermanenz, das bedeutet der Säugling erkennt, dass Dinge auch da sind, wenn er sie nicht sieht. (Psyhyrembel, 1997, S.434) (Textor, 06.02.06, [www.kindergartenpaedagogik.de](http://www.kindergartenpaedagogik.de))

### **3.1.1 Messmethoden**

Bei der Ermittlung der kognitiven Fähigkeiten des Säuglings werden mittlerweile verschiedenen Messmethoden angewendet.

Die Elektroencephalographie wird allgemein angewendet um die Hirnaktivität auf einen bestimmten Reiz z.B. visueller Art zu ermitteln. Von der Kopfhaut bis zur Schädeldecke lassen sich mit Elektroden Spannungsschwankungen ableiten, die als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet werden. In Abhängigkeit vom Alter der Kinder kann mittels unterschiedlicher Messmethoden in Form von Tests ebenfalls die kognitive Entwicklung untersucht werden. Zwei Testverfahren, die sehr häufig verwendet werden, sind der Bayley-Test (Bayley Scales of Infant Development) und der Fagan-Test, jeweils benannt nach ihren Erfindern. Die „Bayley Scales of Infant Development“ ermöglichen bereits bei Säuglingen im ersten Lebensmonat das Aufdecken von Entwicklungsverzögerungen, die Beurteilung der Effizienz von Therapiebemühungen und auch die Aufklärung der Eltern über die kindliche Entwicklung. Dieser Test gliedert sich in drei unterschiedliche Skalen: „Mental Scale“ (MDI), „Motor Scale“ (PDI) und „Behaviour Rating Scale“ (BRS). Die ersten beiden Skalen beurteilen die Kognition, die Sprache, das Sozialverhalten und die Grob- und Feinmotorik. Die dritte Skala soll die Aufmerksamkeit des Kindes, das Engagement und die emotionalen Aspekte des Verhaltens während der Testsituation sowie die Qualität der Bewegungen bewerten. (Koletzko, 2005, S.31) (Küls, 06.02.06, [www.kindergartenpaedagogik.de](http://www.kindergartenpaedagogik.de))

### **3.2 Definition: Visuelle Leistungsfähigkeit**

Die visuelle Leistungsfähigkeit umfasst das Sehvermögen bzw. die Gesamtleistung des Sehorgans. Darunter ist die Wahrnehmung von Helligkeit, Farbe, Form, Tiefe und Bewegung zu verstehen. Die Verarbeitung dieser Wahrnehmungsqualitäten erfolgt durch unterschiedliche neurologische Systeme in deutlich voneinander getrennten Hirnregionen, die zu verschiedenen Zeiten in der Entwicklung des Menschen funktionstüchtig werden. Neuere Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass das Auge bereits unmittelbar nach der Geburt in der Lage ist, Helligkeitsunterschiede wahrzunehmen und, dass die Helligkeitsempfindung in den ersten 20 Tagen nach der Geburt stark ansteigt und sich dann bis zum 60. Tag in etwa dem Wert von Erwachsenen nähert. Die Entwicklung der Helligkeitswahrnehmung soll daher im Verlauf der ersten beiden Monate abgeschlossen sein. In Bezug auf das Erkennen von Farben können Säuglinge bereits im Alter von zwei Monaten die Farben Rot, Orange, Grün und Blau unabhängig von der Leuchtdichte einwandfrei von Weiß unterscheiden. Mit drei Monaten sind Säuglinge in der Lage auch weißes Licht von blau-grünen Farblichtern auseinander zu halten. Zusammenfassend bedeutet das, dass Säuglinge bereits in der frühkindlichen Entwicklung ein normales Farbsehen besitzen. Ferner ist es ihnen möglich auch Formen und Muster wahrzunehmen. (Krombholz, 1999, S.533-557)

#### **3.2.1 Sehschärfe**

Für die vorliegende Arbeit ist die Sehschärfe (Visus), auch in Hinblick auf die folgende Auswertung einzelner Studien, als Bestimmungsgröße der visuellen Leistungsfähigkeit von Bedeutung.

Die Sehschärfe beschreibt die Fähigkeit der Netzhaut (Retina), feine Einzelheiten zu erkennen und in einem Bild aufzulösen, d.h. zwei nahe beieinander liegende Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen. Im Auge wird die Sehschärfe in der Netzhautmitte im Punkt des schärfsten Sehens bestimmt. Ferner ist diese vom optischen Apparat des Auges, wie der Länge des Augapfels und den optischen Eigenschaften von Hornhaut, Linse und Glaskörper abhängig. (Neuringer, 2000, S.259S)

Der Säugling kann, aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung des visuellen Systems, nach der Geburt noch nicht scharf sehen, da die Netzhaut des Neugeborenen noch nicht voll ausgereift ist, was sich jedoch in den ersten zwei bis sechs Monaten sehr schnell ändert. (Sanwald, 2002, S.14,17)

Dennoch ist die Sehschärfe eine der grundlegenden visuellen Fähigkeiten, die bereits schon bei Säuglingen beurteilt werden kann. (Neuringer, 2000, S.262-263S)

Zwischen Formwahrnehmung und Sehschärfe besteht eine enge Beziehung. Die Behauptung in der älteren Literatur, Neugeborene könnten nur sehr grobe Formen unterscheiden, konnte durch neuere Untersuchungsergebnisse widerlegt werden.

Sie zeigen, dass bereits ein bis sieben Tage alte Säuglinge ? der Sehschärfe Erwachsener besitzen, und mit sechs Monaten die Sehschärfe annähernd der von Erwachsenen entspricht. Diese Befunde zur Unterscheidung von Form und Farben stehen im Einklang mit anatomischen Untersuchungen, wonach die Struktur der Netzhaut bei Säuglingen im Alter von sieben Monaten weitestgehend der von Erwachsenen entspricht.

(Krombholz, 1999, S.533-557)

### **3.2.1.1 Messmethoden**

Die Sehschärfe lässt sich in verschiedene Arten unterteilen, die mithilfe unterschiedlicher Methoden gemessen werden können.

Die „Snellen eye chart“-Methode zählt zu den bekanntesten Verfahren zur Messung der Erkennungsschärfe, der Fähigkeit kleiner werdende Buchstaben, Zahlen oder Bilder auf so genannten Leseprobentafeln noch in einer bestimmten Entfernung genau erkennen zu können. Ihr Erfinder ist der niederländische Ophthalmologe Herman Snellen. (Neuringer, 2000, S.260S)

Die Gitterschärfe ist eng mit dem Empfinden von Kontrasten verbunden. Es handelt sich dabei um die Fähigkeit anhand eines Musters, z.B. aus schwarzen und weißen Streifen, Unterschiede in der Helligkeit wahrzunehmen. Die Ausprägung dieser Art von Sehschärfe wird mit dem Verfahren der „Teller acuity card procedure“, einem Satz aus 17 Sehprobentafeln mit unterschiedlich schwarz und weiß gestreiften Mustern, ermittelt. (Neuringer, 2000, S.264S)

Beide Auswertungsverfahren zählen zu den Präferenzmethoden bzw. der Methoden der bevorzugten Blickfixation (PL), wobei hauptsächlich die zuletzt genannte Methode bereits im Säuglingsalter im Rahmen der Untersuchung der visuellen Wahrnehmungsleistung angewendet wird. Diese reinen Beobachtungsverfahren basieren auf der Erkenntnis aus Beobachtungen, dass Säuglinge Muster im Vergleich zu gleichmäßig strukturierten Feldern bevorzugt betrachten. Für die „Teller acuity card procedure“ bedeutet das, dass aus der Länge der Blickfixation bei Variation der Streifenbreite darauf geschlossen werden kann, ob der Säugling die Streifen auflösen kann, d.h. ob er diese scharf sehen kann, oder nicht.

(Sanwald, 2002, S.15-18)

Ein objektiveres Verfahren zur Messung der Auflösungsfähigkeit des visuellen Systems, und daher gut geeignet zur Untersuchung der Entwicklung der Sehschärfe, ist die Methode der Ableitung, genannt VEP.

Diese elektrophysiologische Messmethode ermittelt durch kleine Plättchenelektroden, die auf der Kopfhaut platziert sind, die über die Sehrinde ableitbare Reizantwort des ZNS bzw. die Aktivität der visuellen Kortex (Sehrinde) auf die optische Reizung der Netzhaut. Wenn ein dargebotener Reiz vom visuellen System aufgelöst werden kann, wird in der Sehrinde ein visuelles Potenzial ausgelöst. Es erfolgt keine Reaktion, wenn ein Muster nicht aufgelöst werden kann.

Der optische Reiz bei einer VEP-Messung ist in der Regel ein Blitz, Schachbrett- oder Streifenmuster, bei dem helle und dunkle Anteile mit einer definierten Frequenz wechseln.

Die Untersuchungsmethode der visuell evozierten Potenziale ermöglicht es Schäden im Verlauf der Sehbahn festzustellen. (Neuringer, 2000, S.260-262S) (Pschyrembel, 1997, S.1284) (Sanwald, 2002, S.18)

### 3.3 Nervensystem

Die Grundlage für die Steuerung des menschlichen Verhaltens, das Ausführen von Willkürbewegungen, die Aufnahme von Informationen, für alle kognitiven Fähigkeiten ist das Nervensystem (NS), insbesondere das Gehirn. Es bildet zusammen mit dem Rückenmark das Zentrale Nervensystem (ZNS). Das restliche Nervensystem, das die Verbindungen des ZNS mit dem übrigen Körper gewährleistet, wird als peripheres Nervensystem (PNS) bezeichnet. (Krombholz, 1999, S.533-557)

#### 3.3.1 Zentrale Nervensystem - Gehirn

Die Entwicklung des ZNS in der Embryonalperiode beginnt bereits in den ersten Wochen nach der Konzeption mit der Bildung von Nervenplatte und Rückenmark.

Mit Beginn der Fetalperiode, Anfang der 9. SSW, sind die Organe bereits entwickelt und nehmen ihre Funktion auf. Das Gehirn macht in dieser Zeit enorme Wachstumsschübe. Die Nervenzellen und ihre Verbindungen vermehren sich rapide, und das ZNS differenziert sich weiter aus. Die Verschaltung von Gehirn und Sinnesorganen findet zwischen der 23. und 37. SSW statt. Das kindliche Gehirn ist von allen Organen dasjenige, das, bezüglich der Masse, am ehesten dem Erwachsenenzustand entspricht, eventuell mit Ausnahme des Auges. Bei der Geburt sind bereits (fast) alle Nervenzellen des Gehirns und wohl auch ein Großteil der notwendigen Verbindungen vorhanden. Dennoch beträgt zum Zeitpunkt der Geburt die Gehirnmasse mit 300-400 g nur etwa  $\frac{1}{4}$  der des Erwachsenen, dagegen entspricht mit sechs Monaten das Gehirngewicht knapp 50 % des ausgewachsenen Gehirns. Der Zuwachs des Gehirns ist darauf zurückzuführen, dass die Nervenzellen wachsen und sich viele ihrer Fortsätze und Verbindungen erst nach der Geburt ausbilden. (Krombholz, 1999, S.533-557)

##### 3.3.1.1 Anatomie des Gehirns

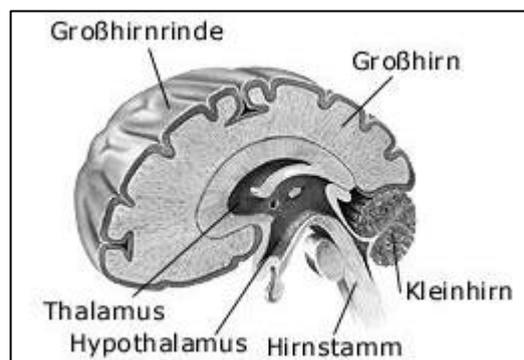


Abb. 5: Aufbau des Gehirns (Das Gesundheitsnetzwerk,05.02.06, www.g-netz.de)

Die Abbildung 5 zeigt die Unterteilung des Gehirns in Großhirn, Zwischenhirn (Thalamus und Hypothalamus), Kleinhirn und Hirnstamm (Mittelhirn). Das Großhirn wird von der Großhirnrinde (Endhirnrinde) wie ein Mantel umschlossen. Diese Schicht grauer Gehirnschicht zeichnet sich durch eine besonders hohe Konzentration an Nervenzellen (10-16 Mrd.) aus, die in sechs Schichten übereinander angeordnet sind. (Krombholz, 1999, S.533-557) (Trebsdorf, 2001, S.336)

Der größte Hirnabschnitt beim Menschen ist das Großhirn, das durch einen tiefen Längsspalt in zwei Hälften (Hemisphären) getrennt ist. In der linken Hirnhälfte sind Funktionen wie z.B. Sprache, der Umgang mit Symbolen und Sequenzen sowie Denkprozesse verankert. In der rechten Hemisphäre hingegen Fähigkeiten wie z.B. visuell-räumliche Wahrnehmung, Gefühle, Kreativität, Fantasie und Körperkoordination. Die Großhirnrinde wird aufgrund der unterschiedlichen Funktionen in folgende Abschnitte eingeteilt (Abb.6):

- Stirnlappen (Urteilsvermögen, Planung, Arbeitsgedächtnis, Persönlichkeit, Aufmerksamkeit),
- Hinterhauptslappen (Sehzentrum),
- Schläfenlappen (Hörzentrum, sensorisches Sprachzentrum),
- Scheitellappen (optisches Schreib- und Lesezentrum, Kurzzeitgedächtnis, Motorik, Körperempfindung)

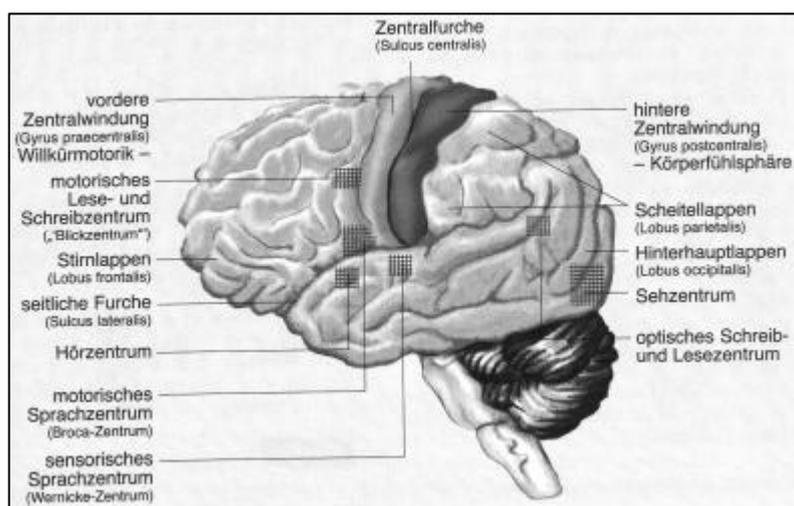


Abb. 6: Funktionszentren an der Außenfläche der Endhirnrinde (Trebsdorf, 2001, S.337)

Das Zwischenhirn umfasst zum einen den Thalamus, an dem die Umschaltung der meisten Sinnesbahnen erfolgt, wobei gleichzeitig eine „Filterung“ stattfindet, da nur die aktuell benötigten Informationen zum Großhirn weitergeleitet werden. Der andere Teil des Zwischenhirns ist der Hypothalamus, in dessen Kerngebieten die übergeordneten Zentren des vegetativen Nervensystems: Hunger- und Esszentrum, Durstzentrum, Temperaturregulationszentrum und Sexualzentrum liegen. (Trebsdorf, 2001, S.335-344)

Das Kleinhirn, ebenfalls geteilt in zwei Hemisphären, dient in erster Linie dazu, die Tätigkeit der anderen motorischen Zentren zu unterstützen und miteinander zu koordinieren. Insbesondere ist es zuständig für die Erhaltung des Gleichgewichts, der Körperhaltung sowie der Orientierung im Raum und für die reibungslose Durchführung, der vom Endhirn „entworfenen“ schnellen Zielmotorik. Das Mittelhirn, verlängertes Mark, und die zwischen diesen beiden Gehirnteilen liegende Brücke bilden den Hirnstamm (Stammhirn), dessen Aufgabe es ist, den Informationsaustausch zwischen Großhirn und Kleinhirn über die Planung und die Ausführung von Bewegungen herzustellen. Ein dichtes Netz aus Nervenzellen im Hirnstamm steuert u.a. die Bewusstseinslage. Des Weiteren entspringen im Bereich des Hirnstamms 12 paarige Nerven. Einer von ihnen ist der Sehnerv (Nervus opticus), der vom Zwischenhirn bis zur Sehnervenkreuzung reicht und die Netzhaut des Auges versorgt.

(Textor, 26.05.04, [www.familienhandbuch.de](http://www.familienhandbuch.de)) (Trebsdorf, 2001, S.335-344)

(Bayerhuber, 1998, S.212)

### **3.3.2 Signalübertragung im Nervensystem**

Das wichtigste Kontroll- und Koordinationsorgan des Körpers, das Gehirn, ist aus Nervengewebe aufgebaut. Trotz der außerordentlich komplexen Struktur des Nervengewebes besteht es im Prinzip nur aus zwei Zelltypen: Nervenzellen (Neuronen) und Gliazellen. (Lüllmann-Rauch, 2003, S.157)

#### ***Neuronen***

Ein Neuron besteht im Allgemeinen aus drei funktionell unterschiedlichen Teilen, dem Zellkörper (Perikaryon), den Dendriten, kurze, stark verästelte Fortsätze, die die empfangenen chemischen oder elektrischen Signale zum Zellkörper führen und dem Axon (Neurit), das die Erregung vom Zellkörper an nachgeschaltete Zellen weiterleitet. An den Enden ist das Axon verzweigt und weist dort verbreiterte Endknöpfchen auf, in denen sich die Neurotransmitter befinden, die durch elektrische Signale freigegeben werden.

(Krombholz, 1999, S.533-557) (Gibney, 2003, S.145) (Buselmaier, 1998, S.331)

### ***Gliazellen***

Gliazellen sind ca. zu 60 % Bestandteil der Zellmasse im Gehirn und schaffen das Milieu, das für die Funktionen der Neuronen erforderlich ist. Da es mehrere Typen von Gliazellen gibt, sind deren Aufgaben vielfältig. So agieren sie u.a. als „Platzhalter“ für die Neuronen, können den  $K^+$ -Haushalt des extrazellulären Bereichs der Neuronen regulieren, sind in der Lage überschüssige Neurotransmitter wieder aufzunehmen, sind für die Nährstoffversorgung der Neuronen zuständig aber auch für die Entsorgung abgestorbener Zellen. Darüber hinaus stellen sie durch die Ausbildung der Blut-Hirn-Schranke einen Schutz für das ZNS dar.

(Buselmaier, 1998, S.347) (Welsch, 2003, S.157)

Alle Lern- und Gedächtnisleistungen des Gehirns basieren auf der Signalübertagung zwischen den Neuronen über die Synapsen, die so genannten Schaltstellen im Gehirn.

### ***Synapsen***

Von zentraler Bedeutung für die Funktion des Nervengewebes sind die spezifischen Kontaktstellen des Axons, die Synapsen, die die Nervenzellen untereinander und mit anderen Zellen verbinden. Es wird unterschieden in elektrische und chemische Synapsen, wobei letztere häufiger und wichtiger sind. An diesen Berührungsstellen werden Transmitterstoffe (Neurotransmitter) freigesetzt, die die Signale von einer Zelle zur anderen übertragen.

(Buselmaier, 1998, S.347) (Welsch, 2003, S.157)

Die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung von Informationen in Nervenzellen sind an elektrische Vorgänge gekoppelt. Diese können jedoch nur ablaufen, wenn bewegliche Ladungsträger, wie die Ionen, sowohl außerhalb als auch innerhalb einer Nervenzelle vorhanden sind. Der Auslöser für eine Signalübertragung ist die durch physikalische oder chemische Reize induzierte elektrische Erregung (Veränderung) der Plasmamembran der Zelle. Sie wird entlang des Axons der Nervenzelle fortgeleitet und mittels der Synapsen auf eine andere Nervenzelle übertragen. Die dafür verantwortlichen Mechanismen beruhen zum einen auf elektrischen Phänomenen, die sich an der Plasmamembran abspielen, wie die Änderung des Membranpotenzials und das weitergeleitete Aktionspotenzial. Zum anderen basieren sie auf der Wirkung von chemischen Überträger-substanzen, den Neurotransmittern, die an den Synapsen freigesetzt werden. Neurotransmitter wirken sowohl erregend, als auch hemmend, indem sie an den Rezeptoren der postsynaptischen Membran eines anderen Neurons binden. Sie beeinflussen die Aktivität der postsynaptischen Zellen durch die Regulation von Ionenströmen. (Rehner et al., 2002, S.134) (Bayerhuber et al., 1998, S.176) (Lüllmann-Rauch, 2003, S.141-142)

### 3.4 Sehorgan - Auge

Das Auge befähigt den Menschen, elektromagnetische Strahlung und Wellenlängen als Licht zu empfinden, und Hell-/Dunkel-Kontraste sowie Farbunterschiede wahrzunehmen. Der übergeordnete Begriff „Sehorgan“ umfasst den Augapfel und seine Hilfseinrichtungen, u.a. Augenlider und Tränenorgane. Der Augapfel wiederum besteht aus einem äußeren, sichtbaren Teil und einem inneren Teil. (Gibney, 2003, S.168) (Lüllmann-Rauch, 2003, S.488)

#### 3.4.1 Anatomie des Auges

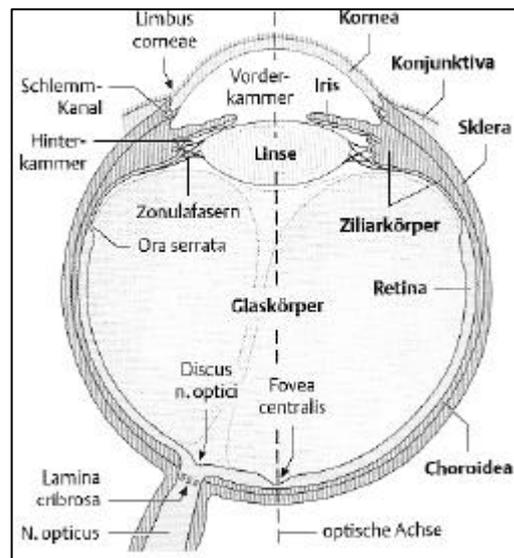


Abb. 7: Horizontalschnitt durch den Augapfel (Lüllmann-Rauch, 2003, S.488)

Die Abbildung 7 zeigt den Aufbau des menschlichen Auges. Den größten Teil des Augapfels füllt der Glaskörper aus, der von drei Schichten umschlossen wird. Dazu gehören die Lederhaut (Sklera), die Aderhaut (Choroidea) und die Netzhaut (Retina). Die Lederhaut, die der Augenkapsel ihre Festigkeit verleiht und an der die Augenmuskeln ansetzen, geht im vorderen Bereich des Augapfels in die durchsichtige Hornhaut (Kornea) über. Dieser Übergang wird als die Bindehaut (Konjunktiva) des Auges bezeichnet. Lederhaut und Hornhaut bilden zusammen die äußere Augenhaut. Die daran anschließende mittlere Augenhaut setzt sich aus der Aderhaut, dem Ziliarkörper und der farbigen Regenbogenhaut (Iris) zusammen. Die Aderhaut ist für die Blutversorgung verantwortlich. Hingegen der Ziliarkörper das Haltesystem für die Linse darstellt, für die Veränderung der Linsenkrümmung durch die Kontraktion bzw. Erschlaffung des Ziliarmuskels und für die Produktion des Kammerwassers zuständig ist.

