



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Der Einfluss von Docosahexaensäure auf die Gehirnentwicklung des Fötus und ihre Auswirkungen auf die Lernleistungen des Kleinkindes

Bachelorarbeit

Studiengang Ökotrophologie

vorgelegt von:

Annemarie-Christin Lösling

Matrikelnummer: 2101857

Hamburg

25. August 2015

- | | | |
|---------------------|---|-------------|
| 1. Gutachter | Prof. Dr. troph. Christine Behr-Völtzer | HAW Hamburg |
| 2. Gutachter | Prof. Dr. Michael Hamm | HAW Hamburg |

Inhaltsverzeichnis

- I. Abkürzungsverzeichnis
- II. Glossar
- III. Abbildungsverzeichnis
- IV. Tabellenverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Gehirnentwicklung des Fötus und die Rolle von Docosahexaensäure.....	3
2.1. Docosahexaensäure.....	3
2.2. Gehirnentwicklung des Fötus	5
2.2.1. Transport über die Plazenta	5
2.2.2. Einbau in das fetale Gehirn	6
2.3. Kognitive Entwicklung des Kleinkindes	7
3. Methodisches Vorgehen	8
3.1. Systematische Recherche.....	9
3.2. Aufbau der Studien	11
4. Ergebnisse.....	13
4.1. Meta-Analyse von Jiao et al.....	15
4.2. Meta-Analyse von Gould et al.	16
4.3. Übersichtsarbeit von Kuratko et al.	18
4.4. Übersichtsarbeit von Delgado-Noguera et al.....	19
4.5. Übersichtsarbeit von Leung et al.	20
4.6. Übersichtsarbeit von Ryan et al.	21
4.7. Zusammenfassung der Studienergebnisse anhand getesteter Bereiche	22
5. Diskussion und Fazit	24
Abstract.....	27
6. Literaturverzeichnis	28

Eidesstattliche Erklärung

I. Abkürzungsverzeichnis

ALA: α -Linolensäure

DHA: Docosahexaenoic Acid → Docosahexaensäure

IQ: Intelligenzquotient

n-3-FS: Omega-3-Fettsäure

RCTs: “Randomized Controlled Trials”

SMD: “Standardized Mean Difference”

II. Glossar

Endothelzellen: Diese bestimmte Zellform kleidet die Blut- und Lymphgefäße des Körpers von innen aus (im Folgenden nach: Vorbrodt & Dobrogowska, 2003). Sie regeln u.a. den Stofftransport nach außen an die umliegenden Gewebe. Endothelzellen bilden auch die sogenannte Blut-Hirn-Schranke, wodurch sie die Nährstoffversorgung des empfindlichsten Organs des Körpers regulieren.

Plazenta: Die Plazenta ist ein Organ, das zwischen der Mutter und dem Fötus liegt (im Folgenden nach: Huppertz, 2008). Sie entwickelt sich ab dem sechsten Tag der Befruchtung. Von diesem Tag an regelt sie den feto-maternellen Stoffaustausch. In ihr treffen die beiden Blutkreisläufe aufeinander, sodass der Fötus durch die Nährstoffaufnahme der Mutter versorgt werden kann.

SMD: Standardized Mean Difference → Die SMD beschreibt das durchschnittliche Verhältnis der Ergebnisse einer supplementierten Versuchsgruppe zu einer Kontrollgruppe (im Folgenden nach: Faraone, 2008).

$$\text{SMD} = \frac{\text{Mittelwert der supplementierten Gruppe} - \text{Mittelwert der Kontrollgruppe}}{\text{Standardabweichung}}$$

Eine SMD von 0 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den Effekten der supplementierten und der Kontrollgruppe besteht. Ist das Verhältnis positiv, ist das Ergebnis der supplementierten Gruppe signifikant besser. Ist das Verhältnis negativ, ist das Ergebnis der Kontrollgruppe signifikant besser.

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Transport von DHA über die Plazenta zum Gehirn.....	6
Abbildung 2 - SMD-Mittelwerte verschiedener Lernleistungen modifiziert nach Jiao et al.	16
Abbildung 3 - SMD-Mittelwerte kognitiver Entwicklung im Altersgruppenvergleich modifiziert nach Gould et al.	17

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Systematische Recherche	9
Tabelle 2 - Beurteilung der Studien.....	12
Tabelle 3 - Ergebnisübersicht	14
Tabelle 4 - Abstrahierte Übersicht der Studienergebnisse aufgegliedert in Lernleistungen ...	23

1. Einleitung

Als werdende Mutter an einem Rädchen drehen, um ein intelligentes Kind zu bekommen. Wenn es nur so einfach wäre. Einige Wissenschaftler vermuten, dass das gar nicht so unabwegig ist. Von der essentiellen Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) wird behauptet, dass sie die Intelligenz eines Kindes beeinflusst. DHA wird bereits im Mutterleib benötigt um Strukturen des Gehirns aufzubauen.