Im Gegensatz dazu ermöglicht der Schlemm-Kanal an der vorderen Grenze und inneren Wand der Lederhaut das Abfließen des Kammerwassers. Die Aufgabe der Linse ist es mit ihrer Brechkraft, das einfallende Licht so zu bündeln, dass es auf der Netzhaut zu einem scharfen Bild zusammengefügt werden kann. Die Iris besteht aus einem Ringmuskel zum Engstellen und einem Radialmuskel zum Weitstellen der Pupille zur Regulation des einfallenden Lichtes. Die innere Augenhaut ist die Retina, deren lichtempfindlicher und lichtunempfindlicher Teil durch die Ora serrata (gezackte Grenze) getrennt ist.

(Buselmaier, 1998, S.318-320) (Sanwald, 2002, S.13)

Im Augenhintergrund bzw. in dem Bereich der Netzhaut, der der Linse gegenüberliegt, befinden sich zwei Punkte mit zum Teil bedeutender Funktion. Einerseits die Sehnervenpapille (Discus nervi optici); ein Loch in der Netzhaut, durch das der Sehnerv das Auge verlässt, und die Blutgefäße in das Augennere eintreten. Dieser Punkt wird auch aufgrund der Abwesenheit von Sinneszellen als „blinder Fleck“ bezeichnet. Andererseits die Macula lutea (Gelber Fleck), die eine kleine Vertiefung in der Netzhaut darstellt (Fovea centralis). Durch deren Dichte Besetzung mit Sinneszellen (Photorezeptorzellen) ist sie die Stelle des „schärfsten Sehens“ bzw. der Bereich mit der höchsten Sehschärfe.

(Neuringer, 2000, S.259S) (Buselmaier, 1998, S.320) (Trebsdorf, 2001, 322-323)

### **3.4.1.1 Netzhaut**

Die Netzhaut geht während der Embryonalphase aus den beiden Blättern des neuroektodermalen Augenbechers hervor, und wird aufgrund der Herkunft und Organisation als vorgeschobener Hirnanteil bezeichnet. Die Verbindung von Netzhaut und Vorderhirn bleibt durch die „retinohypothalamische Bahn“, die im Sehnerv verläuft, zeitlebens erhalten.

Als die innerste von drei übereinanderliegenden Schichten kleidet sie den hinteren Abschnitt des Augapfels aus, in dem die Photorezeptorzellen Licht in elektromagnetische Signale umsetzen, die wiederum nach anschließender neuronaler Verarbeitung innerhalb der Retina in Form von elektrischen Signalen über den Sehnerv zum Zwischenhirn geleitet und zu einem Bild kombiniert werden. (Lang, 1998, S.305) (Lüllmann-Rauch, 2003, 502-508)

(Wormer et al, 2004, .38)

Die Retina besteht aus drei hintereinander geschalteten Neuronen: den Rezeptoren (1. Neuron), den Bipolarzellen (2. Neuron) und den Ganglienzellen (3. Neuron).

Sie sind die ersten drei Neurone der Sehbahn (Abb.8).

Insgesamt wird die Retina jedoch in zehn mehr oder weniger eigenständige Schichten unterteilt. Die Photorezeptorzellen, wie zuvor erwähnt, dienen dazu Lichtreize in elektrochemische Signale umzusetzen. Die bipolaren Zellen, nehmen diese Signale auf und leiten sie an die Ganglienzellen weiter, deren Neuriten sich an der Sehnervenpapille vereinigen und die Netzhaut in Richtung Zwischenhirn verlassen.

(Lüllmann-Rauch, 2003, 502-508) (Grehn, 1998, 198-199)

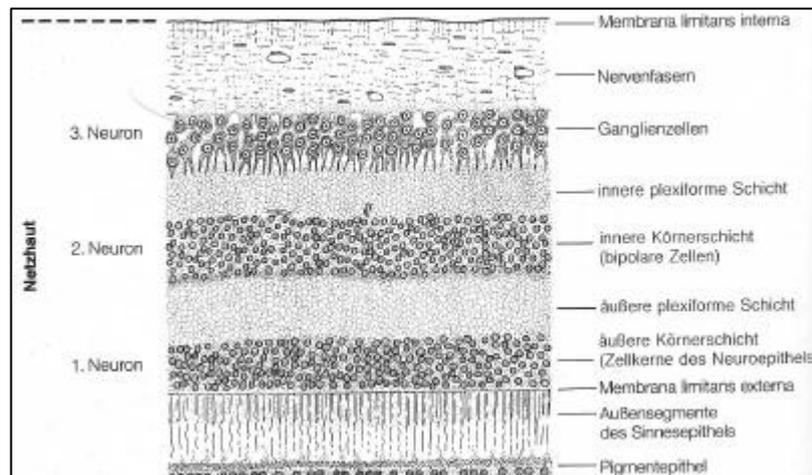


Abb. 8: Schematischer Schnitt durch die Netzhaut (modifiziert nach Grehn, 1998, S.200)

In Anbetracht des thematischen Schwerpunkts der vorliegenden Ausarbeitung ist von den Schichten der Netzhaut nur die der Photorezeptoren von besonderem Interesse. Daher wird auf die detaillierte Erläuterung der anderen Schichten verzichtet.

### ***Photorezeptorzellen***

Die Netzhaut besitzt zwei Typen von Photorezeptorzellen : Stäbchen- und Zapfenzellen (Abb.9). Die Stäbchenzellen mit hoher Lichtempfindlichkeit sind zuständig für das Dämmerungssehen, zur Wahrnehmung von Helligkeitsunterschieden, aufgrund ihrer spezifischen neuronalen Verschaltung allerdings mit geringer räumlicher Auflösung. Da es nur eine Sorte von Stäbchenzellen gibt, ist das „Stäbchen-System“ farben-blind.

Die Zapfenzellen mit geringerer Lichtempfindlichkeit sind verantwortlich für das Sehen bei Tageslicht und für die Wahrnehmung von Helligkeits- und Farbunterschieden, jedoch durch deren Verschaltung mit einer hohen räumlichen Auflösung. Es existieren drei verschiedene Typen von Zapfenzellen, die von jeweils unterschiedlichen Wellenlängen erregt werden können. Darauf basiert die Fähigkeit der Farbunterscheidung.

Der Aufbau dieser beiden Zelltypen ist grundsätzlich gleich. Die Bezeichnungen „Stäbchen“ und „Zapfen“ beziehen sich auf die unterschiedliche Form ihrer Außenglieder (Fortsätze). (Buselmaier, 1998, S.320)

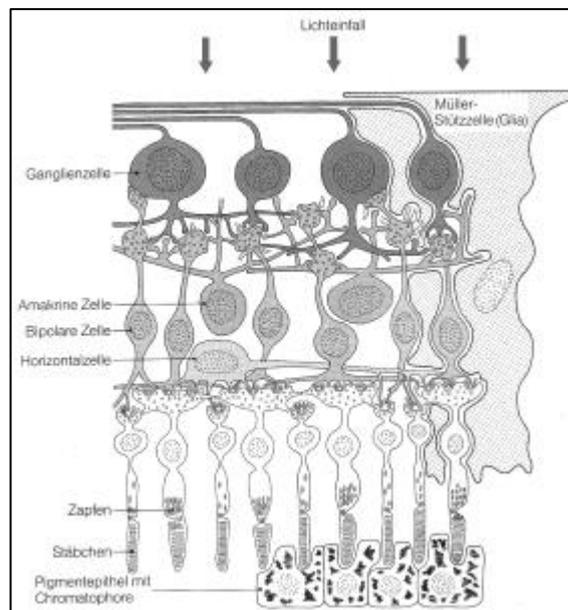


Abb. 9: Schicht der Zapfen- und Stäbchenzellen in der Netzhaut (Grehn, 1998, S.199)

In der Stäbchen- und Zapfenschicht liegen die Außen- und Innenglieder der Sehzellen. Die lichtempfindlichen Außenglieder enthalten scheibchenförmige Strukturen, die geldrollenartig übereinander liegen und als „Disks“ bezeichnet werden. Sie enthalten das lichtempfindliche Sehpigment Rhodopsin. (Buselmaier, 1998, S.320)

### ***Rhodopsin***

Das Rhodopsin zählt zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptorproteinen, bestehend aus dem Proteinanteil Opsin und dem Retinal (Retinalaldehyd). Es ist in den Membranen der Disks eingelagert. Das Retinal kann in verschiedenen Isomeren vorkommen, jedoch kann sich nur Retinal in Form von 11-cis-Retinal mit dem Opsin zum Rhodopsin verbinden.

(Bayerhuber et al., 1998, S. 194)

Diese durch Licht induzierte Stereoisomerisierung der 11-cis zur all-trans-Form des Retinals spielt bei der Photorezeption eine Schlüsselrolle. Als membrangebundener Rezeptor ist das Rhodopsin dafür zuständig, die Signalsubstanzen spezifisch zu binden bzw. physikalische Reize, wie das Licht, zu empfangen, um anschließend das Signal an die Zellen weiterzugeben.

(Rehner et al., 2002, S.167)

### 3.4.1.2 ERG

Das Elektroretinogramm, kurz ERG, ist ein elektrophysiologisches Verfahren zur Untersuchung der Netzhautfunktionen. Des Weiteren wird es als Index für das Sehvermögen bzw. die Gesamtleistung des Sehorgans verwendet. Es handelt sich dabei um die Darstellung von Depolarisations- und Repolarisationsreaktionen, hauptsächlich durch Ionenverschiebungen in den Zellmembranen, im Anschluss an einen Lichtreiz. Die Aufzeichnung erfolgt mithilfe von Elektroden. Das ERG fasst sowohl die Reaktionen der Retina als auch die Reaktionen von vielen retinalen Zelltypen zusammen. Diese werden in einem Diagramm zum einen als negative A-Welle, die von den Photorezeptorzellen erzeugt wird, und zum anderen als positive B-Welle dargestellt, die im wesentlichen die Antwort der Bipolarzellen und der Müllerstützellen der Retina darstellen. In Bezug auf die Auswertung der Ergebnisse bedeutet eine niedrige Amplitude eine langsamere bzw. schlechtere physiologische Antwort der Retina auf einen Lichtreiz und damit eine geringere Sehschärfe. Es gibt die Möglichkeit die Reaktion von Stäbchen- und Zapfenzellen getrennt zu messen, das heißt photopisch (nach Helladaption) und skotopisch (nach Dunkeladaption), durch die Wahl der entsprechenden Stimuli, wie Intensität, Farbe oder Blitzrate. (Grehn, 1998, S.39-41)

(Neuringer, 2000, S.257S)(Gibney, 2003, S. 184) (Lang, 1998, S.319-320)

### 3.4.2 Sehprozess

Der lichtbrechende (dioptrische) Apparat des Auges besteht aus der Hornhaut, dem Kammerwasser in der vorderen und hinteren Augenkammer, der elastischen Linse und dem gallertartigen Glaskörper. Der Sehprozess (Abb.10) beginnt, wenn Licht von der Hornhaut und Linse auf die Netzhaut fixiert wird, speziell auf die Schicht der Photorezeptorzellen am hinteren Teil des Auges. Diese setzen dann die Lichtenergie über eine Kaskade von biochemischen Reaktionen in neuronale Signale um.

In den Disks der Photorezeptorzellen läuft der Primärprozess des Sehens ab. Die in den Stäbchen- und Zapfenzellen enthaltenen Sehfärbstoffe, z.B. das Rhodopsin in den Stäbchenzellen, werden durch Lichtabsorption mehr oder weniger abgebaut bzw. gebleicht. Somit hat der Lichtreiz eine chemische Reaktion ausgelöst. Es schließen sich Folgereaktionen an, die zur Erregung der ableitenden Nervenfasern führen. So werden neurochemische Signale von den Photorezeptorsynapsen durch Kreisläufe in der Netzhaut abgewickelt und zusammengefasst als Nervenimpulse über die Axone der retinalen Ganglienzellen gesendet.

Sie bilden den Sehnerv (Optic nerve), und leiten die Informationen letztendlich über die Sehbahn zum Sehzentrum (Sehrinde) im Hinterhauptslappen der Großhirnrinde weiter.

(Neuringer, 2000, S.256S) (Buselmaier, 1998, S.321) (Trebsdorf, 2001, 328)

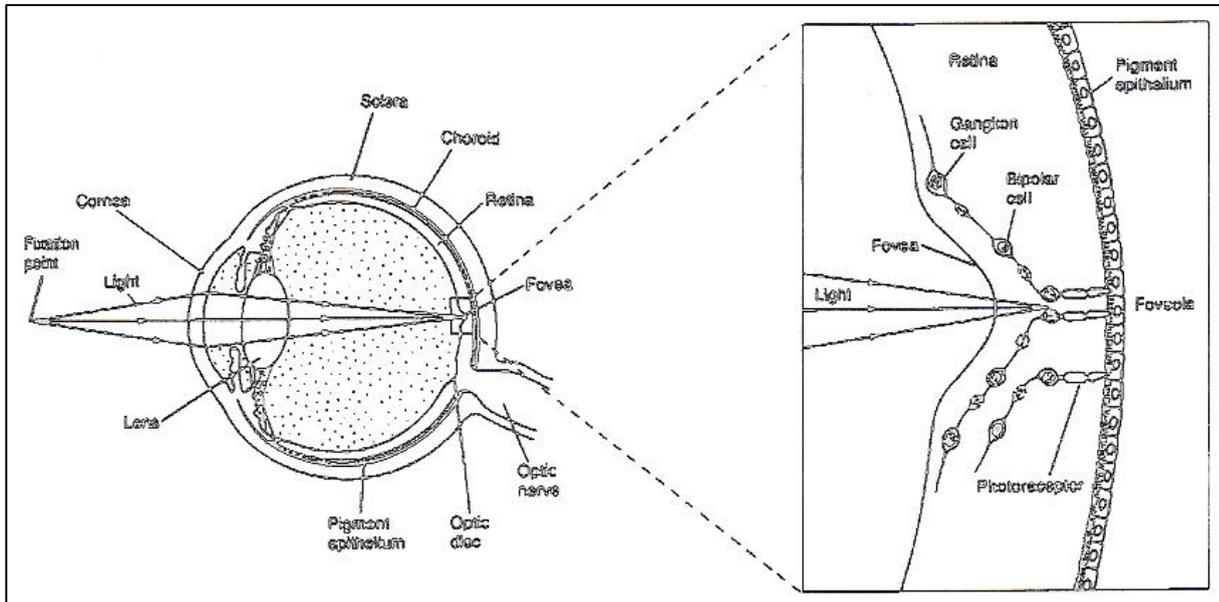


Abb. 10: Prozess des Sehens (Neuringer, 2000, S.275S)

## **4. Docosahexaensäure in der Entwicklung des Säuglings**

Im Folgenden wird, aufgrund der anschließenden Auswertung einzelner Studien und der angenommenen unterschiedlichen Bedeutung der DHA, differenziert zwischen frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen. Als reifgeborenen Säugling wird ein Neugeborenes vom 29. Lebenstag bis zum 12. Lebensmonat bezeichnet. Hingegen Frühgeborene definitionsgemäß Kinder sind, die nach der 28. und vor Beendigung der 37. SSW geboren werden.

(Biesalski et al., 1999, S.194) (Wormer et al., 2004, S. 150-151, 398)

### **4.1 Wirkungsspektrum der DHA**

Laut aktuellem Stand der Wissenschaft konnte bisher kein eindeutiger Wirkmechanismus für die DHA und die DHA-enhaltenen Phospholipide definiert werden. Es gibt daher zahlreiche Mechanismen, die das Wirkungsspektrum dieser  $\omega$ -3-Fettsäure versuchen zu erklären.

(Kitajka et al., 2004, S.10931)

Als Bestandteil von Phospholipiden im Inneren des hydrophoben Bereichs der Zellmembranen beeinflusst die DHA deren Fluidität, Dichte, Flüssigkeitszufuhr und Permeabilität. Es wird angenommen, dass die DHA als Helix-Formation (spiralförmig) in der Membran vorliegt und daher eine größere Flexibilität und Kompressibilität (Verdichtbarkeit) verursacht. (The National Academie of Sciences, 2005, S.444-445)

Durch den Einfluss der DHA auf die Beschaffenheit der Membran wird weiterhin angenommen, dass dies auch Auswirkungen auf die membrangebundenen Proteine (Enzyme), Rezeptoren sowie die verschiedenen Transportmechanismen hat. Zum Beispiel auf die Funktion der Blut-Hirn-Schranke. Diese Barriere im ZNS zwischen Blut und Nervengewebe kontrolliert selektiv den Übertritt von Stoffen aus dem Blut in das ZNS und umgekehrt. Sie schützt das ZNS vor Schwankungen der Ionenkonzentration in seinem Interzellulärraum und vor unkontrolliert einströmenden, teilweise schädlichen Stoffen. (Welsch, 2003, S.168)

Ferner kann die DHA so die Aktivität von membrangebundenen Proteinen, wie der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -abhängigen ATPase in der Plasma - oder Kernmembran, regulieren. Dieses Enzym gehört zur Klasse der Ionentransport-ATPasen und ist primär für die Aufrechterhaltung der ungleichen Verteilung von Kalium und Natrium zwischen dem intra- und extrazellulären Kompartiment verantwortlich. Dies ist eine unabdingbare Grundlage der Zellfunktion, da der durch diesen Vorgang geschaffene Ionengradient u.a. für den Transport von Nährstoffen benötigt wird. Die Verteilung der beiden Ionen sorgt des Weiteren für die Entstehung einer Ladungsdifferenz zwischen der Innen- und Außenseite der Membran, die als Membranpotenzial bezeichnet wird und die Grundlage der Vermittlung von elektrischen Signalen ist. (Rehner et al, 2002, S.18-23)

Weiterhin wird der DHA auch ein Einfluss auf die in der Membran befindlichen Rezeptoren zugesprochen, wie beispielsweise auf das in den Photorezeptorzellen liegende Rhodopsin. (Kurlak et al., 1999, S.150) (Neuringer, 2000, S.256S) (Kitajka et al., 2004, S.10931)

Es konnte durch Untersuchungen gezeigt werden, dass die DHA als Membranbestandteil an den Enden der Nervenzellen die Wirkung der beiden Neurotransmitter Dopamin und Serotonin, die an der Erregungsübertagung zwischen den Nervenzellen beteiligt sind, beeinflusst. (Kitajka et al., 2004, S.10931)

Nicht nur als Phospholipidbestandteil, sondern auch auf zellulärer Ebene soll diese Fettsäure verschiedene Auswirkungen herbeiführen. Studienergebnissen zufolge ist die DHA in der Lage Nervenzellen vor der Apoptose, dem programmierten Zelltod, zu schützen. Darüber hinaus soll die DHA das synaptische Wachstum der Zapfenzellen in der Retina während der neuronalen Entwicklung induzieren und die Funktion der Synapsen verbessern. Auch die Regulation von Nervenwachstumsfaktoren soll zu ihren Funktionen gehören sowie der Einfluss auf das Ausmaß einer Nervenzelle. (Kitajka et al., 2004, S.10931)

Kitajka und Mitarbeiter stellten fest, dass  $\omega$ -3-Fettsäuren an der Regulation der Genexpression beteiligt sind. Bei der Genexpression handelt es sich um die Weitergabe der in den DNA-Molekülen gespeicherten Information mit dem Ziel, sie in funktionelle Biomoleküle (Proteine) zu übersetzen. (Rehner et al., 2002, S.48)

Die Forschungsergebnisse von Kitajka et al. lassen vermuten, dass auch die DHA mittels Beeinflussung bestimmter Faktoren, beispielsweise während der Transkription, dem ersten Schritt zur Expression der genetischen Information, bei der Genexpression eine Rolle spielt. (Kitajka et al., 2004, S.10931-10932)

In diesem Zusammenhang konnte bisher jedoch nur der Einfluss der DPA auf so genannte Transkriptionsfaktoren, wie den PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferater receptor), festgestellt werden. Dieser durch Fettsäuren stimulierte Rezeptor spielt eine Rolle in der Regulation eines komplexen Netzwerkes von Genen, die am Glucose - und Fettstoffwechsel beteiligt sind. (Jump, 2002, S.8756-8757)

#### 4.1.1 Hirnfunktion - kognitive Leistungsfähigkeit

Die frühkindliche Phase ist gekennzeichnet durch rasche Entwicklungsprozesse, wobei die dramatischsten Entwicklungs- und Wachstumsprozesse bereits vor der Geburt stattfinden. (Krombholz, 1999, S.533-557)

So ist im letzten Drittel der Schwangerschaft (26.-40.SSW) und in den ersten Lebenswochen (bis zum 18. Lebensmonat) das Wachstum von Gehirn und Nervensystem des Säuglings am höchsten und damit auch der Bedarf an Nährstoffen. In dieser Zeit wird DHA in besonders hohen Konzentrationen für die Biogenese der synaptischen Membranen der Nervenzellen bzw. für die Differenzierung und Vervielfältigung der Nervenzellen im Gehirn benötigt. Auf der Grundlage von postmortalen Studien an Feten, Totgeburten und Frühgeburten wird angenommen, dass das fetale Gehirn in dieser Zeit ca. 50-60 mg langkettige mehrfach ungesättigte  $\omega$ -3 Fettsäuren pro Tag aufnimmt. Den größten Anteil daran hat die DHA. Deshalb steigt ihr Gehalt im Gehirn des Feten in dieser Wachstumsphase um das 3- bis 4-fache an. Zum Zeitpunkt der Geburt verringert sich vorübergehend die Speicherung von DHA im Gehirn, aufgrund der vermuteten abnehmenden Aktivität der  $\omega$ -6-Desaturase. In den ersten drei Lebensmonaten steigt jedoch die Akkumulation von DHA im Nervengewebe noch einmal auf ein Maximum an. (Koletzko, 2005, S.11) (Gibney, 2003, S.158) (Nettleton, 1995, S.255) (Bazan, 1992, S.297) (Makrides et al., 2000, 308S)

Studienergebnissen zufolge besteht ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an DHA und dem Gedächtnisverlust sowie verminderter kognitiver Funktion. Dieser Zusammenhang soll auf den folgenden Mechanismen basieren:

Es handelt sich bei dem ersten Wirkungsmechanismus um die Beteiligung der DHA am Wirkungsprinzip der lipophilen Hormone, und deren Rezeptoren, bei der Biosynthese spezieller Proteine (Genexpression). Es konnte ermittelt werden, dass die DHA als Membranbestandteil von Astrozyten (Gliazellen) den Retinoat-X-Rezeptor (RXR) aktiviert, der zu den Rezeptoren der Retinoate, die Säureform des Vitamin A, gehört. Diese wiederum zählen zu der Superfamilie der Steroid-Thyroid-Hormonrezeptoren. Neben der Retinsäure sind die Rezeptoren für Glucocorticoide, Mineralcorticoide, Progesteron, Androgene, Estrogen, Calcitriol, Schilddrüsenhormone weitere Mitglieder dieser Familie. Der RXR hat die Rolle eines weiteren nuclearen Faktors, der mit RAR (retinoic acid receptor), dem anderen Retinoatrezeptor, ein Heterodimer, eine Verbindung von zwei verschiedenen Molekülen, bildet, damit es zur Genexpression kommen kann.

Es sind bereits mehrere Gene und entsprechend mehrere Proteine bekannt, deren Transkription durch Retinoate ausgelöst oder zumindest gesteigert wird. Dazu zählen z.B. das Retinolbindungsprotein, das gluconeogenetische Schlüsselenzym Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und verschiedene Keratine. (Jump, 2002, S.8755)(Rehner, 2002, S.164,168-169)

Die Grundlage eines weiteren Wirkmechanismus ist die aus Untersuchungen resultierende Feststellung, dass ein Mangel an DHA mit einem Absinken des Phosphatidylserinspiegels in der Membran der Nervenzelle korreliert und zu einer gesteigerten Apoptose führt. Die neuronale Apoptose ist verbunden mit der Raf-1, einer proto-onkogenen Proteinkinase, und dem Plasmamembrangehalt an Phosphatidylserin. Die Raf sind Serin/Threonin Kinasen, steuern die mitogene Signalübertragung und werden u.a. durch Phosphatidylserin aktiviert. Der Mensch besitzt drei Isoformen von Raf, Raf-1, A-Raf und B-Raf.

Weitere studienbegleitende Untersuchungen zeigten, dass durch die Anreicherung von Nervenzellen vom Typ 2A mit DHA sich der Gehalt an Phosphatidylserin in der inneren Wand der Plasmamembran erhöhte. Infolge dessen steigerte sich die Translokation der Proteinkinase RAF-1 zur Membran. Diese Reaktion erniedrigte die Aktivität der Protease Caspase-3. Es handelt sich dabei um ein Enzym, das zur Hemmung des programmierten Zelltodes führt. (Jump, 2002, S.8755-8756)

Die Studie von Calon et al. (2004) belegt ebenfalls, dass die DHA entscheidend für die Funktion der Nervenzellen bzw. für die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen im Gehirn verantwortlich ist. Die nachstehende Abbildung 10 zeigt den von Calon und Mitarbeitern entdeckten Wirkmechanismus der DHA als Bestandteil der postsynaptischen Membran einer Nervenzellen.

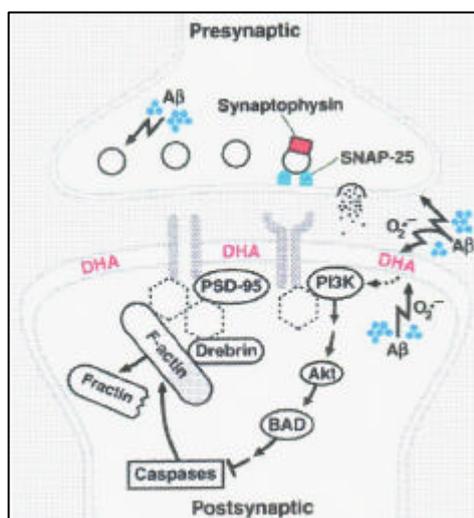


Abb. 11: Einfluss der DHA in der synaptischen Membran (Mucke et al., 2004, S.598)

Der Nervenzellen-schützende Effekt, den Calon und Mitarbeiter entdeckten, ist die PI3-Kinase/Aktin/BAD-Reaktionskette, die durch die DHA ausgelöst wird. Die Fettsäure aktiviert das Enzym PI3-Kinase und löst damit eine Reaktion aus, die die Hemmung der Caspase zur Folge hat. Dieses Enzym ist, wie bereits erwähnt, für das Absterben der Nervenzellen verantwortlich (Abb.10). (Calon et al., 2004, S.635)

Die bisher entdeckten Wirkmechanismen der DHA zeigen, dass diese Fettsäure einerseits als Bestandteil von Membranphospholipiden die Eigenschaften der Membran und der darin gebundenen, für die Zellfunktion entscheidenden Moleküle und Transportmechanismen beeinflusst. Andererseits ist die DHA auf zellulärer Ebene an der Expression von Genen beteiligt. Diese Wirkmechanismen zeigen, weshalb die DHA in der prä- und postnatalen Entwicklung für die Differenzierung und Vervielfältigung der Nervenzellen, insgesamt für die Ausbildung und Funktionsfähigkeit des Nervensystems von Bedeutung ist.

#### **4.1.2 Netzhautfunktion - visuelle Leistungsfähigkeit**

Der Einfluss der DHA auf das Sehvermögen konnte in einer Vielzahl von Studien sowohl bei frühgeborenen als auch bei reifgeborenen Säuglingen nachgewiesen werden. Die Ergänzung der Formulare Ernährung von Frühgeborenen mit DHA resultierte in einigen Studien in einer Verbesserung der Netzhautfunktion und der damit verbundenen Sehschärfe im ersten Lebensmonat. (Koletzko, B, 2001, S.461)

Makrides et al. entdeckten bei reifgeborenen Säuglingen im Lebensalter von fünf Monaten eine signifikante Korrelation zwischen der mit der Messung visuell evozierter Potentiale bestimmten Sehschärfe und den Werten der DHA in den Plasmaphospholipiden.

(Koletzko, 1997, S.45)

Die DHA wird in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten in besonders hoher Konzentration in die Zellmembranen der Photorezeptoren der Netzhaut und der Sehrinde im Hinterhauptslappen des Gehirns eingelagert.

Untersuchungen haben ergeben, dass die DHA vor allem in den Diskmembranen der Außensegmente von Stäbchenzellen vorhanden ist (Abb.12). Die Strukturlipide der Diskmembranen bestehen zu 80-90 % aus Phospholipiden mit einem niedrigen Cholesterolgehalt (8-10 %).

In den Hauptphospholipiden der Diskmembranen, Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylserin, beträgt der Anteil an DHA am gesamten Fettsäuregehalt mehr als 50 %. Studien an künstlichen Membranen haben gezeigt, dass dieser hohe Gehalt an DHA für die maximale photochemische Aktivität von Rhodopsin von Bedeutung ist. Rhodopsin umgeben von DHA-reichen Phospholipiden wird vermutlich besser durch Licht aktiviert um anschließend über weitere biochemische Reaktionen neurale Signale auszuführen. (Neuringer, 2000, S.256S)

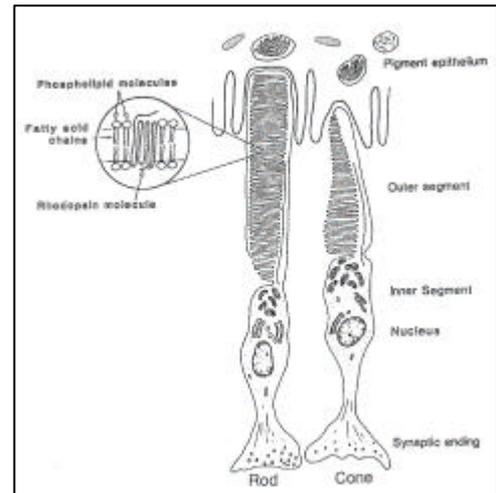


Abb. 12: Die Photorezeptorzellen der Netzhaut - Stäbchen und Zapfen (Neuringer, 2000, S.258S)

Wird das Rhodopsin durch den Lichteinfall angeregt, erfolgt im metastabilen Gleichgewicht ein Übergang von Metarhodopsin I (MI) zu Metarhodopsin II (MII) (Abb.13). Dieser Übergang ist mit einer Aneinanderreihung von Reaktionen verbunden, die die Form von Rhodopsin verändern. MII bindet und aktiviert ein G-Protein, das Transducin ( $G_t$ ), und katalysiert einen GDP-GTP Austausch, der eine cGMP spezifische Phosphodiesterase aktiviert. Dieses Enzym wiederum katalysiert die Hydrolyse von cGMP und löst damit die durch cGMP verschlossenen  $Na^+/Ca^{2+}$ -Kanäle. Diese Reaktion führt zur Hyperpolarisation der Plasmamembran an den Außensegmenten der Stäbchenzellen und zur visuellen Reizbeantwortung.

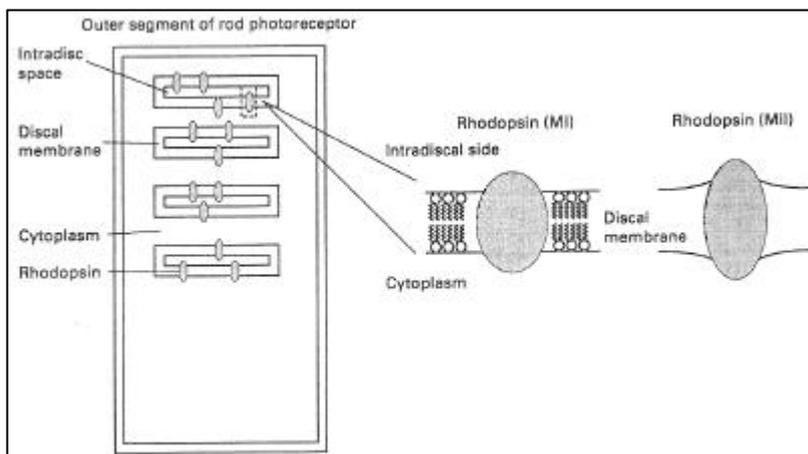


Abb. 13: Darstellung der Rhodopsin-Moleküle in der Membran der Stäbchenzellen (Kurlak et al., 1999, S.150)

Anhand von rekonstruierten Membranen konnten Litman und Kollegen feststellen, dass der Gleichgewichtszustand zur Bildung von MII in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Ungesättigtheit der Fettsäuren in den Phospholipiden steht. So erhöhen DHA-reiche Phospholipide, vor allem Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylserin, sowohl die Bildung von MII als auch das Binden an  $G_t$ . Außerdem schwächen diese Phospholipide den hemmenden Effekt von Cholesterol bei dieser Folge von chemischen Reaktionen.

(Jump, 2002, S.8755) (Kurlak et al., 1999, S. 151)

Der Einfluss DHA-reicher Phospholipide auf die Aktivität des Sehpigments Rhodopsin in den Membranen der Photorezeptorzellen zeigt, dass die DHA von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung der Sehschärfe bzw. der visuellen Leistungsfähigkeit ist.

## 5. Studien

### 5.1 Methodik und Vorgehensweise

Die für diese Diplomarbeit ausgewählten klinischen Studien sollen den aktuellen Wissensstand zum Thema: die Bedeutung der Docosahexaensäure bei der Entwicklung der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit des Säuglings. Die Literaturrecherche, die Auswahl und die Bewertung dieser Studien wurde anhand folgender Vorgehensweise durchgeführt:

#### 1. Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken:

- Datenbank Pub Med der National Library of Medicine (NLM)
- Online-Fachzeitschriftenprogramm der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg
- Elektronische Fachzeitschriftenbibliothek der Universitätsbibliothek Regensburg

#### 2. Bewertung der wissenschaftlichen Beweiskraft der Studien und deren Ergebnisse:

Zur Bewertung der Studien werden diese in Evidenzklassen eingeteilt. Dies geschieht nach den für Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u.a. von der „Agency for Health Care Policy and Research“ (AHCPR, 1992), des „Scottish Intercollegiate Guideline Network“ (SIGN, 1999) und der „Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung“ (ÄZQ, 2001) als Standard definiert worden sind. (ÄZQ, 2001, S.35-43)

Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs).
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer RCT.
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung.
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie.
III	Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien).
IV	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Abb. 14: Bewertung der publizierten Literatur entsprechend ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen (AHCPR) (Council of Europe, 2002, S.54)

Aus den Einteilungen der Studien in Evidenzklassen leiten sich für die praktische Umsetzung der Studienergebnisse im klinischen Alltag die Empfehlungsgrade (Grade of recommendation) bzw. Empfehlungsklassen A, B und C.

A	ist belegt durch schlüssige Literatur von insgesamt guter Qualität, die mindestens eine RCT enthält (Evidenzklassen Ia, Ib)
B	ist belegt durch gut durchgeführte nicht-randomisierte klinische Studien. (Evidenzklassen IIa, IIb, III)
C	ist belegt durch Berichte / Meinungen von Expertengremien, Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten; weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin. (Evidenzklasse IV)

Abb. 15: Einstufung von Empfehlungen in Empfehlungsklassen (AHCPR) (Council of Europe, 2002, S.54)

Die Gewichtung von Studien und der aus ihnen resultierenden Interventionsempfehlung wird gemäß der zugrundeliegenden Evidenz (Klasse I - IV) und der klinischen Relevanz (Empfehlungsklasse A - C) vorgenommen.

### 3. Darstellung der Studien:

Die Darstellung der Studien erfolgte nach der Checkliste zur Beschreibung randomisierter, kontrollierter Studien, einem Bestandteil des CONSORT Statement:

"Consolidated Standard of Reporting Trials": Gemeinsame Standards für die Beschreibung von Studien). (Moher, D. et al.,2004, 16-20)

Die nachstehende Tabelle beinhaltet die aus der CONSORT Checkliste ausgewählten Punkte, die zur Beschreibung der Studien dienen.

Tab. 4: Auszug aus der Checkliste zur Publikation randomisierter Studien (modifiziert nach Moher, D. et al., 2004; S.19)

Publikationsabschnitt	Punkt	Beschreibung
Titel und Zusammenfassung	1	Zuordnung zu Therapiegruppen
<b>Methoden</b>		
Probanden/Patienten	3	Einschlusskriterien der Probanden/Patienten, Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung
Intervention/Behandlung	4	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Durchführung
Ziele	5	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen
Zielkriterien	6	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien und, gegebenenfalls, alle zu Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Methoden
Fallzahlbestimmung	7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt und, falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch
<b>Ergebnisse</b>		
Patientencharakteristika zu Studienbeginn	15	Demografische (und klinische Charakteristika) aller Gruppen
Anzahl der Ein- und Ausschlüsse	13	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, mit Beschreibung von Protokollabweichungen mit Angabe von Gründen
und der ausgewerteten Probanden/Patienten	16	Anzahl der Probanden/Patienten in jeder Gruppe
Ergebnisse	17	Zusammenfassung der Ergebnisse für jede Gruppe
Unerwünschte Wirkungen	18	Angabe aller wichtigen unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen innerhalb jeder Behandlungsgruppe
<b>Diskussion</b>		
Interpretation	20	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienhypothese (n) möglicher Ursachen für Verzerrungen ("Bias") sowie Problemen durch multiple Testen
Generalisierbarkeit	21	Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität)
Bewertung der Evidenz	22	Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und anderer Publikationen zur untersuchten Fragestellung

## **5.2 "Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial"**

Fidler, N. et al., 2000

Prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie: Evidenzklasse Ib

In dieser Interventionsstudie sollten sowohl die Auswirkungen einer Supplementierung mit DHA auf die Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch als auch die Anreicherung von  $^{13}\text{C}$ -markierter DHA (Tracer) in Frauenmilch ermittelt werden, um Aufschluss über die Verteilungsvolumina der DHA in Muttermilch und deren Stoffwechselweg zu erhalten.

### **5.2.1 Methoden**

An dieser Studie nahmen 10 gesunde, stillende Frauen im Alter von 19-35 Jahren teil, die einen gesunden, reifgeborenen Säugling zur Welt gebracht hatten. Die Ernährung des Säuglings erfolgte während der Studiendauer durch das ausschließliche Stillen.

Die Randomisierung der rekrutierten Mütter in zwei Gruppen (A, Supplement und B, Placebo) erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Die Mütter erhielten vier Wochen nach der Entbindung für 13 Tage entweder ein mit DHA-angereichertes Nahrungssupplement (DHASCO<sup>TM</sup>, 100 mg DHA/Kapsel) (Tab.5) oder ein Placebo, bestehend aus einer Mischung aus Maiskeim- und Sojaöl im Verhältnis 1:1.

Die tägliche Aufnahme von DHA betrug 200 mg (2 DHASCO<sup>TM</sup> Kapseln).

Die Ernährung der Frauen wurde während der 14tägigen Supplementierung durch die Führung von 7-Tage-Protokollen dokumentiert. Die Auswertung dieser Ernährungsprotokolle erfolgte mit dem Ernährungs- und Diätberatungsprogramm Prodi 4.4.

Am 14. Studientag erhielten die Mütter aus beiden Gruppen als oralen Tracer  $^{13}\text{C}$ -markiertes DHASCO<sup>TM</sup> (2 mg/kg KG) in Bolusgabe zu einem standardisierten Frühstück (Tab.5).

Vier und sechs Wochen nach der Entbindung wurden Muttermilchproben mithilfe einer elektrischen Milchpumpe, im Anschluss an die Gabe von  $^{13}\text{C}$ -markierten DHASCO<sup>TM</sup> Kapseln, in Abständen von 0, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden, gesammelt. Dabei wurde sowohl Vor- als auch Nachmilch gewonnen, anschließend miteinander vermischt, eingefroren und bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis zur weiteren Analyse aufbewahrt.

Die quantitative Analyse der Fettsäuren der gesammelten Milchproben ist mittels Gasflüssigkeits-Chromatographie (GC) durchgeführt worden. Der  $^{13}\text{C}$ -Gehalt der DHA in den Milchproben ist durch die Gaschromatographie-Verbrennungs-Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (GC-C-IRMS) untersucht worden.

Tab. 5: Fettsäurezusammensetzung (Gew. %) von DHASCO™ und <sup>13</sup>C-markiertes DHASCO™ (modifiziert nach Fidler et al., 2000, S.1377)

Fettsäure	DHASCO™	<sup>13</sup> C-markiertes DHASCO™
C 8:0	0,1	0,0-0,3
C10:0	0,6	1,1-1,8
C12:0	4,1	7,8-9,3
C14:0	11,8	18,1-19,6
C16:0	7,6	9,0-13,2
C16:1n-7	1,7	0,9-1,0
C18:0	0,9	0,0-0,3
C18:1n-9	29,5	5,1-7,4
C20:0	0,1	0,1
C20:1n-9	0,3	0,0-0,3
C18:2n-6	1,3	/
C18:3n-3	/	/
C20:3n-3	/	/
C20:5n-3	/	/
C22:5n-3	0,5	0,2-0,4
C22:6n-3	40,1	49,3-55,4

Die Studie fand ambulant, in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität München statt.

Das Ziel dieser Studie ist es gewesen die Auswirkungen einer DHA-Supplementierung auf die Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch zu ermitteln. Des Weiteren sollte der Transfer von oral verabreichter <sup>13</sup>C-markierter DHA, in Abhängigkeit von anderen Fettsäuren wie Öl-, Palmitin- und Myristinsäure in vivo bestimmt werden.

### 5.2.2 Ergebnisse

Hinsichtlich der anthropometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht), der täglich produzierten Milchmenge und dem Fettgehalt der Milch, sowie der Ernährung während der Studie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### ***Fettsäurezusammensetzung***

Insgesamt konnten 38 verschiedene Fettsäuren durch die Auswertung der Muttermilchproben festgestellt werden.

Zu Beginn der Studie gab es keine Unterschiede in der Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch zwischen der Supplement- und der Placebo-Gruppe. Nach zweiwöchiger Nahrungsergänzung mit 200 mg DHA/d konnte, im Gegensatz zur Placebo-Gruppe, ein statistisch signifikant höherer Gehalt (ca. 1,8 mal höher) an DHA festgestellt werden (Tab. 6).

Tab. 6:  $\omega$ -3 Fettsäure-Gehalt der Muttermilch vor und nach Supplementierung (in Gew. % des gesamten Gehalts an Fettsäuren) (modifiziert nach Fidler et al., 2000, S.1379)

$\omega$ -3 Fettsäure	Supplement		Placebo	
	Studientag 0	Studientag 14	Studientag 0	Studientag 14
C18:3 $\omega$ -3	0,8	0,77	0,57	0,7
C20:5 $\omega$ -3	0,06	0,05	0,07	0,05
C22:5 $\omega$ -3	0,21	0,15	0,17	0,15
<b>C22:6 <math>\omega</math>-3</b>	<b>0,29</b>	<b>0,37*</b>	<b>0,28</b>	<b>0,21*</b>
$\omega$ -n-3 Fettsäuren	0,62	0,64	0,52	0,46

\* p = 0,003

Zwischen der 4. und 6. Woche nach der Entbindung stieg der DHA-Gehalt in der Supplement-Gruppe an, währenddessen in der Placebo-Gruppe ein Absinken beobachtet werden konnte.

Auch infolge der am 14. Studientag stattgefundenen oralen Tracergabe bei beiden Gruppen ist der DHA-Gehalt der gesammelten Muttermilchproben nach 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden in der Supplement-Gruppe höher geblieben. Der maximale Gehalt an DHA in der Muttermilch konnte bei der Supplement-Gruppe sechs Stunden nach der Gabe von  $^{13}\text{C}$ -markierter DHASCO<sup>TM</sup> gemessen werden. Die Muttermilchproben, entnommen nach 24, 36 und 48 Stunden, zeigten einen DHA-Gehalt, unterhalb des Wertes vor der oralen Tracergabe. Bei der Placebo-Gruppe ist das Maximum der DHA-Anreicherung erst nach 12 Stunden eingetreten, und in den folgenden Stunden oberhalb des Ausgangswertes geblieben (Abb.16).

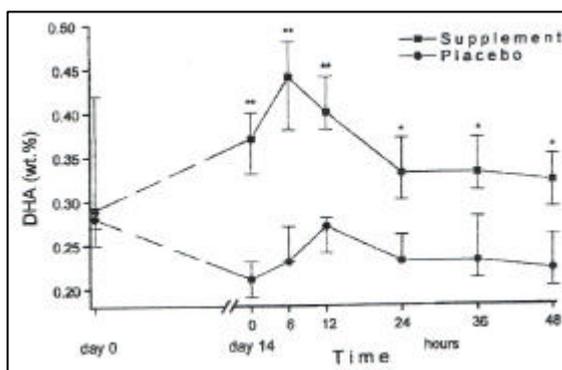


Abb. 16: DHA-Gehalt der Muttermilch vor und nach 14 Tagen infolge einer Nahrungsergänzung (DHASCO<sup>TM</sup>) oder Placebo-Einnahme

Die Ergebnisse lassen einen linearen Zusammenhang zwischen der diätetischen Aufnahme von DHA und dem DHA-Gehalt der Muttermilch vermuten. Gleichmaßen wird ein derartiger Zusammenhang zwischen der täglichen DHA-Zufuhr über die Nahrung und der Menge, die in die Muttermilch übergeht, angenommen.