Viele Forschungsgebiete der Wissenschaft beschäftigen sich mit den Einflüssen auf das Ungeborene. Immer mehr wird versucht das Kind zu erschaffen, was sich die Eltern wünschen. Dabei steht die Gesundheit des Menschen im Vordergrund. Aber auch die Intelligenz des Kindes beeinflussen zu können wird zu einem wichtigen Faktor für werdende Eltern. Hierzu schauen Forscher besonders auf den Ursprung der Intelligenz – das Gehirn. Alle Faktoren, die das wichtige Organ beeinflussen, werden unumgänglich zu Forschungsschwerpunkten. Einer dieser Schwerpunkte ist die Ernährung. Sie ist der Faktor in der Schwangerschaft, der am direktesten kontrollierbar ist. Dadurch, dass der anatomische Einfluss von DHA auf das Gehirn bereits bekannt ist, liegt es für die Forscher nahe, ihren Einfluss auf spätere kognitive Leistungen zu untersuchen.

Durch die Allgegenwärtigkeit von Schwangerschaften und der immer wiederkehrenden Frage nach der optimalen Versorgung von Mutter und Kind, ist das Thema der vorliegenden Ausarbeitung aktuell wichtig und für zukünftige Empfehlungen relevant.

Ausgewachsen besteht unser wichtigstes Organ aus etwa fünf Millionen Kilometern Nervenbahnen und ungefähr 23 Milliarden Synapsen (Heaton, Meldrum, Foster, et al., 2013). Die Nervenzellen und Synapsen, die für eine Informationsverarbeitung und -weiterleitung unerlässlich sind, sind während ihrer Entwicklung und des Ausbaus u.a. auf DHA als Baustoff angewiesen. Die Vermutung liegt nahe, dass je mehr der Fötus mit dem wichtigen Nährstoff versorgt wird, der Aufbau der Gehirnbestandteile besser voranschreiten kann und das Kind später somit klüger ist. Diese Vermutung gilt es im Folgenden zu klären.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit zwei Fragen:

Die erste Frage lautet, was DHA eigentlich ist und wieweit sie an der Entwicklung des Gehirns beteiligt ist. Hierbei wird der Schwerpunkt auf den pränatalen Zeitraum der Gehirnentwicklung gelegt. Diesbezüglich wird der Transport von DHA aus dem Blutkreislauf

der Mutter in den Blutkreislauf des Fötus betrachtet. Weiterführend wird der Übergang von DHA vom Blut in das Gehirn des Fötus nachvollzogen.

Die zweite Frage ist, in wieweit sich DHA auf die Lernleistungen von Kleinkindern auswirkt. Dafür werden sechs unterschiedliche Studien betrachtet. Diese beschäftigen sich mit der Auswirkung der Supplementierung von Müttern und/oder Kindern anhand von Tests zur Lernleistungsbeurteilung. Hierbei unterscheiden sich sowohl die Supplementierungsdosen, als auch -dauern und -quellen sowie das Alter der Kinder. Die in den ausgewerteten Studien am häufigsten untersuchten Lernleistungen beziehen sich auf drei Bereiche der Entwicklung: Verhalten, Sprache und Motorik sowie vier Teilbereiche der Intelligenz: Intelligenzquotient (IQ), Problemlösen, Aufmerksamkeit und Erinnerungsvermögen. Dafür werden sechs unterschiedliche Studien betrachtet, wobei es sich um zwei Meta-Analysen und vier Übersichtsarbeiten handelt. In den jeweiligen Ergebnisdiskussionen setzen sich die Forscher allgemein mit den Testergebnissen auseinander. Ein direkter Bezug der einzelnen DHA-Quellen, -Dosen oder Supplementierungsdauern zu den Testergebnissen wird nicht hergestellt. Lediglich eine Einschätzung, ob sich DHA überhaupt auf die unterschiedlichen Lernleistungen auswirkt oder nicht wird durch die Ergebnisdiskussionen der Studien möglich.