### **Transfer von DHA in Muttermilch**

Durch die GC-C-IRMS-Messung konnten nach Verabreichung der Tracergabe die Anreicherungsmuster von sieben darin enthaltenen Fettsäuren gemessen werden. Für die DHA ist das Maximum der Anreicherung mit  $^{13}\text{C}$  12 Stunden nach der Tracergabe eingetreten. Die beiden Gruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der  $^{13}\text{C}$ -markierten DHA in der Muttermilch. Durch die Berechnung der „relativen und kumulativen Wiederfindung“ der DHA beider Gruppen, d.h. der Anreicherung in Muttermilch ausgedrückt in Prozent der aufgenommenen Tracerdosis, konnte während der 48stündigen Beobachtung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p < 0,01$ ).

Neben der DHA befanden sich im Tracer noch andere Fettsäuren, wie die Myristin-, Palmitin- und Ölsäure, von denen die relative und kumulative Wiederfindung ermittelt worden ist. Die maximale Sekretion der Palmitinsäure (2,10 %) wurde 12 Stunden nach Tracergabe erreicht, hingegen diese bei Myristin- (0,19 %) und Oleinsäure (2,67 %) sowie DHA (2,04 %) erst nach 24 Stunden eingetreten ist (Abb.17).

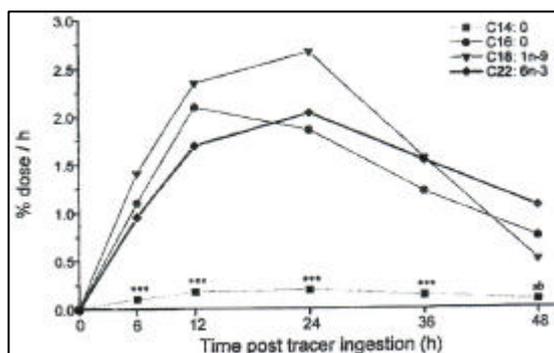


Abb. 17: Prozentuale Aufnahmedosis der  $^{13}\text{C}$ -markierten Fettsäuren in die Muttermilch nach unterschiedlichen Zeiten

Durch den Vergleich der Sekretionsmuster dieser Fettsäuren konnte zwischen der Supplement- und der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) für den Transfer der Fettsäuren ermittelt werden.

### **5.2.3 Diskussion**

Die Ergebnisse lassen einerseits vermuten, dass die diätetische Aufnahme von DHA einen Effekt auf deren Gehalt in der Muttermilch hat.

Andererseits zeigt das untersuchte Sekretionsmuster von markierten Fettsäuren in der Muttermilch, dass der Transfer von durch die Ernährung zugeführter DHA in die Muttermilch nicht vergleichbar ist mit dem anderer Fettsäuren, wie der Palmitin- und Oleinsäure.

Es gibt verschiedene Quellen, aus denen die Fettsäuren der Muttermilch stammen:

aus der Mobilisierung körpereigener Fettdepots, aus der endogenen Synthese aus Vorläuferfettsäuren und direkt aus der Nahrung. Es wird angenommen, dass ca. 20 % der täglichen Supplementierung von 0,2 g DHA in die Muttermilch abgesondert werden.

Die Studie von Makrides et al., kam zu dem gleichen Ergebnis. An dieser Studie nahmen insgesamt 52 stillende Frauen teil, die fünf Tage nach der Entbindung randomisiert wurden, und dann bis zur 12. Woche nach der Geburt täglich entweder 0 g (Placebo), 0,2 g, 0,4 g, 0,9g oder 1,3 g DHA (DHASCO<sup>TM</sup>-Kapseln ) erhielten. Die analytischen Untersuchungen der Muttermilch bestätigten, dass während der gesamten Supplementierung ca. 20 % der aufgenommenen DHA in die Muttermilch übergegangen sind.

In Übereinstimmung mit der Studie von Makrides et al. konnte gezeigt werden, dass eine ergänzende Zufuhr von DHA keinen nennenswerten Einfluss auf den Gehalt anderer Fettsäuren in der Muttermilch hat. Im Gegensatz dazu berichteten weitere Studien, in denen Fischöl supplementiert wurde, nicht nur über einen Anstieg der DHA, sondern auch von anderen im Fischöl enthaltenen Fettsäuren (EPA, DPA). Obwohl DHA durch Retrokonversion in EPA und DPA umgewandelt werden kann, ist dies beim Menschen nur in sehr geringem Maß der Fall. Brossard et al. zeigten anhand des Fettsäuremusters unterschiedlicher Plasmalipid-Proben, dass ca. 1,4 % der aufgenommenen <sup>13</sup>C-markierten DHA innerhalb von drei Tagen retrokonvertiert werden. Dies bekräftigt die Hypothese der vorliegenden Studie, dass der beobachtete Anstieg von EPA und DPA nicht aus der Zurückumwandlung von DHA resultiert, sondern das Ergebnis der direkten Zufuhr dieser Fettsäuren über die Ernährung ist.

Weiterhin unterstützen die Ergebnisse von Makrides et al. den in der Studie beobachteten direkt proportionalen Zusammenhang zwischen dem DHA-Gehalt der Nahrung und deren Gehalt in der Muttermilch.

Die maximale <sup>13</sup>C-Anreicherung von DHA, Myristin-, Palmitin- und Oleinsäure in der Muttermilch konnte 12 Stunden nach Tracergabe gemessen werden. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie von Demmelmaier et al. unterstützt. Hachey et al. hingegen beobachteten ein Maximum der <sup>13</sup>C-Anreicherung 8-10 Stunden nach einer Tracergabe. Es wird daher vermutet, dass durch eine häufigere Probenentnahme dieses Ergebnis auch in der vorliegenden Studie hätte gemessen werden können.

Die Kinetik und die kumulative Wiederfindung  $^{13}\text{C}$ -markierter Fettsäuren, die in einer Zeitspanne über 48 Stunden in die Muttermilch übergegangen sind, ist für DHA, Olein- und Palmitinsäure gleich, jedoch für Myristinsäure verschieden. Dies stimmt mit den bei Hachey et al. beschriebenen Werten überein.

Crawford et al. postulierten einen selektiven materno-fetalen Transfer von LCPUFA durch die Plazenta. Es wird kontrovers diskutiert, ob auch die DHA über einen solchen ausgewählten Mechanismus in die Muttermilch gelangt. Hachey et al. konnten keine Unterschiede im Sekretionsmuster von Linol-, Olein- und Palmitinsäure bei stillenden Frauen feststellen. Ebenso entdeckten Makrides et al. in ihrer Studie keine gegenüber anderen Fettsäuren bevorzugte Umsetzung der DHA in die Muttermilch. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass beim gleichzeitigen Transfer von Palmitin- und Oleinsäure keine selektive Aufnahme der DHA aus der Nahrung in die Muttermilch stattfindet.

### **5.3 "Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion"**

Montgomery, C. et al., 2003

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblind- Studie: Ib

Säuglinge erhalten die DHA pränatal über die Plazenta und postnatal über die Muttermilch. Im Rahmen dieser Studie soll die Hypothese untersucht werden, ob eine Supplementierung während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft den mütterlichen und fetalen DHA Status erhöhen kann.

#### **5.3.1 Methoden**

In diese Studie wurden 100 gesunde werdende Mütter aufgenommen, die zum Termin, einfach gebären sollten, und sich bereits entschlossen hatten, ihr Neugeborenes zu stillen und/oder mit einer Säuglingsanfangsmilchnahrung zu ernähren.

Bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen ist zwischen Frauen, die bereits schon einmal schwanger gewesen sind, und Erstgebärenden unterschieden worden.

Die Randomisierung erfolgte durch die Einteilung der Frauen in zwei gleich große Gruppen, von denen die eine eine Nahrungsergänzung in Form von Fischöl erhielt. Die andere Gruppe bekam Placebo-Kapseln verabreicht. Die Verabreichung von täglich zwei Kapseln fand während des Zeitraums von der 15. SSW bis zur Entbindung statt.

Die supplementierten Fischöl-Kapseln (Marinol D40) enthielten 400 mg DHA/g bzw. 100 mg pro Kapsel. Dies bedeutete für die Supplement-Gruppe eine tägliche Zufuhr von 200 mg DHA. Die Placebo-Kapseln bestanden aus einem mit Oleinsäure hoch dosiertem Sonnenblumenöl (810 mg Oleinsäure/g) und waren frei von jeglichem Gehalt an  $\omega$ -3 Fettsäuren.

Mithilfe eines Fragebogens wurden Informationen über den Fischverzehr, Rauchgewohnheiten, die sportliche Betätigung und den Alkoholkonsum der Frauen erfasst. Die Häufigkeit des Fischverzehrs, eingeteilt in niemals, weniger als einmal pro Woche, einmal oder mehrmals pro Woche, wurde in der 15. und 28. SSW sowie bei der Geburt erfragt und dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der Registrierung wurden den werdenden Müttern Blutproben für den Vergleich nach der Supplementierung entnommen. Ebenso in der 28. SSW und innerhalb von 20 Stunden während der Entbindung. Nabelschnurblutproben wurden ebenfalls in dieser Zeit gesammelt.

Die Nabelschnur- und venösen Blutproben wurden hinsichtlich der Ermittlung der Fettsäurezusammensetzung des gesamten Fettgehalts von Plasma und Erythrozyten durch den Einsatz der GC-MS analysiert. Die Bewertung des DHA-Gehalts in den gesammelten Proben basierte auf der Untersuchung der zu Beginn der Studie entnommenen Blutproben.

Die Studie wurde überwiegend ambulant durchgeführt. Nur die Entnahme der Nabelschnurblutproben nach der Entbindung erfolgte stationär.

Es sollte mit dieser Studie, die Hypothese untersucht werden, ob bei werdenden Müttern eine pränatale Nahrungsergänzung mit DHA den mütterlichen DHA Status ansteigen lässt und ob sich dadurch die verfügbare Menge an DHA sowohl für den Föten als auch im Anschluss für das Neugeborene erhöhen lässt.

### **5.3.2 Ergebnisse**

Von den zu Beginn der Studie rekrutierten 100 Teilnehmerinnen, verließen 29 Frauen zwischen der 15. und 28. SSW und sieben Frauen zwischen der 28.SSW und der Geburt aus verschiedenen Gründen die Studie. Dazu zählten z.B. die schwangerschaftsbedingte Übelkeit oder eine geringe Compliance.

Zwischen den beiden Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich des Alters, der anthropometrischen Daten, des sozioökonomischen Status, dem Verzehr von Fisch, der Rauch- und der Alkohol-Gewohnheiten.

Die Neugeborenen waren hinsichtlich des Schwangerschaftsalters und der gemessenen anthropometrischen Daten vergleichbar.

Der DHA-Status des mütterlichen Plasmas zeigte keine Unterschiede während Schwangerschaft und Geburt zwischen den Frauen, die bereits schon einmal ein Kind geboren hatten und denen, die zu den Erstgebärenden gehörten.

Im Gegensatz dazu konnte für den Gehalt der DHA im Nabelschnurblut ein Unterschied festgestellt werden.

Der ein- oder mehrmalige Fischverzehr pro Woche erhöhte den Anteil der DHA in den mütterlichen Erythrozyten und im Plasma in der 15. SSW.

Infolge der Supplementierung konnte ein wöchentlicher Fischverzehr weder in der 28. SSW noch zum Zeitpunkt der Geburt den DHA-Status erhöhen.

In der 15. SSW existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Status mehrfach ungesättigter Fettsäuren.

In beiden Gruppen ergab sich ein Anstieg sowohl in der Konzentration als auch im Anteil der DHA in den Erythrozyten und im Plasma der Frauen zwischen der 15. und 28. SSW, gefolgt von einer Abnahme des DHA-Gehalts zwischen der 28. SSW und der Entbindung (Abb.18).

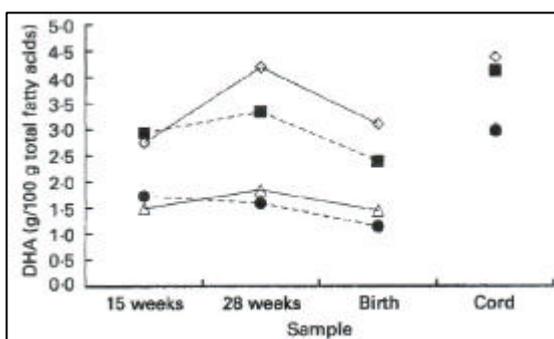


Abb. 18: DHA-Gehalt in g/100g des gesamten Fettsäuregehalts in den Erythrozyten und im Plasma bei der Supplement- und Placebo-Gruppe

Die DHA-Konzentration in der mit Fischöl-Kapseln supplementierten Gruppe ist in der 28. SSW im Plasma um 22 % und in den Erythrozyten um 13 % höher gewesen, im Vergleich zu den Werten gemessen in der Placebo-Gruppe. Bei der Geburt blieb die Konzentration der DHA in den Erythrozyten der Supplement-Gruppe um 42 % höher als in der Placebo-Gruppe.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass eine Fischöl-Supplementierung den mütterlichen DHA- sowie den gesamten Fettsäure-Status erhöht und, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Supplement- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich des Anteils und der Konzentration der DHA im Nabelschnurblut ermittelt werden konnte.

### 5.3.3 Diskussion

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der fetale und neonatale DHA Status von dem der Mutter abhängig ist.

Die Anreicherung des mütterlichen Gehalts an mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3 Fettsäuren verursacht durch einen gewohnheitsmäßig höheren Fischverzehr in der Ernährung konnte in weiteren Studien bestätigt werden. Connor et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine Nahrungsergänzung mit DHA während des letzten Trimesters der Schwangerschaft den DHA Status der werdenden Mütter beeinflusste.

Al et al. zeigten in ihrer Studie, dass der Anstieg des mütterlichen DHA-Gehalts zwischen der 15. und 28. SSW vermutlich auf die Mobilisierung mütterlicher Vorräte zurückzuführen ist, um eine ausreichende Versorgung des Fötus mit dieser langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäure sicherzustellen..

Das anschließende Absinken des DHA-Gehalts zwischen der 28. SSW und der Geburt deutet darauf hin, dass die erhöhten mütterlichen Werte der DHA nicht aufrechterhalten werden können, und, dass die DHA-Aufnahme des Fötus vermutlich durch das Ausmaß des mütterlichen DHA Status begrenzt ist.

So kann eine Supplementierung mit Fischöl bzw. DHA-reichen Nahrungsergänzungsmitteln den unvermeidlichen Abfall des mütterlichen DHA-Status während des letzten Trimesters reduzieren und den Unterschied zwischen mütterlichem und fetalem DHA-Status abschwächen.

Ferner wird angenommen, dass der Anstieg der DHA im gesamten mütterlichen Erythrozyten-Status während der Schwangerschaft ein größeres Reservoir für den Bedarf des Fetus darstellt.

Zwischen den Gruppen wurde kein Unterschied bezüglich der zirkulierenden Fettsäuren im Nabelschnurblut festgestellt. Hingegen andere Studien von Schwankungen im Nabelschnurblut und in den Erythrozyten in Verbindung mit der mütterlichen Ernährung berichteten.

## **5.4 "Effect of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants"**

Jensen, C.L. et al., 2005

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie: Evidenzklasse Ib

Die visuelle und kognitive Entwicklung scheint von der exogenen Aufnahme der DHA abhängig zu sein. Diese Studie soll die Auswirkungen einer Supplementierung mit DHA bei stillenden Müttern auf die Entwicklung des Nervensystems und der visuellen Funktion des Säuglings ermitteln.

### **5.4.1 Methoden**

Für diese Studie wurden schwangere Frauen (> der 37. SSW) im Alter zwischen 18 und 40 Jahren, die geplant hatten ihr Kind über einen Zeitraum von mehr als vier Monaten ausschließlich zu stillen, rekrutiert. Diese Rekrutierung erfolgte durch Zeitungsannoncen, Flugblätter sowie Präsentationen während Geburtsvorbereitungskursen.

Die Randomisierung erfolgte nach einer Computer-unterstützten, doppelt-maskierten Methode in zwei Gruppen, die entweder das Nahrungsergänzungsmittel DHASCO™ oder ein Placebo über einen Zeitraum von vier Monaten verabreicht bekamen.

DHASCO™-Kapseln beinhalten ein DHA-reiches Algenöl, bestehend zu 44 % aus gesättigten und zu 13,6 % aus einfach ungesättigten Fettsäuren sowie zu 0,8 % aus Linolsäure und zu 41,7 % aus DHA. Durch die Einnahme dieses Produktes wurde eine tägliche Aufnahme von DHA in einer Höhe von 200 mg erreicht.

Die Placebo-Kapseln enthielten in einem Verhältnis von 50:50 ein Gemisch aus Soja- und Maiskeimöl, das zu 15 % aus gesättigten Fettsäuren und zu 23,5 % aus einfach ungesättigten Fettsäuren bestand, sowie einen Gehalt von 56,3 % Linolsäure und 3,9 % an alpha-Linolensäure aufwies.

Die Muttermilch- und Blutproben wurden vier Monate nach der Geburt ambulant während einer 24-h-Milch-Erfassung entnommen. Die Messungen der Fettsäurezusammensetzung der Plasmaphospholipide und der Muttermilch wurden anhand von gaschromatischen Analysen durchgeführt.

Das Sehvermögen bzw. die Sehschärfe des Säuglings ist im Alter von vier und acht Monaten zum einen mit der "Teller Acuity Card procedure" bestimmt worden, und zum anderen mit der elektrophysiologischen Methode der VEP-Messungen.

Der Status der Entwicklung des Nervensystems ist mithilfe der "Bayley Scales of Infant Development" im 30. Lebensmonat bzw. im Alter von 1 ½ Jahren ermittelt worden.

Die Grobmotorische Entwicklung des Säuglings ist im Alter von 12 und 30 Monaten durch den "Gesell Development Inventory" gemessen worden. Zum gleichen Zeitpunkt ist die Entwicklung des Sprachvermögens mit dem "Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale" erfasst worden. Der "Clinical Adaptive Test" ermittelte die visuell-motorischen Problemlösungsfähigkeiten des Säuglings.

Die Messung der anthropometrischen Daten haben am 21. Tag und im 2., 4., 8., 12., 18., 24. und 30 Lebensmonat stattgefunden.

Die Durchführung der Studie erfolgte ambulant.

Das Ziel dieser Studie ist es gewesen, folgende Hypothese zu bestätigen:

Eine Nahrungsergänzung mit DHA bei stillenden Frauen erhöht den Gehalt dieser Fettsäure in den Plasmaphospholipiden des Säuglings und verbessert so dessen visuelle und neurophysiologische Entwicklung.

### 5.4.2 Ergebnisse

Insgesamt nahmen 227 Mütter an dieser Studie teil. Davon gehörten 114 Frauen der Supplement-Gruppe und 113 Frauen der Kontroll-Gruppe an (Abb.19)

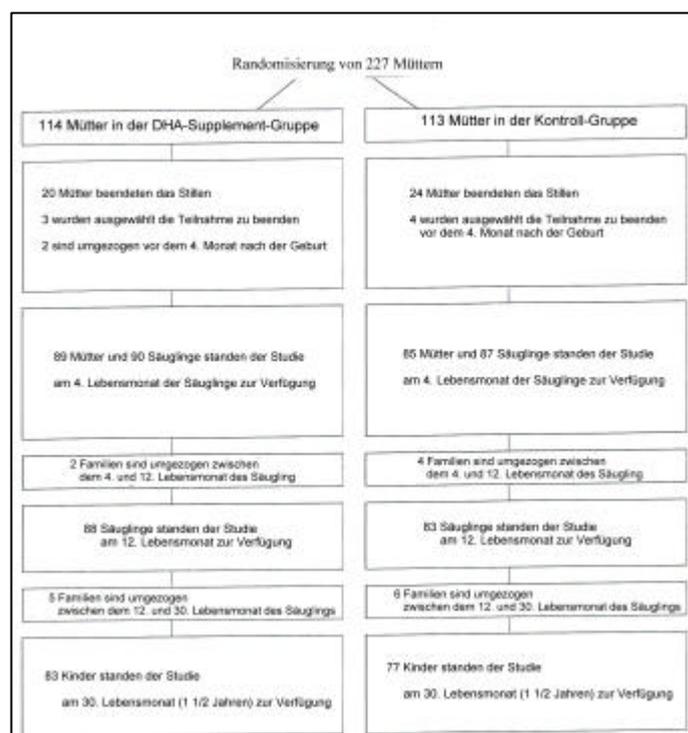


Abb. 19: Anzahl der Teilnehmerinnen im Verlauf der Studie (modifiziert nach Jensen et al., 2005, S.128)

Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der Mutter bei der Geburt oder deren Schulbildung. Ebenfalls existierten keine bedeutsamen Differenzen zwischen den demographischen Daten und den anthropometrischen Messungen (Gewicht, Größe und Kopfumfang) der beiden Säuglingsgruppen.

Der DHA-Gehalt der Muttermilchlipide ist in der Supplement-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant höher gewesen.

Die Fettsäuremuster der Plasmaphospholipide im 4. Lebensmonat des Säuglings entsprachen denen der Muttermilchlipide. Der DHA-Gehalt ist signifikant höher bei den Säuglingen gewesen, deren Mütter eine Nahrungssupplementierung mit DHA erhielten (Tab.7 und 8).

Tab. 7: Fettsäurezusammensetzung der Plasmaphospholipidfraktionen des Säuglings 4 Monate pp (Mittelwert in % der gesamten Fettsäuren)

Fettsäure	Algenöl-Supplement	Kontroll-Gruppe
18:3n - 3	0,18 (± 0,06)	0,21 (± 0,13)
20:5n - 3	0,29 (± 0,16)	0,30 (± 0,16)
22:5n - 3	0,54 (± 0,12)	0,76 (± 0,21)
<b>22:6n - 3</b>	<b>4,81 (± 1,12)</b>	<b>3,57 (± 1,08)*</b>
18:2n - 6	21,7 (± 2,6)	21,5 (± 2,9)
20:4n - 6	10,1 (± 2,0)	11,4 (± 2,4)
22:4n - 6	0,37 (± 0,09)	0,46 (± 0,12)
22:5n - 6	0,35 (± 0,12)	0,49 (± 0,16)

± = Standardabweichung  
\* p < 0,0001

Tab. 8: Fettsäurezusammensetzung der Muttermilchlipide 4 Monate pp (Mittelwert in % der gesamten Fettsäuren)

Fettsäure	Algenöl-Supplement	Kontroll-Gruppe
18:3n - 3	1,20 (± 0,90)	1,07 (± 0,35)
20:5n - 3	0,07 (± 0,04)	0,07 (± 0,08)
22:5n - 3	0,12 (± 0,04)	0,14 (± 0,08)
<b>22:6n - 3</b>	<b>0,35 (± 0,14)</b>	<b>0,20 (± 0,24)*</b>
18:2n - 6	16,3 (± 2,8)	15,9 (± 3,6)
20:4n - 6	0,40 (± 0,08)	0,44 (± 0,08)
22:4n - 6	0,08 (± 0,02)	0,09 (± 0,02)
22:5n - 6	0,04 (± 0,01)	0,05 (± 0,02)

± = Standardabweichung  
\* p < 0,0001

Es lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Messung der Sehschärfe weder im 4. noch im 8. Lebensmonat der Säuglinge zwischen den beiden Gruppen vor.