Um diese beiden Fragen klären zu können wird zunächst der theoretische Hintergrund rund um DHA und das Gehirn des Fötus beleuchtet. Anschließend folgt ein Einblick in das methodische Vorgehen bei der Studienrecherche. Im mittleren Teil der Ausarbeitung werden die herausgefilterten Studien ausgewertet. Eine kritische Beurteilung der Ergebnisse befindet sich im Schlussteil.

2. Gehirnentwicklung des Fötus und die Rolle von Docosahexaensäure

2.1. Docosahexaensäure

Docosahexaensäure (DHA) gehört zu der Gruppe der Omega-3-Fettsäuren (n-3-FS) (im Folgenden nach: Elmadfa, 2009). Chemisch betrachtet besteht DHA aus 22 Kohlenstoffatomen, sechs Doppelbindungen und einer Carboxylgruppe (chemische Bezeichnung: C₂₂:6 ω 3). Als mehrfach ungesättigte FS kann DHA vom menschlichen Körper nicht synthetisiert werden und muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Daher wird sie als „essentiell“ bezeichnet. Im erwachsenen Körper wirkt DHA u. a. blutdrucksenkend und entzündungshemmend. Zudem beeinflusst DHA die Blutfettwerte positiv, was Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugen kann. Im Fötus wird DHA als Baustoff benötigt (Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla, et al., 2011). Vor allem das Gehirn und das Auge sind auf die n-3-FS angewiesen. Auf die visuellen Auswirkungen wird in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen.

DHA liegt zum größten Teil als α -Linolensäure (ALA) in Lebensmitteln vor (im Folgenden nach: Elmadfa, 2009). Durch die Verstoffwechselung von ALA entstehen DHA und Eicosapentaensäure. ALA ist v. a. in pflanzlichen Ölen vorhanden (Lein-, Walnuss- und Rapsöl). Reines DHA findet sich hauptsächlich in fettreichen Kaltwasserfischen (Thunfisch, Lachs, Hering und Makrele). DHA ist zudem von Natur aus in der Muttermilch vorhanden, Säuglingsnahrung (Milch und Folgenahrung) wird mit der n-3-FS angereichert.

Wird im folgenden Text von der Aufnahme von DHA durch die Nahrung gesprochen, wird kein Unterschied zwischen dem reinen DHA und dem verstoffwechselten Produkt aus ALA gemacht. Auf das zweite Produkt der Verstoffwechselung von ALA, Eicosapentaensäure, wird in der folgenden Ausarbeitung nicht eingegangen.

Das Fleisch von Kaltwasserfischen kann mit Quecksilber belastet sein (im Folgenden nach: Coletta, Bell, & Roman, 2010). Wenn Schwangere Fisch essen kann es gleichzeitig zu einer erhöhten Aufnahme des für den menschlichen Organismus giftigen Metalls kommen. Es wird vermutet, dass Quecksilber eine negative Auswirkung auf die neurologische Entwicklung des Fötus und anschließend des Kleinkindes haben könnte. Durch den begrenzten Umfang dieser Ausarbeitung kann das Thema nicht weiter beleuchtet werden.

Die Energiezufuhr eines gesunden Erwachsenen sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) täglich bis zu 30 Prozent aus Fett bestehen (im Folgenden nach: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2013). Bei Schwangeren ab dem vierten Monat und Stillenden sollten es 30 bis 35 Prozent sein. Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr sollten 45 bis 50 Prozent ihrer Energie aus Fett beziehen, Kinder bis vier Jahre 35 bis 45 Prozent. Jeweils 0,5 Prozent von dem aufgenommenen Fett sollte ALA sein. Für Schwangere und Stillende gibt es zudem die besondere Empfehlung „täglich mindestens 200 mg DHA“ aufzunehmen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2013). Ungefähr 200 Gramm Kaltwasserfisch pro Woche decken den Bedarf an DHA. Für besondere Bedarfsgruppen wie Schwangere, Stillende und Kleinkinder könnte eine Supplementierung in Betracht gezogen werden, wenn die Aufnahme durch die Nahrungsmittel nicht ausreicht. Zu den Supplementierungsmöglichkeiten zählen hauptsächlich Fischölkapseln, aber auch Lebertran oder angereicherte Lebensmittel wie Müsliriegel. Eine Supplementierung sollte immer unter ärztlicher Betreuung geschehen. Insgesamt sollte ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehen.