Ferner konnten keine aussagekräftigen Differenzen zwischen den Säuglingen hinsichtlich der Messung der Entwicklung von grobmotorischen Fähigkeiten, des Sprachvermögens und der visuell-motorischen Problemlösungsfähigkeiten des Säuglings ermittelt werden.

Der gemessene "Bayley MDI" im 30. Lebensmonat ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Säuglingen beider Gruppen. Hingegen der "Bayley PDI" zu diesem Zeitpunkt bei den Säuglingen, deren Mütter DHASCO™-Kapseln erhielten, um 8,4 Punkte höher gewesen ist.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem DHA-Gehalt der Plasmaphospholipide des Säuglings und den Messungen der Sehfunktion sowie der Entwicklung des Nervensystems.

### **5.4.3 Diskussion**

Die Studie zeigte, dass eine Nahrungsergänzung der Mutter mit ca. 200 mg DHA/d vier Monate nach der Geburt einen um ca. 50 % höheren Gehalt der DHA in den mütterlichen Plasmaphospholipiden verursachte, einen ca. 75 % höheren DHA-Gehalt in den Muttermilchlipiden mit sich zog, und dass ein um 35 % höherer Gehalt dieser Fettsäure in den Plasmaphospholipiden des Säuglings daraus resultierte.

Dennoch konnten, trotz des höheren Gehalts der DHA in den Plasmaphospholipiden des Säuglings, keine auffindbaren Effekte auf die Entwicklung der Sehschärfe durch eine Nahrungsergänzung mit dieser langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäure entdeckt werden. Dieses Ergebnis ist in einigen anderen randomisierten, kontrollierten Studien ermittelt worden. Allerdings konnten die meisten dieser Studien eine signifikante positive Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem Gehalt der DHA in den Plasma- oder Erythrozytphospholipiden der Säuglinge feststellen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die in dieser Studie festgestellt worden sind.

Der gemessene höhere "Bayley PDI" der 30 Monate alten Säuglinge, deren Mütter mit DHA supplementiert wurden, kann in seiner Bedeutung aufgrund der Abwesenheit weiterer signifikanter Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der DHA auf die Entwicklung der Seh- und Gehirnfunktion im Alter von 4, 8 und 12 Monaten nur schwer beurteilt werden. Einerseits blieb trotz der Überprüfung und Kontrolle möglicher Einflussfaktoren der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bedeutsam. Andererseits korrelierte dieser Wert nicht mit dem Gehalt der DHA in den Plasmaphospholipiden der Säuglinge, weder im Alter von vier, noch von acht Monaten.

Die Bedeutung dieses Wertes für die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte nicht geklärt werden, dennoch wird dies als Folge der DHA-Supplementierung nicht ausgeschlossen.

Dieser zeitverzögerte Effekt auf die kognitive Entwicklung infolge des Einflusses der Ernährung kann durch weitere Studien bestätigt werden. So konnte in einzelnen Studien gezeigt werden, dass eine mangelhafte Eisenversorgung in der frühkindlichen Ernährung erst in der späteren Kindheit Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Gehirns hat.

Ferner ist in einer Studie von einem günstigen Effekt auf die kognitive Funktion von Kindern im Alter von 4 Jahren berichtet worden, deren Mütter während Schwangerschaft und Stillzeit eine Nahrungsergänzung in Form von Lebertran erhielten.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass Säuglinge, die gestillt werden und aber eine zu geringe Aufnahme an  $\omega$ -3-Fettsäuren aufweisen, von einer DHA-Supplementierung der Mütter profitieren könnten. Weiterhin wird angenommen, dass die visuelle und kognitive Entwicklung von Säuglingen, die nicht gestillt werden, durch eine Anreicherung der Säuglingsanfangsnahrung mit DHA positiv beeinflusst werden könnte.

### **5.5 "Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potenzial development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial"**

Malcolm, C.A. et al., 2003

Prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblind-Studie: Evidenzklasse Ib

Im Mittelpunkt dieser Studie steht die Überprüfung der Hypothese, dass eine Nahrungsergänzung mit DHA während der Schwangerschaft die Reifung des Sehvermögens bzw. der Sehschärfe verbessert. Diese Studie ist in Anlehnung an die Studie von Montgomery et al., die unter Punkt 5.3 ausgewertet worden ist, durchgeführt worden.

#### **5.5.1 Methoden**

An dieser Studie nahmen insgesamt 100 gesunde werdende Mütter teil, die um die 15. SSW herum rekrutiert worden sind. Die für diese Studie geeigneten Frauen sollten zum Termin gebären, nach der 36 SSW., und sich dazu entschlossen haben ihr Kind zu stillen und/oder mit einer Säuglingsanfangsmilchnahrung zu ernähren.

Zu Beginn der Studie wurden anhand eines Fragebogens Informationen über die Teilnehmerinnen erfasst, z.B. über den bisherigen Schwangerschaftsverlauf und deren Fischverzehr.

Die Randomisierung teilte die Frauen in zwei Gruppen, Supplement- und Placebo-Gruppe. Die tägliche Supplementierung von 200 mg DHA (2 Kapseln/d) über einen Zeitraum von der 15. SSW bis zur Entbindung erfolgte durch die Einnahme DHA-reicher Fischöl-Kapseln.

Eine Kapseln enthielt 100 mg DHA in 323 mg Öl pro Kapsel.

Im Gegensatz dazu erhielt die Kontroll-Gruppe ein Placebo bestehend aus Sonnenblumenöl mit einem hohen Anteil an Oleinsäure und keinerlei Spuren von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder deren Vorläuferfettsäuren.

Zur Feststellung einer Veränderung des DHA-Status infolge der Supplementierung wurde am Anfang der Studie anhand von gesammelten Blutproben der Ausgangs-DHA-Status der teilnehmenden Frauen bestimmt.

Ferner wurden in der 28. SSW und zum Zeitpunkt der Entbindung Interviews durchgeführt um die Compliance der Teilnehmerinnen in Bezug auf die vorgeschriebene Kapselinnahme sowie die zusätzliche Aufnahme von DHA durch den Verzehr von Fisch und anderen DHA-reichen Lebensmitteln ermittelt.

Der Gesamtfettsäuregehalt der Erythrozyten, im Plasma und in der Muttermilch ist in der 15., 28. und 40. SSW anhand von zuvor entnommenen Proben analysiert worden. Zum Zeitpunkt der Entbindung wurde zusätzlich das Fettsäuremuster des Nabelschnurlutes untersucht. Die Analyse der Fettsäuremuster erfolgte jeweils durch die GC-MS.

Die Funktionsprüfung des Sehnervs und der gesamten Sehbahn bis hin zum visuellen Cortex wurde durch die Messung der VEPs ermöglicht. So sind die VEPs, zwischen dem 1. und 5. Tag nach der Geburt und in der 50. und 60. Woche nach der Entbindung ermittelt worden.

In dieser Studie wurden die VEP infolge einer Musterumkehrstimulation ("pattern-reversal VEP"), z.B. durch ein sich ständig änderndes Schachbrettmuster, und der Stimulation durch Lichtblitze gemessen.

Es wurden des Weiteren die anthropometrischen Daten der Säuglinge innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt und an den jeweiligen Tagen der Sehtestdurchführungen erfasst.

Die Durchführung der Studie fand überwiegend ambulant statt.

In dieser Studie sollte das Ziel verfolgt werden, zu zeigen, dass die diätetische Supplementierung während der Schwangerschaft die Entwicklung der Sehbahn und damit der visuellen Leistungsfähigkeit beeinflusst.

### 5.5.2 Ergebnisse

Von den zu Beginn der Studie rekrutierten 100 Teilnehmerinnen verließen 29 bereits in der 28. SSW die Studie. Es folgten zwischen der 28. SSW und der Entbindung weitere acht Frauen, sodass 63 Frauen bis zur Entbindung an der Durchführung der Studie mitwirkten.

Die häufigsten Gründe für das Ausscheiden sind die mangelnde Compliance bezüglich der Kapseleinnahme sowie schwangerschaftsbedingte Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen gewesen. Nur 60 Säuglinge, der verbliebenen 63 Frauen, eigneten sich für die nach der Geburt stattfindenden Untersuchungen.

Es konnten zwischen den werdenden Müttern keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich des Alters, der anthropometrischen Daten, des sozioökonomischen Status, dem Fischverzehr sowie der Rauch- und Alkohol-Gewohnheiten festgestellt werden.. Ferner existierten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Säuglingen der Supplement- und denen der Placebo-Gruppe hinsichtlich des Schwangerschaftsalters bei der Geburt, des Geschlechts, des Alters während der Testdurchführungen, der Art der Ernährung sowie der gemessenen anthropometrischen Daten.

Zu Beginn der Studie gab es keine Differenzen in der Fettsäurezusammensetzung der mütterlichen Erythrozyten und dem Plasma beider Gruppen.

In der 28. SSW konnte ein signifikant höherer Anteil der DHA in den Erythrozyten sowie eine höhere Konzentration der DHA in den Erythrozyten und im Plasma der mit Fischölsupplementierten Frauen im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt der Entbindung wurde ein Absinken des DHA-Gehalts bei allen Müttern beobachtet.

Es konnten keine aussagekräftigen Unterschiede zwischen den Säuglingen der zwei Gruppen in Bezug auf die DHA-Konzentration oder auf deren Anteil an der gesamten Fettsäurezusammensetzung des Nabelschnurblutes festgestellt werden.

Die Messungen der VEP durch eine Musterumkehr-Stimulation sowie der blitzevozierten Potenziale konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den Säuglingen der Supplement- und der Kontroll-Gruppe aufzeigen.

Es konnte jedoch ein Trend anhand der Messungen beobachtet werden, bei dem eine kürzere Latenzzeit infolge einer höheren DHA-Konzentration im Plasma aufgetreten ist. Die Latenzzeit, die von der Nervenleitgeschwindigkeit peripherer Nerven abhängig ist, beschreibt den Zeitraum zwischen einem gesetzten Reiz und der Reizantwort.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein höherer DHA-Status in den Erythrozyten des Nabelschnurblutes zum Zeitpunkt der Geburt mit der Reifung der visuell evozierten Potenziale verbunden ist.

Der Gehalt der DHA in den Muttermilchproben, die kurz nach der Geburt entnommen wurden, stehen in keiner Beziehung zu den erfassten VEP.

### **5.5.3 Diskussion**

Aufgrund des durch Untersuchungen nachgewiesenen hohen Gehalts der DHA in der grauen Substanz der Großhirnrinde konnte in vorherigen Studien gezeigt werden, dass diese Fettsäure durch ihren hohen Ungesättigtheitsgrad die Fluidität der Zellmembranen reguliert, und dadurch die Funktionsfähigkeit der Signalübertragung zwischen den Nervenzellen beeinflusst. Daher ist die Anwesenheit der DHA besonders während der frühen Entwicklung des Zentralen Nervensystems von Bedeutung, wenn der Einbau dieser Fettsäure in die synaptischen Membranen der Nervenzellen stattfindet.

Die Messungen der VEP durch eine Musterumkehr-Stimulation sowie der blitzevozierten Potenziale erlauben eine zuverlässige Feststellung der Funktionsfähigkeit der zentralen Sehbahn. Daher wird angenommen, dass ein Defizit an DHA während der Entwicklung des Zentralen Nervensystems für eine verzögerte Reifung der VEP verantwortlich ist.

Bisherige klinische Studien haben die Messung der VEP dazu benutzt, um herauszufinden, ob eine Supplementierung der DHA nach der Geburt für die Entwicklung eines optimalen Sehvermögens bei Früh- und Reifgeborenen von Bedeutung ist.

In dieser Studie konnten durch die Supplementierung von DHA in Form von Fischölkapseln während der Schwangerschaft keine für die Reifung der VEP begünstigten Effekte identifiziert werden. Daher ist die Entwicklung der VEP in den ersten Lebensmonaten bei beiden untersuchten Säuglingsgruppen ähnlich verlaufen.

Es wird vermutet, dass das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes durch den natürlichen physiologischen Prozess erklärt werden könnte, wonach der Fetus mit essentiellen Nährstoffen aus den Vorräten der Mutter versorgt wird.

Für die Studienergebnisse bedeutet das, dass die Säuglinge beider Gruppen ausreichende Mengen an DHA erhalten haben, aufgrund der gemessenen vergleichbaren Entwicklung der VEP.

Weitere veröffentlichte Studien, in denen die Bedeutung von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren für die visuelle Entwicklung untersucht worden ist, stimmen mit den vorliegenden Beobachtungen überein. Auch Helland et al. berichteten in ihrer Studie, in der sie werdenden Müttern eine Supplementierung mit Lebertran während der Schwangerschaft und für die ersten drei Monate nach der Geburt verabreichten, über keine förderlichen Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung des Säuglings.

Jedoch konnten Helland et al., im Gegensatz zur vorliegenden Studie, bei Säuglingen, deren Mütter eine Nahrungsergänzung mit DHA in Form von Lebertran erhalten hatten, einen Anstieg des DHA-Gehalts im Nabelschnurblut feststellen. Dieser beobachtete Anstieg wird durch den 7fach höheren DHA-Gehalt von Lebertran im Vergleich zum Gehalt in den, in dieser Studie als Nahrungsergänzung verwendeten, Fischölkapseln erklärt.

Studien von van Houwelingen et al. oder von Connor et al. konnten ebenfalls zum Zeitpunkt der Geburt erhöhte DHA-Werte im Nabelschnurblut und/oder in den Erythrozyten von reifgeborenen Säuglingen als Folge einer mütterlichen DHA-Supplementierung feststellen.

Trotz des mehrfach durch Studien bewiesenen Einflusses der mütterlichen Ernährung während der Schwangerschaft auf den Fettsäure-Status des Neugeborenen, gibt es weitere z.B. genetische Faktoren, die dafür sorgen, dass eine adäquate Nährstoffzufuhr von der Mutter zum Fetus sicherstellt wird.

Der fehlende Zusammenhang zwischen dem DHA Status und der Reifung der blitzevozierten Potenziale wurde von Tayler et al. durch die Tatsache erklärt, dass die Erfassung der VEP infolge der Stimulation durch Lichtblitze nicht ausreichend empfindlich ist um die feinen (subtilen) Effekte der DHA auf die Reifung der Sehbahnen zu erkennen.

Diese Studie weist auf die Essentialität der DHA während der fetalen Entwicklung hin, obwohl jedoch keine für die Entwicklung des Nerven- und Sehsystems fördernden Auswirkungen durch eine mütterliche Supplementierung mit DHA beobachtet werden konnten.

## **5.6 "A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants"**

Birch, E.E. et al., 2000

Randomisierte, kontrollierte Studie: Evidenzklasse Ib

Im Rahmen dieser Studie sollen die Auswirkungen einer DHA-Supplementierung während der frühkindlichen Phase auf die spätere kognitive Entwicklung gesunder reifgeborener Säuglinge untersucht werden.

### **5.6.1 Methoden**

Es wurden 79 gesunde, zum Termin(37.-40. SSW) sowie einzeln geborene Säuglinge innerhalb der ersten fünf Lebenstage in diese Studie aufgenommen.

Die Randomisierung der Säuglinge am Tag der Aufnahme erfolgte durch die Einteilung in drei Gruppen, denen jeweils eine andere Kost zugeteilt wurde.

Diese Kost basierte auf einer Säuglingsanfangsnahrung, namens "Enfamil<sup>®</sup> mit Eisen", die auch gleichzeitig die Kost der Kontroll-Gruppe darstellte. Dieses Produkt wurde für die zwei anderen Gruppen zusätzlich mit 0,35 % DHA und mit 0,36 % DHA + 0,72 % AA ergänzt. Alle drei Nahrungen enthielten ca. 15 % LA und ca. 1,5 % ALA.

Die Supplementierung der Säuglingsanfangsnahrungen erfolgte durch den Zusatz von Einzeller-Ölen (DHASCO<sup>®</sup> und ARASCO<sup>®</sup>). Des Weiteren waren 14,7 g Protein, 37,5 g Fett und 69,0 g Kohlenhydrate darin enthalten. Alle anderen Nährstoffe erreichten die für kommerzielle Säuglingsanfangsnahrungen vorgeschriebenen Standards.

Die jeweils zugeteilten Nahrungen wurden ausschließlich bis zur 17. Lebenswoche verabreicht.

Die mentale (geistige) Entwicklung der Säuglinge wurde durch die "Bayley Scales of Infant Development" im Alter von 18. Monaten untersucht. Bereits im Alter von 4 und 12 Monaten wurden die Säuglinge hinsichtlich der Fettsäurezusammensetzung des Plasmas und der durch VEP und FPL ermittelten Sehschärfe untersucht. Gleichzeitig erfolgte die Messung anthropometrischer Daten (Gewicht und Größe).

Die Bayley Scales (MDI, PDI, BRS) wurden zur Messung der mentalen und psychomotorischen Entwicklung herangezogen. Die durchschnittlichen zu erreichenden Punkte für MDI und PDI betragen 100 mit einer Standardabweichung von 15.

Die dritte Skala, "Behavior Rating Scale" (BRS), soll die Aufmerksamkeit des Kindes, das Engagement und die emotionalen Aspekte des Verhaltens während einer Testsituation sowie die Qualität der Bewegungen bewerten. Die BRS Scores werden in Zentilen angegeben, wobei die durchschnittliche Leistungsfähigkeit durch die 50ste Zentile dargestellt wird.

Die Durchführung der Studie fand überwiegend ambulant statt.

Das primäre Ziel dieser Studie ist es gewesen, die Auswirkungen einer Nahrungsergänzung mit DHA in der frühen Kindheit auf die spätere kognitive Entwicklung gesunder reifgeborener Säuglinge zu ermitteln. In einem zweiten Ziel dieser Studie sollte festgestellt werden, ob die frühen Messungen der Sehschärfe die spätere kognitive Entwicklung voraussagen können.

### 5.6.2 Ergebnisse

Von den zu Beginn der Studie rekrutierten Säuglingen beendeten 58 (82 %) im Alter von 18 Monaten die Studie.

Jedoch wurden nur die Ergebnisse von 56 Säuglingen (26 Jungen und 30 Mädchen) bei der Auswertung berücksichtigt. Die meisten Abgänge ereigneten sich während der ersten sechs Wochen nach der Aufnahme.

Die Supplementierung mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren während der ersten vier Lebensmonate hatte einen signifikanten Effekt auf die MDI Scores im Alter von 18 Monaten (Abb.20)

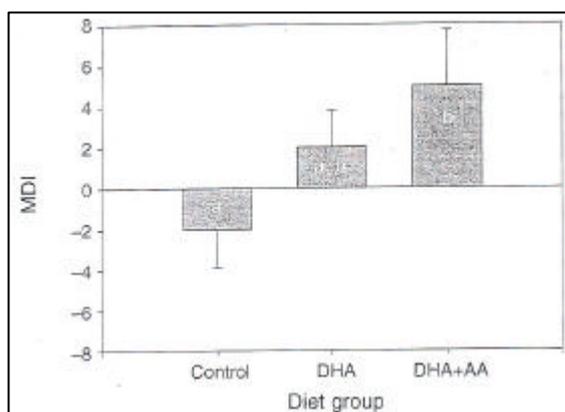


Abb. 20: Durchschnittlichen MDI Scores der Kontroll-, DHA-Supplement- und DHA+AA-Supplement-Gruppe in Bezug auf den normativen Score von 100

Es konnte ermittelt werden, dass die mit DHA+AA supplementierten Gruppen einen wesentlich höheren MDI Score hatten als die Kontrollgruppe. Nur bei zwei Säuglingen jeweils aus der Kontroll-Gruppe und DHA-Gruppe konnte ein außergewöhnlicher MDI = 115 festgestellt werden.

Ferner konnte eine positive Korrelation zwischen den MDI Scores im Alter von 18 Monaten und dem DHA-Gehalt im Plasma bei vier Monate alten Säuglingen beobachtet werden (Abb.21).

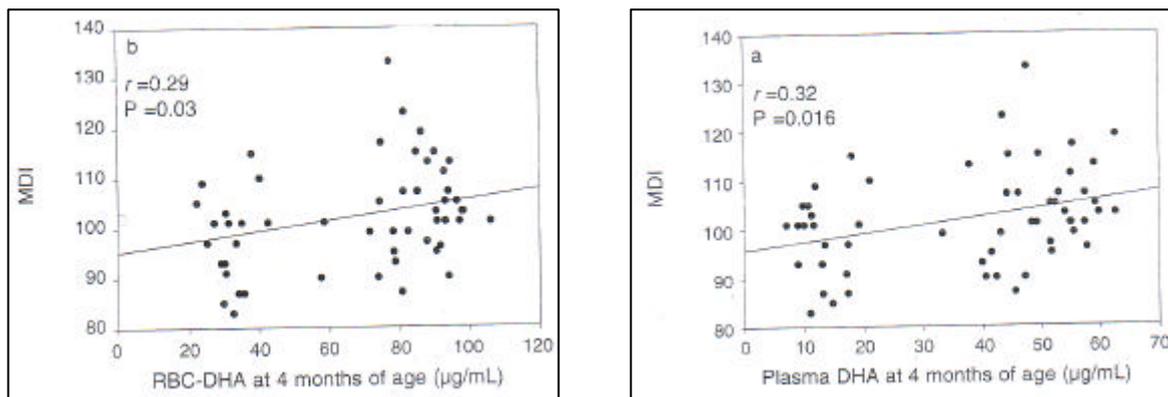


Abb. 21: Beziehung zwischen DHA-Gehalt in Erythrozyten und im Plasma des Säuglings im Alter von 4 Monaten und der MDI Standard Score im 18. Lebensmonat

Hingegen keine signifikante Korrelation zwischen den Gehalten an LA, LNA, AA und DHA im Plasma und in den Erythrozyten im Alter von 12 Monaten und dem MDI Score im 18. Lebensmonat festgestellt werden konnte.

Aus der Messung einer negativer Korrelation zwischen dem MDI Score im Alter von 18 Monaten und der durch die VEP ermittelten Sehschärfe konnte ein linearer Zusammenhang entdeckt werden, das bedeutet, dass eine bessere VEP Sehschärfe mit einem höheren MDI Score im Alter von 18 Monaten verbunden ist. Hingegen keine signifikante Beziehung zwischen diesem MDI Score und der durch FPL gemessenen Sehschärfe im Alter von vier Monaten festgestellt worden ist.

Es konnte kein signifikanter Effekt zwischen der Supplementierung mit LCP während der ersten vier Monate bezüglich des PDI Scores im Alter von 18 Monaten beobachtet werden.

Die kognitive und die motorische Subscala des MDI zeigte keinen signifikanten Entwicklungsvorteil für die mit DHA und DHA + AA supplementierten Gruppen gegenüber der Kontroll-Gruppe.

### 5.6.3 Diskussion

Die Rolle spezieller Nährstoffe in der Muttermilch, die eine optimale kognitive Entwicklung beeinflussen sollen, wird kontrovers diskutiert.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie konnte jedoch durch eine Supplementierung mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (DHA und AA) ein durchschnittlicher Anstieg des MDI beim Säugling von sieben Punkten im Alter von 18 Monaten erreicht werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Supplementierung einer Säuglingsnahrung auf Milchbasis nur mit DHA mit einem durchschnittlichen Anstieg des MDI in Höhe von vier Punkten assoziiert worden ist.

Es wird durch die Ergebnisse angenommen, dass sich durch die Supplementierung von DHA in den ersten vier Lebensmonaten ein langfristiger Vorteil bezüglich der kognitiven Entwicklung ergibt.

Die signifikanten Korrelationen zwischen dem Gehalt der DHA in den Erythrozyten und im Plasma im 4., jedoch nicht im 12. Lebensmonat und dem MDI im Alter von 18 Monaten unterstützen die Hypothese, dass die frühe Supplementierung von DHA eine wesentliche Bestimmungsgröße hinsichtlich der verbesserten Leistung beim MDI ist.

Aufgrund der aussagekräftigen Korrelation zwischen der durch VEP ermittelten Sehschärfe im 4. Lebensmonat und dem MDI Score im 18. Lebensmonat konnte gezeigt werden, dass die gemessene Sehschärfe als ein gültiges Maß für die Entwicklung des Gehirns während der frühen Kindheit angesehen werden kann.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigten Scott et al. in ihrer Studie, dass eine Supplementierung von Säuglingsnahrung mit DHA keine Auswirkungen auf die MDI Scores im ersten Lebensjahr hatte. Die Ursache dieser gegensätzlichen Ergebnisse sind erhebliche Unterschiede in dem Design zwischen den beiden Studien gewesen. Dies bezieht sich z.B. auf den geringeren DHA-Gehalt, von 0,1 % bis 0,2 % des gesamten Fettsäuregehalts, den Scott et al. zur Supplementierung einsetzten.

Das langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren die kognitive Entwicklung beeinflussen, konnte an dieser Studie gezeigt werden. Jedoch in welchen Anteilen daran die DHA beteiligt ist, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.

## 6. Ernährung des Säuglings im 1. Lebensjahr

Dieses Kapitel befasst sich mit der Ernährung des Säuglings im 1. Lebensjahr in Hinblick auf die Ergebnisse der vorangegangenen Studien und ergänzender wissenschaftlicher Literatur.

Ernährung bedeutet, besonders für Säuglinge, mehr als nur die Deckung ernährungsphysiologischer Bedürfnisse. Ganzheitliche Konzepte für die Säuglingsernährung sollten deshalb neben dem ernährungsphysiologischen Bedarf auch die entwicklungsphysiologischen Bedürfnisse im Verlauf des 1. Lebensjahres berücksichtigen und möglichst praktisch in Form von Lebensmitteln und Mahlzeiten formuliert sein.

(Kersting et al., 2003, S. 40)

Auf der Grundlage dieser Forderungen hat das Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund (FKE) in Zusammenarbeit mit der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) einen „Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr“ entwickelt (Abb.22). (Kersting et al., 2003, S. 40)

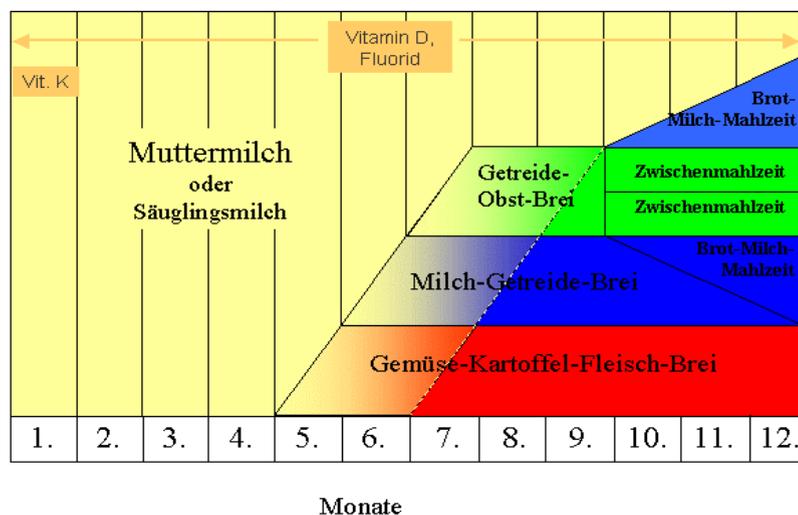


Abb. 22: Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr vom Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund (FKE, 19.01.06, <http://www.fke-do.de/empfehl/ernaplan.html>)

Dieser Plan berücksichtigt die besonderen ernährungs- und entwicklungsphysiologischen Anforderungen an die Säuglingsernährung. Des Weiteren setzt er die aktuellen wissenschaftlichen Daten zum Energie- und Nährstoffbedarf des Säuglings in lebensmittel- und mahlzeitenbezogene Empfehlungen um.

Bei der Ernährung im 1. Lebensjahr werden drei ernährungs- und entwicklungsphysiologisch begründete Altersabschnitte unterschieden:

1. ausschließliche Milchnahrung in den ersten 4-6 Lebensmonaten,
2. Einführung von Beikost ab dem 5.-7. Lebensmonat,
3. Einführung von Familienkost ab dem 10. Lebensmonat

Die genannten Zeitspannen berücksichtigen die erhebliche interindividuelle Variabilität der Entwicklung des Säuglings und sind als Orientierung zu verstehen.

(Kersting, 2001, S.4) (Kersting et al., 2003, S.40)

Zusätzlich sind in dem Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr die drei Nährstoffe aufgezeigt, Vitamin K, D und Fluorid, die besonders im ersten Lebensjahr von Bedeutung sind. Um die Versorgung des Säuglings mit diesen Nährstoffen sicherzustellen, wird für gesunde Säuglinge eine Supplementierung empfohlen.

Der Abschnitt der Einführung der Beikost ab dem 5. bis zum 10. Lebensmonat umfasst die Aufeinanderfolge von drei verschiedenen Breien: Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Brei, Vollmilch-Getreide-Brei und Getreide-Obst-Brei.

Im Alter von 4-6 Monaten reicht Muttermilch oder Säuglingsanfangsnahrung als alleinige Nahrung bei den meisten Säuglingen nicht mehr aus. Limitierend werden neben Energie und Protein vor allem Eisen und Zink. (Kersting, 2001, S.7)

Der Bedarf an Eisen steigt im 2. Lebenshalbjahr aufgrund des starken Wachstums so hoch wie niemals im späteren Leben. Eisenmangel im Säuglingsalter kann die kognitive und neuromotorische Entwicklung unter Umständen nachhaltig beeinträchtigen.

(Kersting et al., 2001, S 35.)

Daher wird in Hinblick auf die kritische Eisenversorgung als erster Brei ein fleischhaltiger Brei empfohlen. So wird mit der Beikost Monat für Monat eine Milchmahlzeit (Stillen, Flasche) durch einen Brei ersetzt. Gegen Ende des 1. Lebensjahres gehen dann die Brei- und Milchmahlzeiten der Säuglinsernährung nach und nach in die Haupt- und Zwischenmahlzeiten der Familienernährung über. (Kersting, 2001, S.7-9)

## **6.1 Stillen**

Die Nationale Stillkommission empfiehlt in Anlehnung an die Weltgesundheitsversammlung 2001 und in Übereinstimmung mit zahlreichen Expertengremien das ausschließliche Stillen in den ersten 4-6 Monaten für die Mehrzahl der Säuglinge. Danach sollte weiter stillgestillt werden, so lange Mutter und Kind dies wünschen. (Kersting et al., 2003, S.25)

### **6.1.1 Vorteile**

Die Empfehlungen der Nationalen Stillkommission beruhen u.a. auf den bekannten Vorteilen des Stillens. Dazu zählen:

- die Unabhängigkeit der Mutter durch ständige Verfügbarkeit der Nahrung, zu jeder Zeit und an jedem Ort,
- Muttermilch ist kostenlos, in der Regel bakterienfrei und immer richtig temperiert verfügbar,
- raschere Rückbildung der Gebärmutter durch die so genannten Stillwehen, ausgelöst durch das Hormon Oxytozin während des Stillvorgangs
- schnellere Gewichtsabnahme und Erreichen des Ausgangsgewichts der Mutter
- Schutzfunktion für Mutter und Kind vor Infektionskrankheiten
- Langzeitschutz, es werden eine geringere Inzidenzrate von Diabetes mellitus Typ I, Morbus Crohn, atopischen Erkrankungen und Adipositas beschrieben bzw. diskutiert (Huch, 2001, S.26-30) (Kersting, 2001, S.5)

#### **6.1.1.1 Zusammensetzung der Muttermilch**

Muttermilch entspricht hinsichtlich der Art und Menge der Nährstoffe - z.B. biologisch hochwertiges, leicht verdauliches Eiweiß, spezielles Fettsäuremuster, gut resorbierbare Nährstoffe - optimal den Bedürfnissen des Säuglings. Nur Vitamin K und D sind nicht in ausreichender Menge enthalten und sollten daher, wie bereits erwähnt, ergänzt werden. (Kersting, 2001, S.5) (Przyrembel, 2001, S.15)

Das Fett reifer Muttermilch enthält durchschnittlich mehr als 1 % ALA einschließlich der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäure DHA.

Es existieren drei verschiedene Quellen, aus denen die Fettsäuren der Muttermilch stammen können: aus der Mobilisierung körpereigener Fettdepots, aus der endogenen Synthese aus Vorläuferfettsäuren und direkt aus der Nahrung. (DGE, 2000, S.55) (Pohl, 2002, S.54)

Der Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren variiert jedoch in reifer Frauenmilch. Laut den Ergebnissen unterschiedlicher Untersuchungen liegt der Gehalt von DHA in reifer Frauenmilch in einem Bereich zwischen 0,04% und 0,37 % des gesamten Milchfettes. In Europa enthält Muttermilch im Durchschnitt etwa 0,3 % DHA.

Ihr Gehalt ist in der frühgeborenen Milch und im Kolostrum, der Milch in den ersten Tagen nach der Geburt, am höchsten. Im Gegensatz zur späteren reifen Milch, die 10-15 Tage nach der Geburt von den Milchdrüsen produziert wird. (Nettleton, 1995, S.265)

(Sauerwald et al., 2000, S.48)

Ferner ist der DHA-Gehalt der Muttermilch über deren Ernährung zu beeinflussen. Es wird geschätzt, dass 30 % der gesamten Fettsäuren der Muttermilch direkt aus der Nahrung aufgenommen werden. (Koletzko, B., 2001, S.461)

Nicht nur aus den genannten Gründen ist das Stillen in den ersten Lebensmonaten einer Flaschennahrung vorzuziehen. Denn der Vergleich zwischen gestillten Säuglingen und denen, die mit Flaschennahrung ernährt werden, zeigt, dass sich durch das Stillen höhere Konzentrationen an langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Blutplasma und in Geweben erreichen lassen. (Koletzko et al., 2003, S.30)

So ist die Muttermilch die beste Quelle für sowohl früh-, als auch reifgeborene Säuglinge, um deren hohen Bedarf an DHA in der frühkindlichen Entwicklung nahe zu ausreichend zu decken.

### **6.1.2 Nachteile**

Neben dem hohen zeitlichen Aufwand, haben Berichte über Schadstoffe (Rückstände) in der Frauenmilch in den letzten 30 Jahren immer wieder zu Verunsicherungen bei stillenden Müttern geführt. Während einige dieser Rückstände durch das gesundheitsbewusste Verhalten der stillenden Frau vermieden werden können, kann sie sich gegen die Kontamination der Umwelt nur bedingt schützen. Besonders die langlebigen fettlöslichen Organochlor-Verbindungen wie Pestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB) und polychlorierte Dibenzodioxine und -furane lagern sich im Körperfett und in der Muttermilch in höheren Konzentrationen ab. Weitere Stoffe wie Toxaphen, Nitromoschusverbindungen und polycyclische Moschusverbindungen sind in jüngerer Vergangenheit dazu gekommen. Daneben spielt auch immer wieder die Belastung mit Schwermetallen sowie radioaktiven Nukleiden eine gewisse Rolle. Umfangreiche Auswertungen der bis Mitte der 90er Jahre durchgeführten Frauenmilchuntersuchungen haben einen Rückgang der Verunreinigung der

Muttermilch durch Organochlor-Verbindungen ergeben. Ferner hat laut Ernährungsbericht 2004 die Belastung mit persistenten Organochlor-Pestiziden in den letzten 30 Jahren um 70-90 % abgenommen, und es konnten die Dioxingehalte in Frauenmilch durch umweltpolitische Maßnahmen drastisch gesenkt werden. (Huch, 2001, S.31-32) (DGE, 2004, S.155-166)

Die Ergebnisse dieser Auswertungen dienten der Nationalen Stillkommission 1995 als Grundlage für die Neubewertung des mit dem Stillen verbundenen gesundheitlichen Risikos für den Säugling. Trotz allem empfiehlt die Nationale Stillkommission, Kinderärzte oder andere Expertengremien das ausschließliche Stillen in den ersten 4-6 Lebensmonaten.

(Huch, 2001, S.31-32) (DGE, 2004, S.155-166)

## **6.2 Säuglingsanfangsnahrungen**

Für die Ernährung von Säuglingen, die nicht oder nicht voll gestillt werden, stehen heute qualitativ hochwertige industrielle Muttermilchersatzprodukte zur Verfügung, mit denen der Nährstoffbedarf des Säuglings ausgewogen gedeckt werden kann.

(Manz, F. et al., 20.01.2006, [www.fke-do.de](http://www.fke-do.de))

Wie die Ergebnisse der SuSe - Studie (Stillen und Säuglingsernährung in Deutschland) vom Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund aus den Jahren 1997/1998 zeigen, wird die Mehrzahl der Säuglinge in Deutschland nicht so lange wie empfohlen gestillt. Deshalb ist es wichtig, dass guter Muttermilchersatz vorhanden ist. (Kersting et al., 2003, S.28)

Den rechtlichen Rahmen für Zusammensetzung, Etikettierung und Vertrieb von Säuglingsflaschennahrung liefern Richtlinien der EU über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und deren Umsetzung in deutsches Recht im Rahmen der Diätverordnung

(EG-Richtlinien 91/321;96/4;Diätverordnung) (Kersting et al., 2003, S.28)

(Manz, F. et al., 20.01.2006, [www.nutrichild.de](http://www.nutrichild.de))

In Bezug auf den „Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr“ kann Säuglingsanfangsnahrung wie Muttermilch als alleinige Nahrung in den ersten 4-6 Lebensmonaten und als Teilernährung neben Beikost bis zur Ablösung durch die Familienkost gegeben werden.

(Kersting et al., 2003, S.41)

### **6.2.1 Deklaration**

Nach Definition des SCF und der EG-Richtlinie dienen Säuglingsanfangsnahrungen der alleinigen Ernährung während der ersten 4-6 Lebensmonate, da sie den Ernährungsbedürfnissen des Säuglings in dieser Zeit voll gerecht werden. Es handelt sich also um Produkte, die als Muttermilchersatz gedacht sind. (Kersting, 2000, S.382-386)

(Manz, F. et al., 20.01.2006, [www.fke-do.de](http://www.fke-do.de))

Säuglingsanfangsnahrungen auf der Basis von Kuhmilchprotein werden als Säuglingsmilchnahrungen bezeichnet und in Deutschland aufgrund der unterschiedlichen Kohlenhydratkomponente in zwei im nachfolgenden Abschnitt beschriebene Gruppen eingeteilt. (Manz, F. et al., 20.01.2006, [www.fke-do.de](http://www.fke-do.de))

### **6.2.1.1 Pre, 1, HA und Bilanzierte Diäten**

Mit drei Typen industriell hergestellter Säuglingsflaschennahrung lassen sich die Bedürfnisse praktisch aller nicht gestillten Säuglinge in Verbindung mit dem Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr erfüllen:

1. Säuglingsanfangsnahrungen bzw. Säuglingsmilchnahrungen lassen sich hinsichtlich ihrer Kohlenhydratkomponente in 2 Kategorien einteilen:
  - „Pre“ : enthält als Kohlenhydrat Laktose, ähnlich dünnflüssig wie Mutermilch
  - „1“ : enthält als Kohlenhydrat Laktose und zusätzlich Stärke (ca.2 %) (+ ggf. andere Kohlenhydrate), ist konsistenter
2. „HA“ (Hypoantigen, Hypoallergen); Säuglingsanfangsnahrung mit partiell hydrolysiertem Protein für Säuglinge mit erhöhtem Allergierisiko
3. „Bilanzierte Diäten“; Spezialnahrungen mit extensiv hydrolysiertem Protein für Säuglinge mit besonderen Indikationen, z.B. "leichte Verdauungsbeschwerden"

Zusätzlich wird im Handel die so genannte Folgenahrung (Folgemilch) „2“ und „3“ angeboten. Es handelt sich dabei um  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  -Kuhmilchmischungen mit Fettmodifikation und Zusätzen von Vitaminen und Spurenelementen. Eine ernährungsphysiologische Notwendigkeit für Folgenahrung besteht nicht, da Mutermilch bzw. Säuglingsanfangsnahrung auch im 2. Lebenshalbjahr beibehalten werden kann.

(Kersting et al., 2003, S.42) (Kersting, 2001, S.6)

### **6.2.2 Supplementierte Säuglingsanfangsnahrungen**

Bereits 1991 hat die Ernährungskommission der ESPGHAN eine Empfehlung zur Anreicherung von Frühgeborennahrung mit den LCP der LA und ALA ausgesprochen. (Sauerwald, 2000, S.49)

Diese Empfehlung basierte auf den Erkenntnissen klinischer Studien, die zeigten, dass durch die zu frühe Geburt die intrauterine Aufnahme der DHA in einer Phase unterbrochen wird, in der die größten, wachstumsbedingten Mengen dieser Fettsäure in die Membranen des Nervengewebes und der Netzhaut eingelagert werden. (Posch, 2000, S.49) (Kersting, 2001, S.5) (DGE, 2000, S.55-56)

Die Studie von Carlson et al. wies darauf hin, dass die Aktivität der körpereigenen Biosynthese langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren nicht ausreicht, um den hohen Bedarf der DHA in dieser Zeit zu decken. (Kurlak et al, 1999, S.148)

Dies konnte durch gaschromatischen Untersuchungen gezeigt werden.

(Pohl, 2002, S.1) (Koletzko et al., 2003, S.30)

In dieser Studie wurden Säuglinge, die nach der 79. SSW zur Welt kamen, über einen längeren Zeitraum mit einer Säuglingsanfangsnahrung ernährt, die 3-5 % ALA enthielt und mit Fischöl ergänzt wurde. Diese Zusammensetzung konnte das nach der Geburt eintretende Absinken des DHA-Gehalts in den Phospholipiden der roten Blutzellen verhindern. Hingegen ohne den Zusatz des Fischöls der Wert weiter gesunken ist. Carlson und Kollegen schlossen daraus, dass die Enzyme der Leber, die für die Metabolisierung der Fettsäuren zuständig sind, von Frühgeborenen in ihrer Aktivität begrenzt und/oder reduziert sind.

(Kurlak et al, 1999, S.148)

Weitere Untersuchungen von Crawford et al. haben gezeigt, dass von den drei Fettsäuren der  $\omega$ -3-Familie, ALA, EPA und DHA, nur letztgenannte sich in steigenden Konzentration von der mütterlichen Leber zur Plazenta, zur fetalen Leber und schließlich zum fetalen Gehirn anreichert. Dies Phänomen wird als Biomagnifikation bezeichnet und dient dazu, den relativ hohen DHA-Bedarf des fetalen Gehirns während der pränatalen Entwicklung zu sichern. Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass der Fetus nicht in der Lage zu sein scheint aus den Vorläuferfettsäuren ausreichend DHA zu synthetisieren, um sie für die Entwicklung von Netzhaut und Gehirn zu nutzen. (Nettelton, 1995, S.260-261) (Singer, 1994, S.32) (Nettleton, 1995, S.256)

Diese berichteten Resultate rechtfertigen die Empfehlung einer Supplementierung von Säuglingsanfangsnahrungen für Frühgeborene mit dieser  $\omega$ -3-Fettsäure.

Im Jahr 1992 sprach die BNF Task Force eine Empfehlung zur Anreicherung von LCP in Säuglingsanfangsnahrungen für Früh- und Reifgeborene aus. Sie begründeten ihre Entscheidung mit der aus Studien erhaltenen Erkenntnis, dass auch bei Reifgeborenen die endogene Synthese von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren eingeschränkt sei, und ein alleiniges Angebot von LA und ALA zur LCP-Versorgung offensichtlich nicht ausreichte. Die BNF empfiehlt hingegen eine Supplementierung von ca. 0,4 % DHA des gesamten Gehalts an langkettigen mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Säuglingsanfangsnahrung von Früh- und Reifgeborenen.

Trotz der genannten Gründe herrscht bis heute kein wissenschaftlicher Konsens darüber, ob auch reifgeborene Säuglinge ebenso wie Frühgeborene längerfristig von einer Supplementierung mit langkettigen, mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3-Fettsäuren profitieren. (Kersting et al., 2003, S.99)

Seit 1996 ist der Zusatz dieser essentiellen Nährstoffe in Säuglingsanfangsnahrungen aus lebensmittelrechtlicher Sicht möglich. Dabei sollte, in Anlehnung an die Verhältnisse in Muttermilch, ein Verhältnis zwischen LA und ALA vorliegen, das im Bereich von 5:1 bis 15:1 liegt.

In Europa wird jedoch bisher eine Anreicherung von Säuglingsmilchnahrungen mit dieser LCP lediglich für Frühgeborene uneingeschränkt empfohlen. (Sauerwald, 2000, S.48)

Vereinzelt gibt es dennoch bereits Säuglingsnahrungsmittelhersteller in Deutschland, wie die Milupa GmbH (s. Kapitel 6.2.2.2), die diese Supplementierung für ihre Produkte sowohl für früh- als auch für reifgeborene Säuglinge vollzogen hat.

Daraufhin hat im Jahre 1999 die Stiftung Kindergesundheit (Child Health Foundation) eine Expertenkonferenz zu dem Thema „LC-PUFA in der vorgeburtlichen und frühkindlichen Ernährung“ veranstaltet, an der die auf diesem Gebiet international führenden Wissenschaftler teilgenommen haben. Die Ergebnisse dieser Konferenz sind 2001 in einem Konsensus-Bericht veröffentlicht worden. So wird eine Ernährung aller Säuglinge mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren empfohlen. Aus diesem Bericht geht für Frühgeborenennahrung eine Supplementierung von mindestens 0,35 % DHA der darin enthaltenen Gesamtfettsäuren hervor. Säuglingsanfangsnahrung für Reifgeborene sollte demgegenüber mindestens 0,2 % DHA beinhalten. (Koletzko, B. et al, 2001, S.460-464)

Trotz dieser Empfehlungen existieren bisher keine durch das Lebensmittelgesetz vorgeschriebenen Richtlinien, die den Zusatz von DHA in Säuglingsanfangsnahrungen verbindlich vorschreiben.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt zusammengefasst die Empfehlungen der genannten und weiterer Organisationen bzw. Gesellschaften in den letzten Jahren bezüglich des DHA-Gehalts in der Säuglingsanfangsnahrung. Die Empfehlungen basieren zum einen auf der Basis des Fettsäuregehalts der Muttermilch, und zum anderen auf klinischen Studien.