Der Ernährungszustand der Mutter wirkt sich sowohl auf die Versorgung des Fötus im Uterus aus, als auch auf die Produktion der Muttermilch (Rogers, Valentine, & Keim, 2013). Forscher können nicht sicher sagen, wie – trotz manchmal unzureichender DHA-Aufnahme der Mutter – der Fötus ausreichend mit DHA versorgt wird (Morse, 2012). Es wird vermutet, dass der maternelle Körper dazu in der Lage ist, bei der Lipolyse DHA zu produzieren (Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla, et al., 2011).

Eine repräsentative Verzehrstudie von Kersting und Clausen im Jahr 2003 legt durch ihre ernährungsphysiologische Auswertung den Versorgungszustand von Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland offen (im Folgenden nach: Kersting & Clausen, 2003). Die Forscher kamen zu folgenden Ergebnissen: Säuglinge erreichten mit 33 Prozent nicht die erforderlichen 45 bis 50 Prozent ihrer Energieaufnahme durch Fett. Kleinkinder lagen mit einer Aufnahme von 34 Prozent Energie durch Fett in dem empfohlenen Bereich, obwohl der Anteil ungesättigter Fettsäuren gemessen an der Gesamtfettaufnahme mit nur vier Prozent an der unteren empfohlenen Grenze zwischen vier und sechs Prozent liegt und somit gering ist (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2013). Bei Kleinkindern konnten trotz dessen keine neurologischen Entwicklungsstörungen festgestellt werden (Kersting & Clausen, 2003).

2.2. Gehirnentwicklung des Fötus

In den ersten Zügen der Schwangerschaft beginnt die Gehirnentwicklung (im Folgenden nach: Watson, Kirkcaldie, & Paxinos, 2011). Von nun an wird das Gehirn nicht aufhören zu wachsen, bis es mit Beginn des Erwachsenenalters seine vollständige Größe erreicht hat. Am wichtigsten in seiner Entwicklung ist die Zeit ab dem dritten Trimester, der 25. Schwangerschaftswoche, bis zur Geburt. Hier benötigt das Gehirn neben anderen Substanzen, ausreichend DHA, um Nervenzellen und Synapsen auszubilden. Die genauen Abläufe während dieses Vorgangs werden in der Wissenschaft diskutiert (Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla, et al., 2011). Da die Details für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind, wird im Folgenden grob der Transportvorgang von DHA zum fetalen Gehirn sowie seine dortige Verwendung erläutert.

2.2.1. Transport über die Plazenta

Die Transportvorgänge von DHA über die Mutter zum Fötus durch die Plazenta, vor allem der Transport ins fetale Gehirn, konnten bis heute nicht detailliert beschrieben werden. Die groben Erklärungen des Ablaufs basieren auf humanbiologischen Erkenntnissen sowie aus Vermutungen anhand diverser Studien, die versuchten, detaillierte Erkenntnisse zu erlangen. Gil-Sanchez et al. haben die in der Literatur am häufigsten diskutierten Theorien zum feto-maternellen DHA-Austausch zusammengefasst. Dieser Vorgang wird im Folgenden beschrieben.

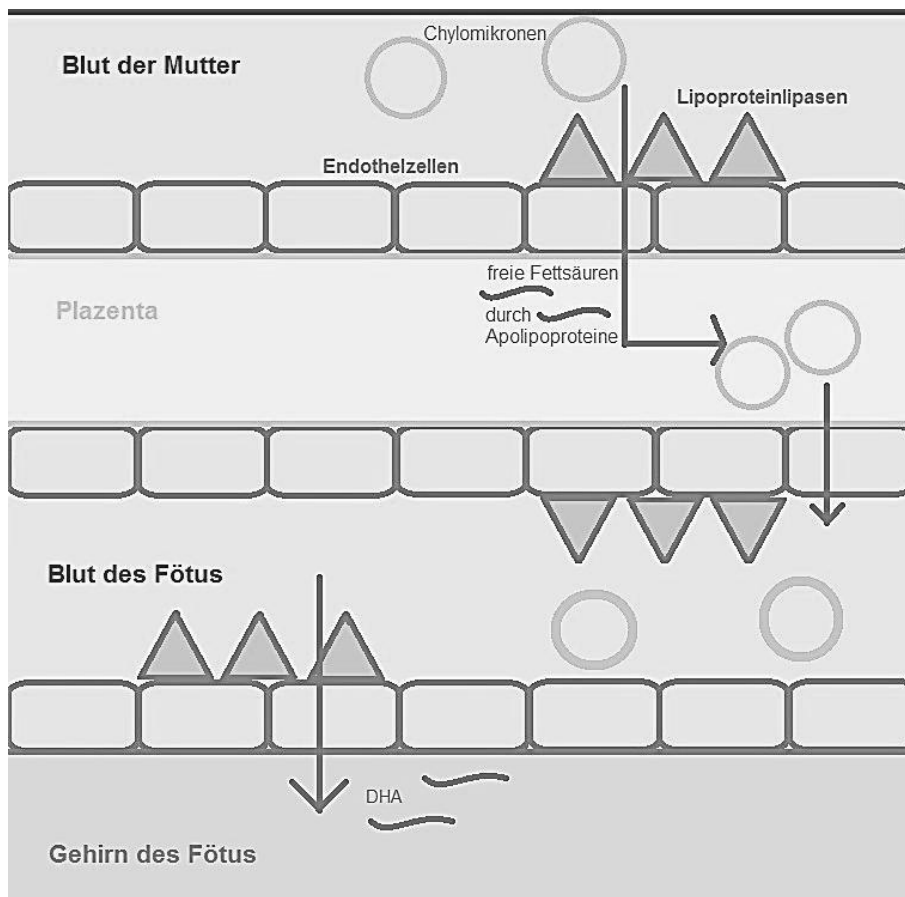
Wie unter Punkt 2.1 beschrieben, produziert der Körper von Natur aus nicht ausreichend n-3-FS und muss diese mit der Nahrung aufnehmen (im Folgenden nach: Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla et al., 2011).

Der Nährstoffaustausch zwischen Mutter und Fötus findet in der Plazenta statt (siehe Abbildung 1). Die Plazenta nimmt vor allem freie Fettsäuren (FFS) auf. Die FFS befinden sich noch in Form von Triglyceriden verpackt in Chylomikronen im Blut der Mutter. Zwischen der Plazenta, dem Blutkreislauf des Fötus und dem Blutkreislauf der Mutter befinden sich sogenannte Endothelzellen. Diese regeln den Stoffaustausch zwischen Gewebe und Blut, dementsprechend den Fetttransport von der Mutter zum Fötus. Auf der extrazellulären Membranseite der Endothelzellen befinden sich Lipoproteinlipasen (LPL). Die LPL spalten die Chylomikronen auf und setzen dadurch die FS frei, welche die Plazenta daraufhin aufnimmt. Die Plazenta produziert Apolipoproteine, wodurch die FFS erneut für den Transport durchs fetale Blut verpackt werden. Durch die direkte Verbindung der Plazenta

mit dem Fötus können so die verpackten FFS durch den fetalen Blutkreislauf an die benötigten Stellen im fetalen Körper transportiert werden.

Auch an anderen Geweben befinden sich Endothelzellen. Im Gehirn werden diese als Blut-Hirn-Schranke bezeichnet. Die Zellen wirken als Filter für das empfindliche Organ. DHA, welches aus den Chylomikronen im Blut extrahiert werden kann, wird über spezifische Kanäle durch die Endothelzellen in das empfindliche Organ überführt. Daraufhin kann der fetale Körper mithilfe des DHA im Gehirn Nervenzellen und Synapsen aufbauen und vernetzen. Gil-Sanchez et al. fassen mithilfe ihrer untersuchten Literatur zusammen, dass, je besser die Grundstrukturen des Gehirns angelegt seien, desto besser die Informationsverarbeitung ablaufen könne – rein anatomisch betrachtet.

Abbildung 1 - Transport von DHA über die Plazenta zum Gehirn



Modifiziert nach: Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla et al., 2011 und Huppertz, 2008.

2.2.2. Einbau in das fetale Gehirn

Ungesättigte Fettsäuren machen ungefähr 60 Prozent der Trockenhirnmasse aus (im Folgenden nach: Bernardi, Escobar, Ferreira, et al., 2012). Ein Großteil davon ist DHA.

Die n-3-FS unterstützt wichtige Funktionen im Gehirn. Vor allem ab dem dritten Trimester der Schwangerschaft (ab der 25. Schwangerschaftswoche) wächst das Hirn des Fötus und die Synapsen beginnen sich auszubilden. In dieser Zeit benötigt der Fötus am Tag 40 bis 60 mg DHA pro Kilogramm Körpergewicht.