Tab. 9: Empfehlungen für den DHA-Gehalt in Säuglingsnahrungen  
(modifiziert nach Jensen, 04.01.06, www.mastersofpediatrics.com)

Organisation / Gesellschaft	Empfehlungen ( % Fettsäuren)	
	für Reifgeborene	für Frühgeborene
ESPGAN (1991)	0,5 - 1,0*	0,5 - 1,0*
BNF (1992)	~ 0,4	~ 0,4
FAO / WHO (1994)	~ 0,35	~ 0,6
ISSFAL (1994)	0,5 - 1,0	0,5 - 1,0
NIH / ISSFAL (1999)	~ 0,35	~ 0,35
Child Health Foundation (2001)	= 0,2	= 0,35

\* prozentualer Anteil von DHA bezüglich des gesamten  $\omega$ -3 LCPUFA-Gehalts

Die Formulierung einer einheitlichen Zufuhrempfehlung der DHA während der prän- und postnatalen Entwicklung steht derzeit noch offen.

Als einziger ungünstiger Aspekt ist die Supplementierung in Bezug auf die erhöhte Oxidationsanfälligkeit langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren kritisiert worden. Zum Schutz dieser Fettsäuren wird daher der Zusatz einer Mindestmenge an Vitamin E in der Nahrung vorgeschrieben. Andere sich auf die Entwicklung des Kindes nachteilig auswirkende Effekte konnten durch die bisherigen klinischen Studien nicht festgestellt werden.

(Sauerwald, 2000, S.49)

### 6.2.2.1 LCP Milupan<sup>®</sup>

Das Produkt „LCP Milupan<sup>®</sup>“ des Säuglingsnahrungsmittelherstellers Milupa GmbH, Friedrichsdorf, ist das Ergebnis jahrelanger intensiver Forschungsarbeit. Es handelt sich dabei um eine Fettmischung, die nach dem Fettmuster der Muttermilch entwickelt worden ist. So enthält diese die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in ähnlicher Konzentration wie in Muttermilch. Seit 1992 ist LCP Milupan<sup>®</sup> in der Frühgeborennahrung von Milupa und seit 1993 in der Anfangsnahrung für Reifgeborene enthalten.

Die folgende Abbildung 23 zeigt den Vergleich in der Zusammensetzung zwischen Muttermilch, konventioneller Säuglingsanfangsnahrung und Säuglingsanfangsnahrung mit LCP Milupan<sup>®</sup>. (Milupa GmbH (Hrsg.), 2005, 39)

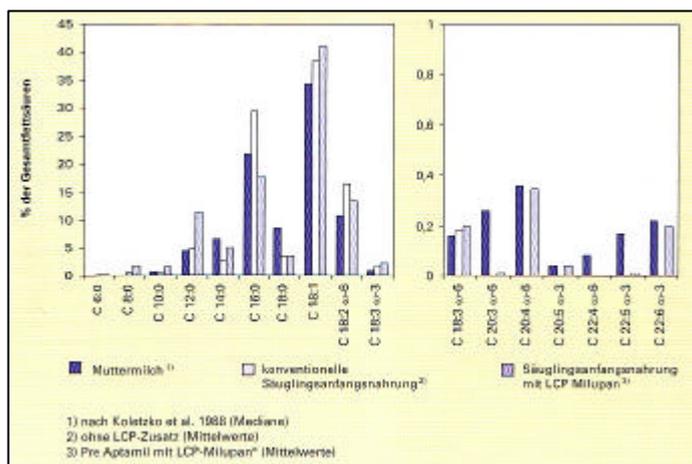


Abb. 23: Zusammensetzung von LCP Milupan<sup>®</sup> in Aptamil Pre und Aptamil HA1 im Vergleich zu Muttermilch und konventioneller Säuglingsanfangsnahrung (Milupa, 2005, S.39)

In Bezug auf die DHA zeigt der Vergleich zwischen der Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von LCP Milupan<sup>®</sup> und der Muttermilch, dass sich mit dem Zusatz von LCP Milupan<sup>®</sup> ein Wert erreichen lässt, der fast der Konzentration in der Muttermilch entspricht. So sind die Produkte von Milupa mit dem Zusatz von LCP Milupan<sup>®</sup> ein optimaler Ersatz für Frühgeborene und reifgeborene Säuglinge, die nicht gestillt werden.

### 6.3 Beikost

Als Beikost werden Lebensmittel bezeichnet, die für die so genannte Entwöhnungsperiode, ab dem 5. Monat, des Säuglings sowie für die allmähliche Umstellung auf normale Kost bestimmt sind. Aufgrund der Allergieprävention darf der Einsatz von Beikost nicht unter dem 4. Lebensmonat erfolgen.

Der Ernährungsplan des Säuglings kann je nach Wunsch der Mutter mit selbst zubereiteter oder industriell hergestellter Beikost realisiert werden. Die Vorschläge für die Beikost im "Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr" berücksichtigen die Ernährungsgewohnheiten in Deutschland. So ist zum Beispiel in den skandinavischen Ländern im Gegensatz zu Deutschland Fisch, als effizienteste Quelle von  $\omega$ -3-Fettsäuren, ein beliebter Bestandteil der Beikost. Mittlerweile gibt es auch in Deutschland fischhaltige kommerzielle Beikost, wie deren Akzeptanz bei den Müttern ist, ist jedoch nicht bekannt. Aus den Ergebnissen der DONALD-Studie (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed-Study) und der SuSe-Studie wird ferner ersichtlich, dass kommerzielle Beikost bei deutschen Müttern sehr beliebt ist. So erhalten fast alle Säuglinge selbst am Ende des 1. Lebensjahres mindestens noch ein kommerzielles Säuglingsnahrungsmittel. (Kersting, 2000, S.437-441)

Für die selbst zubereitete Beikost werden nur wenige nährstoffreiche Lebensmittel in aufeinander abgestimmten Mahlzeiten benötigt. Dies zeigt sich am Modell der Selbstzubereitung der Beikost (Abb.24) Insgesamt ergänzen sich die unterschiedlichen Nährstoffprofile der Beikostmahlzeiten zusammen mit der verbleibenden Milch in einem Baukastensystem zu einer alles in allem empfehlungsgerechten Nährstoffzufuhr.

Selbstzubereitung von Beikost-Mahlzeiten		
Erster Brei	Zweiter Brei	Dritter Brei
Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Brei	Vollmilch-Getreide-Brei	Getreide-Obst-Brei
90-100 g Gemüse 40-60 g Kartoffeln 30-40 g Obstsaft 20-30 g Fleisch 8-10 g Rapsöl	200 g Vollmilch 20 g Getreideflocken 20 g Obstsaft	20 g Getreideflocken 90 g Wasser 100 g Obst 5 g Butter
oder industriell hergestellte Beikost-Mahlzeiten		
Baby/Junior-Menü	Milchfertigbrei	Getreide-Obst-Brei
Gläserchen	Trockenprodukte, Gläserchen	Gläserchen

Abb. 24: Beikost im Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr (BzgA, 2001, S.206)

### **6.3.1 Fisch in der Beikost**

Grundsätzlich gibt es keine Einwände gegen die Verwendung von Fisch in der Säuglingsernährung. Dennoch sollte bei allergiegefährdeten Säuglingen im 1. Lebensjahr auf den Verzehr von Fisch verzichtet werden, und erst nach Überprüfung der Verträglichkeit den Mahlzeiten zugefügt werden. Des Weiteren erfordert der Einsatz von Fisch in der Säuglingsernährung besondere Sorgfalt, da sichergestellt werden muss, dass der Fisch völlig grätenfrei ist. Dies ist allenfalls bei industriell hergestellten Menüs der Fall. Trotz der bekannten ernährungsphysiologischen Vorteile von Fisch, wie das hochwertige Eiweiß, die enthaltenen Fette bzw. essentiellen Fettsäuren und der Gehalt an Mineralstoffen und Spurenelementen (Jod) sowie Vitaminen, spielt der Fisch in der Ernährung im 1. Lebensjahr eher eine unbedeutende Rolle. Zum Beispiel wird der Eiweißbedarf des Säuglings durch das Milcheiweiß ausreichend gedeckt. Beim Austausch von Fleisch gegen Fisch beim Gemüse-Kartoffel-Brei würde die Jodzufuhr nur zu 5-13 % der von der DGE für Säuglinge empfohlenen täglichen Jodversorgung sichern. Ein Ersatz von Fleisch würde sich sogar nachteilig auf die für das 1. Lebensjahr wichtige Eisenzufuhr auswirken.

(BFA, 20.01.06, [www.bfa-fish.de](http://www.bfa-fish.de)) (Kersting et. al., 1998, B15)

Dennoch befürworten die Ergebnisse des Konsensusberichts der Stiftung Kindergesundheit aus dem Jahr 2001 die Sicherstellung des Bedarfs an DHA nach dem Abstillen des Säuglings durch DHA-reiche Lebensmittel, wie z.B. Seefisch.

### **6.3.2 Kommerzielle Beikost**

Es wurde bereits erwähnt, dass die DONALD-Studie des Forschungsinstituts für Kinderernährung Dortmund zeigt, dass fast alle Säuglinge kommerzielle Säuglingsnahrung in irgendeiner Form erhalten. (Kersting, 2001, S.8)

Der Vorteil an kommerzieller Säuglingsnahrung ist, dass sie praktisch pestizid- bzw. rückstandsfrei (<0,01 mg/kg) ist. Somit bietet diese einen zusätzlichen Sicherheitsstandard gegenüber den Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs, die bei der selbst zubereiteten Beikost verwendet werden. Letztere werden jedoch in Deutschland im Rahmen der Rückstandshöchstmengen-Verordnung für Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs kontrolliert und sind somit hinreichend sicher für die Ernährung von Säuglingen geeignet.

(Kersting, 2001, S.8) (BZgA, 2001, S.207)

Die Ernährungspläne der Hersteller von Säuglingsnahrung orientieren sich in der Regel am Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr. Dies soll die Auswahl aus dem vielfältigen Angebot kommerzieller Beikost erleichtern. (Kersting, 2001, S.8)

In der Praxis werden Säuglinge im 2. Lebenshalbjahr entgegen den Empfehlungen relativ fettarm ernährt. Vielfach liegt der Fettgehalt in kommerzieller Gläschenkost deutlich unter der Empfehlung. Dann ist die Zugabe von 1 Teelöffel Öl (ca. 4g) pro Mahlzeit sinnvoll. Von den gängigen Speiseölen kommt Rapsöl, auch in Hinblick auf die Versorgung mit den essentiellen ?-3-Fettsäuren, den aktuellen präventivmedizinischen Empfehlungen am nächsten.

(Kersting, 2001, S.8)

## 7. Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit

Studienergebnissen zufolge ist die pränatale Versorgung des Säuglings mit DHA bzw. der Gehalt dieser Fettsäure in der Muttermilch abhängig von der Ernährung der Mutter.

(Kersting et al., 2003, S.98)

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass amerikanische Frauen mit einem hohen Verzehr von Fisch, als Hauptlieferant besonders langkettiger Omega-3-Fettsäuren, z.B. Eskimo-Frauen in Kanada, einen 3-5fach höheren Gehalt an  $\omega$ -3-Fettsäuren in der Muttermilch aufweisen als Frauen mit einer amerikanischen Durchschnittsernährung. Ferner führte die Gabe von unterschiedlichen Mengen Fischöl bei stillenden Frauen zu einer dosisabhängigen Anreicherung von Omega-3-Fettsäuren in der Muttermilch. Diese Ergebnisse gaben den Beweis, dass es durchaus möglich ist den Gehalt der Muttermilch an  $\omega$ -3-Fettsäuren durch eine Änderung der Ernährung zu beeinflussen. (Singer, 1994, S.34)

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass Frauen, die viel Fisch und Meeresfrüchte essen, den Anteil an LCPUFA, besonders DHA, in der Muttermilch von durchschnittlich 0,2-0,5% auf bis zu 2% steigern können. (Posch, 2000, S.48)

Koletzko et al. entdeckten ebenfalls, dass der Gehalt an langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Muttermilch hinsichtlich der AA relativ konstant ist, während der Gehalt an DHA beispielsweise durch eine fischreiche Ernährung erhöht werden kann.

(Koletzko et al., 1992, S.62-70)

Genzel-Boroviczény et al. ermittelten die Fettsäurezusammensetzung von Muttermilch während des ersten Lebensmonats bei Frauen nach einer Früh- oder termingerechten Geburt. Dabei stellten sie fest, dass der Muttermilch-Gehalt der DHA bei beiden Populationen vom 5. bis zum 10. Tag nach der Geburt zurückging und sich bis zum 20. Tag weiter verringerte. Es wird vermutet, dass dieses Absinken mit einem hormonalen Effekt zusammenhängt oder als Folge der gesteigerten Nutzbarmachung gespeicherter DHA für das bevorstehende Stillen zu verstehen ist. (Genzel-Boroviczény et al., 1997, S.143-145) (Makrides et al., 2000, 310S)

Weitere Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine Supplementierung von DHA in Form von NEM während Schwangerschaft und Stillzeit einen Einfluss auf die DHA-Konzentration in der Muttermilch hat. (Fidler et al., 2000;S.1376-1383) (Jensen et al., 1999;S.225)(Francois et al., 1998;S.301-308) (Makrides et al., 1996)

Nicht nur der erhöhte Bedarf an DHA des Säuglings, sondern auch die so eben dargestellten Studienergebnisse weisen darauf hin, dass auch während der Schwangerschaft bei der werdenden Mutter ein Mehrbedarf dieser LCP vorliegt.

## 7.1 Mehrbedarf an DHA

Der Mehrbedarf an DHA besonders im letzten Drittel der Schwangerschaft wird durch folgende Aspekte begründet:

Auf der einen Seite scheint, wie bereits schon erwähnt, die endogene DHA-Synthese des Feten nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben, um dessen Bedarf daran zu decken. Mehrere Studien zeigen, dass der überwiegende Teil der DHA vom Fetus über die Plazenta aufgenommen wird. Ein studienintegrierter Vergleich der Fettsäurezusammensetzung von mütterlichem und von Nabelschnurblut-Plasmalipiden hat ergeben, dass der Gehalt der DHA in den Nabelschnurblut-Plasmalipiden signifikant über dem Gehalt in den Blutplasmalipiden der Mutter liegt. Aus Sicht der Wissenschaft wird dieses Ergebnis durch einen selektiven materno-fetalen Transportmechanismus für diese  $\omega$ -Fettsäure erklärt. Berghaus et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, als sie in ihrer Studie bei Müttern und Säuglingen zum Zeitpunkt der Geburt den Fettsäuregehalt der Lipidfraktionen im Plasma der Mutter und in der Nabelschnur untersucht haben. Mittlerweile ist entdeckt worden, dass bestimmte membrangebundene Proteine der Plazenta für die bevorzugte Aufnahme von DHA verantwortlich sind. (Dutta-Roy, 2000, S.317)(Koletzko et al., 1990, S.172-178) (Berghaus et al., 1998;S.763-768)

Auf der anderen Seite ergibt sich ein Mehrbedarf an DHA während des letzten Drittels der Schwangerschaft für die Anlage des physiologischen Fettspeichers als Reserve für das spätere Stillen. Ferner da in dieser Zeit die maximale fetale Aufnahme der DHA stattfindet. Dieser gesteigerte Bedarf der Schwangeren wird auf insgesamt ca. 100 mg LCP pro Tag geschätzt. (Makrides et al., 2000, 308S)

Jedoch kann durch die mütterliche endogene LCP-Synthese der hohe Bedarf an DHA nicht ausreichend gedeckt werden. Ursache ist die von Wissenschaftlern vermutete zu geringe und zu langsame Umwandlung der Vorläuferfettsäure ALA in DHA, aufgrund der geringen enzymatischen Aktivität.(Otto et al., 2000, S.)

Dieser erhöhte Bedarf der DHA bleibt auch anscheinend während der Stillzeit bestehen. Denn es wird angenommen, dass durch das Stillen ein täglicher Verlust von ca. 70-80 mg DHA stattfindet, zusätzlich zu den Mengen, die durch Oxidation verloren gehen oder die für das Wiederauffüllen der mütterlichen DHA-Speicher genutzt werden. (Makrides et al., 2000, 309S)

## 7.2 Empfehlungen

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse empfehlen Wissenschaftler, dass Schwangere und Stillende die normale Aufnahme von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie der DHA, über eine ausgewogene Ernährung zusätzlich durch LCP-(DHA)reiche Nahrungsmittel erhöhen sollten, um einer mangelnden Versorgung vorzubeugen. Dies kann beispielsweise durch 1-2 Fischmahlzeiten pro Woche bestehend aus Hering oder Lachs erreicht werden. (Koletzko et al., 2001, S.460-464)

Die Stiftung Kindergesundheit hingegen empfiehlt für die ausreichende Versorgung von DHA während Schwangerschaft und Stillzeit eine Zufuhr von 200 mg/Tag. Dieser Betrag ist jedoch nur durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Fischöl-Kapseln zu erreichen.

(Stiftung Kindergesundheit, 04.01.06, <http://hauner.klinikum.uni-muenchen.de>)

Dennoch können die bisher veröffentlichten Studien bezüglich der Supplementierung von DHA-angereicherten Präparaten während Schwangerschaft und Stillzeit keinen eindeutigen Nachweis für den Nutzen dieser Nahrungsergänzung in dieser Zeit erbringen.

Ferner sollte die Entscheidung, ob Fisch oder Fischöl-Kapseln, immer zu Gunsten des Fisches getroffen werden. Denn dieser bietet neben seinem Gehalt an den essentiellen  $\omega$ -3-Fettsäuren, hochwertiges Eiweiß und weitere lebenswichtige Nährstoffe, wie z.B. Jod.

## 8. Zusammenfassung

Die Entwicklung der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen ist von vielen Faktoren abhängig, unter denen die Zufuhr bzw. Nichtzufuhr der DHA nur einen kleinen, vermutlich aber bedeutenden, Einfluss nehmen kann. So haben sozioökonomische und elterliche Faktoren bekanntermaßen einen sehr viel größeren Einfluss auf die intellektuelle Entwicklung der Kinder.

Durch die bevorzugte Speicherung dieser Fettsäure in den Membranen der synaptischen Nervenenden und den Außensegmenten der Photorezeptorzellen wird dennoch deutlich, dass die DHA die Leistungsfähigkeit des Nervensystems und der Netzhaut beeinflusst.

Des Weiteren konnten die ausgeprägtesten Effekte der Supplementierung mit dieser Fettsäure bei Frühgeborenen beobachtet werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Nahrungsergänzung mit DHA im letzten Drittel der Schwangerschaft und im ersten Lebensmonat für die kognitive Entwicklung, das Lernpotenzial und das Verhalten des Säuglings sowie für die Reifung der Sehschärfe von entscheidender Bedeutung ist.

Im Gegensatz dazu existieren jedoch einige andere Studien, die keine mit der Zufuhr dieser  $\omega$ -3-Fettsäure assoziierten funktionellen Vorteile während der prä- und postnatalen Entwicklung aufzeigen. Der Grund dafür könnten voneinander abweichende Randbedingungen der Studien sein, wie z.B. die Auswahl der untersuchten Population, die Qualität der intrauterinen DHA-Versorgung, Art und Dauer der Ergänzung der Säuglingsnahrung mit dieser essentiellen Fettsäure sowie die Durchführungsbedingungen der gewählten Untersuchungsmethoden.

Das primäre Ziel der wissenschaftlichen Untersuchungen in den letzten Jahren ist es gewesen, die Ergänzung der Säuglingsanfangsnahrung mit dieser langkettigen mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3 Fettsäure durch wissenschaftliche Beweise zu rechtfertigen, und gleichzeitig deren Bedeutung in der Ernährung von Schwangeren und Stillenden hervorzuheben. So sollte u.a. erreicht werden, dass auch nicht gestillten Säuglingen eine adäquate Zufuhr dieser Fettsäure ermöglicht werden kann, d.h. einen DHA-Status zu erreichen wie nach Muttermilch-Ernährung, da für den Säugling das Stillen in den ersten Lebensmonaten, die zu bevorzugende, und auf dessen Bedürfnisse optimal angepasste, Quelle für diese essentielle Fettsäure ist.

Dieses Ziel konnte bisher nur in Teilen erreicht werden. Denn trotz Empfehlungen anerkannter Wissenschaftler auf diesem Forschungsgebiet und den entsprechenden, durch

Studien belegbaren Nachweisen, stehen konkrete, von Ernährungsgesellschaften ausgesprochene Zufuhrempfehlungen sowohl für die Ernährung des Säuglings im 1. Lebensjahr, als auch für die Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit noch in der Diskussion.

Langzeitwirkungen dieser langkettigen mehrfach ungesättigten  $\omega$ -3 Fettsäure auf die visuelle und kognitive Leistungsfähigkeit, wie z.B. einen höheren Intelligenzquotienten durch die Zufuhr über die Muttermilch, werden derzeit noch kontrovers diskutiert. So wird bisher angenommen, dass diese Fettsäure überwiegend während der Perinatal- und Säuglingszeit eine entscheidende Rolle spielt.

## **Abstract**

The development of visual and cognitive functions in premature infants and mature newborns depends on many factors among which the supplementation and non-supplementation of DHA respectively has only little but presumably substantial influence. As is known socio-economic and parental factors have a much bigger impact on the intellectual development of children.

However the fact that this fatty acid most often concentrates in the membranes of the synaptic nerve ends and the outer segments of the photoreceptor cells is evidence that DHA influences the functions of the nervous system and the retina.

Furthermore the most obvious effects of supplementation with this fatty acid could be observed in premature infants. The results indicate that DHA supplementation is of material importance in the last trimester of pregnancy and in the first month of the newborn's life with regard to cognitive development, learning potential and the infant's behaviour as well as visual acuity development.

Contrary to that, however, some studies suggest that there are no functional advantages which could be linked to supplementation with  $\omega$ -3 fatty acid during the prenatal and postnatal development. One reason could be the different basic conditions of the studies such as selection of the population examined, quality of the intra-uterine DHA-supply, kind and duration of infant formula supplementation with this essential fatty acid as well as the conditions in which the selected examination methods were carried out.

The foremost aim of the scientific examinations in the last years has been to justify the supplementation of infant formula with this long-chain, polyunsaturated  $\omega$ -3 fatty acid by trying to provide scientific proof and, at the same time, to emphasise its importance in the diet of pregnant and breastfeeding women. Among others the aim was to achieve that even bottle-fed infants consumed this fatty acid in adequate quantities, i.e. to achieve a DHA status equivalent to the one achieved with breast milk, as breast milk should be the preferred source of this essential fatty acid in the infant's first months of life because it is optimally adjusted to the infant's needs.