Durch eine optimale Versorgung mit DHA kann der Auf- und Ausbau des neuralen Gewebes ungehindert voranschreiten, da es Bestandteil der Zellmembranen ist (im Folgenden nach: Gil-Sanchez, Demmelmair, Parilla, et al., 2011). Der Prozess von Wachstum durch die DHA-Aufnahme bereitet eine ideale Grundlage für weitere neurale Entwicklungen. Es wird vermutet, dass durch die von DHA gesteigerte Membranfluidität die Impuls-Übertragung in den Synapsen gesteigert ist. Dadurch würde beim postnatalen Gehirn der Informationsfluss beschleunigt werden. Dies lässt wiederum auf eine bessere Lernleistung eines mit DHA optimal versorgten Kindes schließen. Eine Unterversorgung von DHA könnte zu einem verminderten Einbau von DHA in die Synapsen des fetalen Gehirns führen (im Folgenden nach: Bernardi, Escobar, Ferreira, et al., 2012). Das würde sich negativ auf die Impuls-Übertragung und somit auf Handlung und Reaktion auswirken. Es könnte dazu kommen, dass Kinder, die nicht ausreichend mit DHA versorgt waren, schlechtere Testergebnisse in den Lernbereichen erzielen als die Kinder, die ausreichend versorgt waren, weil diese die Informationen schneller verarbeiten könnten. Durch die daraufhin unterschiedlichen Testergebnisse wäre es möglich, einen Unterschied zwischen den kognitiven Entwicklungen der Kinder deutlich zu machen.

In der aktuellen Forschung wird DHA eine weitere sehr wichtige Aufgabe in der Entwicklung zugesprochen. Es wird vermutet, dass DHA auch genetische Einflüsse hat, indem der Versorgungszustand mit DHA Auswirkungen auf Variationen der DNA haben kann (im Folgenden nach: Heaton, Meldrum, Foster et al., 2013). Dies beeinflusst weiterführend die Entwicklung kognitiver Funktionen oder das Auftreten neuronaler Krankheiten. Aufgrund der diesbezüglich geringen und noch nicht ausreichend ausgearbeiteten Studienlage kann dieser Aspekt bei der Entwicklung des Fötus in der vorliegenden Ausarbeitung nicht weiter berücksichtigt werden.

2.3. Kognitive Entwicklung des Kleinkindes

In der folgenden Ausarbeitung wird die kognitive Entwicklung des Kleinkindes (bis zum sechsten Lebensjahr) fokussiert. Von der Geburt an lernt das Gehirn Tag für Tag dazu. Vor allem in den ersten Lebensmonaten bilden sich die Grundlagen für die weitere Entwick-

lung und damit für den späteren Wissensschatz aus (Watson, Kirkcaldie, & Paxinos, 2011). Den Wissens- und Könnensstand von Kindern überprüfen Forscher durch verschiedene Lernstatusabfragen. Dazu werden in den unter Punkt 4 betrachteten Studien vor allem folgende Bereiche getestet: Verhalten, Motorik, Sprachentwicklung, Intelligenzquotient (IQ), Problemlösung, Aufmerksamkeit und Erinnerungsvermögen. Zusammengefasst wird die Lernleistungssteigerung der Kinder in diesen einzelnen Bereichen in der vorliegenden Ausarbeitung als „Lernleistungen“ des Kleinkindes bezeichnet.

Die Sprache entwickelt sich vor allem bis zum fünften Lebensjahr (im Folgenden nach: Watson, Kirkcaldie, & Paxinos, 2011), die Grundzüge der Problemlösung, des Verhaltens und der Kreativität bis zum zweiten Lebensjahr. Motorisches Können entwickelt sich bis zum achten Lebensjahr. Diese Jahreszahlen bedeuten nicht, dass die Entwicklung zu diesen Zeitpunkten abgeschlossen ist, sondern dass sich bis dahin die neuralen Grundgerüste im Gehirn gebildet haben. Die Lernleistung „Erinnerung“ ist ein Punkt, dem kein Jahresabschluss zugeordnet wird, da sich die zugehörigen Synapsen immer wieder neu strukturieren.