This aim could only be partly achieved. Despite the recommendations by reputable scientists in this research area and the relevant evidence supported by surveys, concrete supplementation of both, infant formula in the 1<sup>st</sup> year of life and the diet during pregnancy and breastfeeding recommended by dietetic associations are still being discussed.

Long-term effects of this long-chain polyunsaturated  $\omega$ -3 fatty acid on visual and cognitive functions such as higher intelligence quotients in breastfed children are currently being discussed controversially. The assumption so far is that this fatty acid plays a decisive role mostly during the perinatal and infant period.

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Abb.1: Chemische Struktur der $\omega$ -3-Fettsäuren (modifiziert nach Singer, 2000, S.19)	9
Abb.2: Synthese der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Kurlak et al., 1999, S.149)	10
Abb.3: Strukturformel der Docosahexaensäure (Biesalski et al., 1999, S.74)	11
Abb. 4: Vorstufe der Eicosanoide und Eicosanoidbiosynthese (modifiziert nach Kasper, 2000, S.20)	12
Abb.5: Aufbau des Gehirns (Gnetz/Das Gesundheitsnetzwerk,05.02.06, www.g-netz.de)	29
Abb.6: Funktionszentren an der Außenfläche der Endhirnrinde (Trebsdorf, 2001, S.337)	30
Abb.7: Horizontalschnitt durch den Augapfel (Lüllmann-Rauch, 2003, S.488)	33
Abb.8: Schematischer Schnitt durch die Netzhaut (modifiziert nach Grehn, 1998, S.200)	35
Abb.9: Schicht der Zapfen- und Stäbchenzellen in der Netzhaut (Grehn, 1998, S.199)	36
Abb.10: Prozess des Sehens (Neuringer, 2000, S.275S)	38
Abb.11: Einfluss der DHA in der synaptischen Membran (Mucke et al., 2004, S.598)	42
Abb.12: Die Photorezeptorzellen der Netzhaut - Stäbchen und Zapfen (Neuringer, 2000, S.258S)	44
Abb.13: Darstellung der Rhodopsin-Moleküle in der Membran der Stäbchenzellen (Kurlak et al., 1999, S.150)	44
Abb.14: Bewertung der publizierten Literatur entsprechend ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen (AHCPR) (Council of Europe, 2002, S.54)	46
Abb.15: Einstufung von Empfehlungen in Empfehlungsklassen (AHCPR) (Council of Europe, 2002, S.54)	46
Abb.16: DHA-Gehalt der Muttermilch vor und nach 14 Tagen infolge einer Nahrungsergänzung (DHASCO <sup>TM</sup> ) oder Placebo-Einnahme	50
Abb.17: Prozentuale Aufnahmedosis der <sup>13</sup> C-markierten Fettsäuren in die Muttermilch nach unterschiedlichen Zeiten	51
Abb. 18: DHA-Gehalt in g/100g des gesamten Fettsäuregehalts in den Erythrozyten und im Plasma bei der Supplement- und Placebo-Gruppe	55

Abb. 19: Anzahl der Teilnehmerinnen im Verlauf der Studie (modifiziert nach Jensen et al., 2005, S.128)	58
Abb. 20: Durchschnittlichen MDI Scores der Kontroll-, DHA-Supplement- und DHA+AA-Supplement-Gruppe in Bezug auf den normativen Score von 100	58
Abb. 21: Beziehung zwischen DHA-Gehalt in Erythrozyten und im Plasma des Säuglings im Alter von 4 Monaten und der MDI Standard Score im 18. Lebensmonat	68
Abb. 22: Ernährungsplan für das 1.Lebensjahr vom Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund (FKE, 19.01.06, <a href="http://www.fke-do.de/empfehl/ernaplan.html">http://www.fke-do.de/empfehl/ernaplan.html</a> )	70
Abb. 23: Zusammensetzung von LCP Milupan <sup>®</sup> in Aptamil Pre und Aptamil HA1 im Vergleich zu Muttermilch und konventioneller Säuglingsanfangsnahrung (Milupa, 2005, S.39)	79
Abb. 24: Beikost im Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr (BzgA, 2001, S.206)	80

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Tab.1: Übersicht Omega-3-Fettsäurereiche Lebensmittel (modifiziert nach Singer, 1994, S.51)	17
Tab.2: Zusammenstellung Omega-3-Fettsäurereicher Fischarten (modifiziert nach USDA National Nutrient Database for Standard Reference 2005, 03.02.06, www.ars.usda.gov)	17
Tab.3: Gehalt der alpha-Linolensäure ausgewählter Pflanzenöle (modifiziert nach Singer, 2003, S.301)	18
Tab.4: Auszug aus der Checkliste zur Publikation randomisierter Studien (modifiziert nach Moher, D. et al., 2004; S.19)	47
Tab. 5: Fettsäurezusammensetzung (Gew. %) von DHASCO™ und <sup>13</sup> C-markiertes DHASCO™ (modifiziert nach Fidler et al., 2000, S.1377)	49
Tab. 6: ?-3 Fettsäure-Gehalt der Muttermilch vor und nach Supplementierung (in Gew. % des gesamten Gehalts an Fettsäuren) (modifiziert nach Fidler et al., 2000, S.1379)	50
Tab. 7: Fettsäurezusammensetzung der Plasmaphospholipidfraktionen des Säuglings 4 Monate pp (Mittelwert in % der gesamten Fettsäuren)	59
Tab. 8: Fettsäurezusammensetzung der Muttermilchlipide 4 Monate pp (Mittelwert in % der gesamten Fettsäuren)	59
Tab. 9: Empfehlungen für den DHA-Gehalt in Säuglingsnahrungen (modifiziert nach Jensen, 04.01.06, www.mastersofpediatrics.com)	78

## **Anlagenverzeichnis**

Anlage 1: Datenträger mit Internet-Quellenangaben

Anlage 2: Broschüre, Milupa (Hrsg.): „LCP Milupan® - nach dem Vorbild der Muttermilch“, Friedrichsdorf (2005)

## Literaturverzeichnis

### Zeitschriften

Adam, O.:  $\omega$ -3-Fettsäuren-Wundermittel bei entzündlichen immunologischen Erkrankungen, in: Ernährungsumschau 44 (1997) S.46-50

Alexy, U.; Kersting, M.: Fisch in der Säuglingsernährung, in: Ernährungsumschau (1998) 45 S. B15

Auestadt, N. et al.: Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids-a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study, in: Pediatrics 108 (2001) 2 S.372-380

ÄZQ, Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Hrsg.) : Systematische Evidenzrecherche, in: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95 (2001) Suppl. S.35-43

Bahri, D. et al.: Bedeutung und empfehlenswerte Höhe der Zufuhr langkettiger Omega-3-Fettsäuren, in: Ernährungs-Umschau 49 (2002) 3 S.94-98

Bahri, D. et al.: Omega-3-Fettsäuren-Teil 1 Gesundheit aus dem Meer, in: Die Medizinische Welt (2002) 3 S.2

Berghaus, T.M.; Demmelmair, H; Koletzko, B.:Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth, in: European Journal of Pediatrics 157 (1998) S.763-768

Birch, E.E. et al.: Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants, in: Pediatric Research 44 (1998) 2 S.201-208

Birch, E.E. et al.: A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants, in: Developmental Medicine & Child Neurology (2000) 42 S.174-181

Calon, F. et al.: Docosahexaenoic acids protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model, in: Neuron 43 (2004) 2 S.633-645

De Caterina, R.; Liao, J.K.; Libby, P.: Fatty acid modulation of endothel activation, in: American Journal of Clinical Nutrition 71 (2000) Suppl. 213S-223S

Doebel, J.; Keller, G.; Zierau, M.: Nährstofftherapie bei AD(H)S, in: Deutsche Apotheker Zeitung 142 (2005) 24 S.54-57

Dutta-Roy, A.K.: Transport mechanism for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta, in: American journal of Nutrition 71 (2000) suppl. 315-322S

Fidler, N. et al.: Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial, in:Journal of Lipid Research 41 (2000) S. 1376-1383

Francois, C:A: et al.: Acute effects of dietary fatty acids on the fatty acids of human milk, in: American Journal of Clinical Nutrition 67 (1998) S.301-308

Fuhrmann, W.: Reduktion des plötzlichen Herztodes durch Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes, in: Journal der Kardiologie (2003) 10 S.504-508

Gaßmann, B.: Dietary Reference Intakes (DRI), Report 6, Übersicht, Kommentar und Vergleich mit den D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr, in: Ernährungs-Umschau 50 (2003) 4 S.128-132

Genzel-Boroviczény, O.; Wahle, J.; Koletzko, B.: Fatty acid composition of human milk during the first month after term and preterm delivery, in: European Journal of pediatrics (1997) 156 S.142-147

Haag, M.: Essential fatty acids and the brain, in: The Canadian Journal of Psychiatry 48 (2003) 3 S.195-203

Hahn, A.; Schmidt, B.: Functional Food zur Gesunderhaltung, in: UNIMAGAZIN der Universität Hannover (2004) 1/2 S.18-20

Hahn, A. et al.: Wirkstoffe funktioneller Lebensmittel in der Prävention der Arteriosklerose, Teil 1: Physiologische Grundlagen der Wirkung von  $\omega$ -3-Fettsäuren, in: Ernährungs-Umschau 49 (2002) 5 S.172-177

Helland, I.B. et al.: Similar effects on Infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women, in: Pediatrics 108 (2001) 5 S.82-92

Helland, I.B. 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, in: Pediatrics 111 (2003) 1 S.39-44

Jensen, C.L. et al.: Effects of maternal docosahexaenoic acid supplementation on visual function and growth of breastfed term infants, in: Lipids 34 (1999) S225

Jensen, C.L. et al.: Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants, in: American Journal of Clinical Nutrition (2005) 82 S.125-132

Jump, D.B.: The Biochemistry of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, in: The Journal of Biological Chemistry 277 (2002) 11 S.8755-8758

Kersting, M.: Ernährung des gesunden Säugling, in: Monatszeitschrift Kinderheilkunde 149 (2001) 1 S.4-10

Kersting, M.: Die Lebensmittelgesetzgebung der EG und die Kinderernährung in Deutschland, Teil 1 + 2, in: Ernährungs-Umschau 47 (2000) S.382-386, 437-441

Kitajka, K. et al.: Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression, in: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101 (2004) 30 S.10931-10936

Koletzko, B.; Müller, J.: Cis- and trans.isomeric fatty acids in plasma lipids of newborn infants and their mothers, in: *Biology of Neonate* 57 (1990) S.172-178

Koletzko, B.; Thiel, I.; Abodiun, P.O.: The fatty acid composition of human milk in Europa and Afrika, in *Journal of Pediatrics* 120 (1992) S.62-70

Koletzko, B.: Bedeutung langkettiger  $\omega$ -3 und  $\omega$ -6 Fettsäuren für Wachstum und Entwicklung im Säuglingsalter, in: *Ernährungs-Umschau* (1997) 44 S.41-45

Koletzko, B.: Long chain polyunsaturated fatty acids and perinatal development, in: *Acta Paediatrica* 90 (2001) S.460-464

Koletzko, B. et al.: Essentielle Fettsäuren für Mutter und Kind-Neue Einblicke in den Fettstoffwechsel bei Schwangeren, Stillenden und Säuglingen durch stabile Isotope, in: *Spiegel der Forschung* 20 (2003) 1/2 S.26-33

Kurlak, L.O.: Plausible explanations for effects of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on neonates, in: *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* (1999) 80 S.148-154

Makrides, M.; Neumann, M.A.; Gibson, R.A.: Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition, in: *European Journal of Clinical Nutrition* 50 (1996) 352-357

Makrides, M.;Gibson, R.A.: Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation, in. *American journal of Nutrition* 71 (2000) suppl. 307-311S)

McCann, J.C.; Bruce, N A.: Is docosahexaenoic, an  $\omega$ 3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function?-An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals, in: *American Journal of Clinical Nutrition* (2005) 82 S.281-295

Malcolm, C.A. et al.: Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial, in: *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed.* (2003) 88 S.383-390

Moher, D.; Schulz, K.F.; Altman, D.G.: Das CONSORT Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätssicherung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design, in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129 (2004) T16-T20

Montgomery, C. et al.: Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion, in: *British Journal of Nutrition* (2003) 90 S.135-145

Mucke, L.; Pitas, R.E.: Food for Thought: Essential fatty acids protects against neuronal deficits in transgenic Mouse Model of AD, in: *Neuron (Previews)*(2004) 43 S.596-599

Müller, M.: Essen wie die Eskimos?, in: *TABULA (Hrsg. SGE)* (2005) 1 S.4-7

Otto, S.J.; Houwelingen, van A.C.; Hornstra, G.: The effect of supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid derived from single cell oils on plasma and erythrocyte fatty acids of pregnant women in the second trimester, in: Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids 63 (2000) S.323-328

Neuringer, M.: Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications, in: American Journal of Clinical Nutrition (2000) Suppl. 256S-267S

Posch, C.: Vorgeburtliche und frühkindliche Ernährung - Stillen verbessert kognitive Fähigkeiten, in: Pädiatrie Hautnah (2000) 1/2 S.48-49

Ros, E. et al.: A walnut diet improves endothelial function in hypercholesteremic subjects, in: Circulation (2004) 109 S. 1609-1614

San Giovanni, J.P. 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, in: Pediatrics 105 (2000) 6 S.1292-1298

Sauerwald, T.; Diener, U.; Koletzko, B.: Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung reifgeborener Säuglinge, in: Kinderärztliche Praxis (2000) Sonderheft S.46-49

Schmitt, B. et al.: Wirkstoffe funktioneller Lebensmittel in der Prävention der Arteriosklerose, Teil 2:  $\omega$ -3-Fettsäuren-Versorgungssituation und Zufuhrempfehlung, in: Ernährungs-Umschau 49 (2002) 6 S.223-226

Severus, E.: Omega-3-Fettsäuren bei depressiven Störungen?!, in: Der Neurologe & Psychiater (2005) 11 S.29-30

Singer, P.: Omega-3-Fettsäuren marinen und pflanzlichen Ursprungs: Versuch einer Bilanz, in: Ernährungs-Umschau 50 (2003) 8 S.296-304

Siscovick, D.S. et al.: Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest, in: Journal of the American medical Association 274 (1995) 17 S.1363-1367

Widhalm, K.(Hrsg.): Expertengruppe empfiehlt den Zusatz von Docosahexaensäure und Arachidonsäure für alle Anfangsnahrungen für Früh- bzw. Reifgeborene, in: Journal für Ernährungsmedizin (Ausgabe Österreich) 2 (2001) S.31

## **Bücher**

Bayrhuber, H. et al.: Biologie, Hannover (Schroedel Verlag) 1998

Biesalski, H.K.: Ernährungsmedizin, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 1999

Buselmaier, W. (Hrsg.): Biologie, Augsburg (Weltbild Verlag), 1998

Council of Europe (Hrsg.): Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis, Köln (Council of Europe), 2002

- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: Ernährungsbericht 2000, Frankfurt am Main (Druckerei Heinrich GmbH), 2000
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: Ernährungsbericht 2004, Frankfurt am Main (Druckerei Heinrich GmbH), 2004
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.; Österreichische Gesellschaft für Ernährung; Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Frankfurt am Main (Umschau Braus), 2000
- Gibney, M.J.; Macdonald, I.A.; Roche, H.M.: Nutrition & Metabolism, Oxford UK (Blackwell Publishing), 2003
- Grehn, F.: Augenheilkunde, Berlin (Springer-Verlag), 1998
- Hildebrandt, H.(Hrsg.): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Berlin (Walter de Gruyter GmbH), 1997
- Holler, J.: Iß Dich klüger - Das praktische Handbuch für optimale Gehirnernährung, Frankfurt am Main (Umschau Verlag), 1997
- Kasper, H.: Ernährungsmedizin und Diätetik, München (Urban & Fischer Verlag), 2000
- Kersting, M.; Alexy, U.; Rothmann, N.: Fakten zur Kindernahrung, München (Hans Marseille Verlag), 2003
- Krombholz, H. / Deutscher Familienverband (Hrsg.):Handbuch Elternbildung, Opladen (Leske+Budrich) 1999
- Lang, G.K.: Augenheilkunde-Verstehen-Lernen-Anwenden, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 1998
- Lüllmann-Rauch, R.:Histologie-Verstehen-Lernen-Nachschlagen, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 2003
- Nettleton, J.A.: Omega-3 fatty acids and health, New York (Chapman&Hall), 1995
- Rehner, G.; Daniel, H.: Biochemie der Ernährung, Heidelberg/Berlin (Spektrum Akademischer Verlag), 2002
- Singer, P.: Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren?, Frankfurt am Main (Umschau Zeitschriftenverlag), 1994
- Schraml, W.J.: Einführung in die Entwicklungspsychologie für Pädagogen und Sozialpädagogen, Stuttgart (Klett-Cotta Verlag), 1972
- Täufel, A. et al.: Lebensmittel-Lexikon L-Z, Hamburg (Behr's Verlag), 1998

The National Academy of Sciences (Hrsg.): Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids, Washington D.C. (The National Academies Press) 2005

Trebsdorf, M.: Biologie-Anatomie-Physiologie, Reinbek (Lau-Verlag), 2001

Welsch, U.: Lehrbuch Histologie, München (Urban & Fischer Verlag), 2003

Wormer, E.J.; Bauer, J.A.(Hrsg.): Medizin und Gesundheit, Köln (Lingen), 2004

### **Sammelwerke**

Bazan, N.G.; Gordon, W.C.; Rodriguez de Turco, E.B.: Conversion of 18:3 $\omega$ 3 to 22:6 $\omega$ 3 in the liver and its supply to brain and retina, in: Neurobiology of Essential fatty acids (Hrsg: Bazan, N.G., Murphy, M.G., Toffano, G.), New York (Plenum Press), 1992

Huch, R.: Vorteile des Stillens aus Sicht der Geburtshilfe, in: Stillen und Muttermilchernährung-Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen (Hrsg. BzGA), Köln (Warlich Druck und Verlagsgesellschaft), 2001

Jamieson, E.C. et al.: Effect of diet on term infant cerebral cortex fatty acid composition, in: Fatty acids and Lipids:Biological Aspects (Hrsg. Galli, C.; Simopoulos, A.P.; Tremoli, E.), Basel (Karger), 1994

Koletzko, B.: LCP Milupan<sup>®</sup>-nach dem Vorbild der Muttermilch, Friedrichsdorf (Milupa GmbH), 2005

Przyrembel, H.: Die Vorteile der Muttermilch, in: Stillen und Muttermilchernährung-Grundlagen, Erfahrungen und Empfehlungen (Hrsg. BzGA), Köln (Warlich Druck und Verlagsgesellschaft), 2001

Uauy-Dagach, R. et al.: Significance of  $\omega$ -3 fatty acids for retinal and brain development of preterm and term infants, in: Fatty acids and Lipids:Biological Aspects (Hrsg. Galli, C.; Simopoulos, A.P.; Tremoli, E.), Basel (Karger), 1994

Uauy-Dagach, R.; Mena, P.; Hoffman, D.: Nutrition, Diet and Infant development: Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant development, in: Clinical Trials in Infant Nutrition (Hrsg. Perman, J.A., Rey, J.), Philadelphia (Vevey/Lippincott-Raven), 1998

### **Diplomarbeiten/Dissertation**

Pohl, A.: Biologische Verfügbarkeit der Docosahexaensäure in Muttermilch und Plasma stillender Mütter, Dissertation, Universität München, 2002

Sanwald, S.: Wahrnehmungstheorien und die Entwicklung der Wahrnehmung, Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2002

## Internet-Quellenangaben

Arbeitskreis Omega-3 e.V.: Omega-3-Fettsäuren, 18.01.2006,  
[http://www.ak-omega-3.de/omega-3-fettsaeuren/wofuer\\_sind\\_sie\\_gut/](http://www.ak-omega-3.de/omega-3-fettsaeuren/wofuer_sind_sie_gut/)  
[http://www.ak-omega-3.de/omega-3-fettsaeuren/wo\\_sind\\_sie\\_enthalten/](http://www.ak-omega-3.de/omega-3-fettsaeuren/wo_sind_sie_enthalten/)

Ärzte Zeitung: Walnüsse - Turbo für die gefäßerweiternde Endothelfunktion, 31.01.2006,  
<http://www.aerztezeitung.de/docs/2004/04/05/063a0501.asp?nproductid=3323&narticleid=303894&cat=/medizin/cholesterin&bPrint=1>

Bundesforschungsanstalt für Fischerei: Fisch und Ernährung, 20.01.2006,  
<http://www.bfa-fish.de/news/news-d/hintergrund/Fisch-Ern/Kinder.htm>

Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik e.V.: Was sind eigentlich Omega-3 Fettsäuren, 30.01.2006, <http://www.ernaehrungsmed.de/content/view/22/212/>

Gnetz-Das Gesundheitsnetzwerk: Der Mensch:Nervensystem-zentralnervensystem-Gehirn-Großhirnrinde, 05.02.06, [http://www.g-netz.de/Der\\_Mensch/nervensystem/grosshirnrinde.shtml](http://www.g-netz.de/Der_Mensch/nervensystem/grosshirnrinde.shtml)

Jensen, C.L.: Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Nutrition, 04.01.2006, [http://www.mastersofpediatrics.com/cme/cme2005/lecture24\\_syn2.asp](http://www.mastersofpediatrics.com/cme/cme2005/lecture24_syn2.asp)

Joswig, H.: Phasen und Stufen in der kindlichen Entwicklung, 14.10.2005,  
[http://www.familienhandbuch.de/cmain/f\\_Aktuelles/a\\_Kindliche\\_Entwicklung/s\\_910.html](http://www.familienhandbuch.de/cmain/f_Aktuelles/a_Kindliche_Entwicklung/s_910.html)

Küls, H.: Kindergartenpädagogik-Gehirnforschung, Lernen und Spracherwerb, 06.02.2006, <http://www.kindergartenpaedagogik.de/1024.html>

Manz, F.; Kersting, M.: Die richtige Milch für nichtgestillte Säuglinge, 20.01.2006, D:\Internetverzeichnis\NutriChild - Informationssystem für die Bereiche Säuglings- und Kleinkindernahrung.htm

Stiftung Kindergesundheit: Fette in Säuglingsernährung, 04.01.2006  
(Stiftung Kindergesundheit, 04.01.06, <http://hauner.klinikum.uni-muenchen.de>)

Textor, M.R.: Kindergartenpädagogik-Piagets Theorie der kognitiven Entwicklung, 06.02.2006, <http://www.kindergartenpaedagogik.de/1226.html>

United States Department of of Agriculture (USDA): National Nutrient Database for Standard Reference 2005, 03.02.2006, <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>

### **Eidesstattliche Erklärung**

hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken übernommene Textstellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen.

Glinde, den 01.03.2006