Die Tests zur Überprüfung der kognitiven Lernleistungen beruhen auf verschiedenen psychologischen Modellen. Die Tests werden so entwickelt, dass sie unabhängig vom Testleiter sind (Objektivität) (im Folgenden nach: Bernardi, Escobar, Ferreira, et al., 2012). Das Untersuchungsdesign ist so konzipiert, dass sich die Tests in gleicher Art und Weise unabhängig des Untersuchers oder untersuchten Person wiederholen lassen (Reliabilität). Ob sich Intelligenz, Problemlösung, Verhalten oder Aufmerksamkeit wirklich messen lassen, wird von Wissenschaftlern kritisch beurteilt (Validität). Deswegen sollte eine Übertragbarkeit bzw. Generalisierung gemessener Testergebnisse mit Bedacht beurteilt werden. Die verwendeten Tests unterscheiden sich in den verschiedenen Studien. Eine Erläuterung über den genauen Ablauf der Lernleistungsabfragen findet sich in keiner der untersuchten Ausarbeitungen und kann daher nicht nachvollzogen werden.

3. Methodisches Vorgehen

In diesem Teil wird das methodische Vorgehen bei der vorliegenden Ausarbeitung beschrieben. Dabei werden die systematische Recherche sowie die Beurteilung der ausgewählten Studien erläutert.

3.1. Systematische Recherche

Für die systematische Recherche wurden folgende Datenbanken herangezogen: PubMed, Cochrane Library und Science Direct (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 - Systematische Recherche

Datenbank	Suchlauf	Keywords	Filter	Treffer	Relevant	Dub- letten
PubMed	1	dha AND develop- ment AND (child OR childhood OR infant OR infant- hood OR infancy) AND cognitive	systematic reviews	15	4	0
	2	dha AND develop- ment AND (child OR childhood OR infant OR infant- hood OR infancy) AND cognitive	Meta- Analysis, Review, Systematic Reviews	53	/	/
	3	dha AND develop- ment AND (child OR childhood OR infant OR infant- hood OR infancy) AND cognitive NOT (old OR elderly OR adult OR grown up)	Meta- Analysis, Review, Systematic Reviews	44	4	2
	4	dha AND intelli- gence AND iq AND fetus AND pregnan- cy AND childhood	/	50	5	0
Cochrane Library	1	dha AND develop- ment AND (child OR childhood OR infant OR infant- hood OR infancy) AND cognitive	Title, Ab- stract, Keywords	1	0	1
	2	dha AND develop- ment AND (child OR childhood OR infant OR infant- hood OR infancy) AND cognitive NOT (old OR elderly OR adult OR grown up)	Search all text	3	1	1

Der Einfluss von Docosahexaensäure auf die Gehirnentwicklung des Fötus
und ihre Auswirkungen auf die Lernleistungen des Kleinkindes

Science direct	1	dha AND development AND (child OR childhood OR infant OR infancy) AND cognitive	Title, Abstract, Keywords	47	/	/
	2	dha AND development AND (child OR childhood OR infant OR infancy) AND cognitive AND NOT (old OR elderly OR adult OR grown up)	Title, Abstract, Keywords	45	1	10

Die Auswahl der vorliegenden Quellen erfolgt unter folgenden Gesichtspunkten:

- Sprache: Englisch oder Deutsch
- Freier Zugang zum Volltext des Artikels – sofern Abstract nicht hinreichend informativ
- Themenrelevanz (nur Kinder; keine Erwachsenen oder Tiere)

Zunächst wurden die Titel der Suchergebnisse gesichtet. Dadurch konnten irrelevante Studien aussortiert werden (z.B. Tierversuche). Von scheinbar wichtigen Studien wurden die kurzen Inhaltsangaben (Abstract) gelesen. Dadurch konnte die Relevanz der Artikel eingeschätzt werden. Nicht passende Studien wurden hier herausgesiebt. Daraus ergeben sich die oben genannten relevanten Treffer. Von den 14 relevanten Treffern sind zwei Meta-Analysen und vier systematische Übersichtsarbeiten. Diese werden für die empirische Sicht auf das Thema herangezogen (siehe Kapitel 4). Acht Artikel aus Fachzeitschriften befassen sich mit dem themenspezifischen Hintergrundwissen.

Aufgrund der breiten Studienlage, die DHA, Schwangerschaft, Kleinkinder, Föten und deren Entwicklung in Zusammenhang stellen, wurden bei jeder Datenbank die oben aufgeführten Suchbegriffe, Booleschen Operatoren sowie Filter verwendet. Dadurch ist das Ergebnis auf wesentliche Artikel und Studien konzentriert. Aufgrund dieser spezifischen Suche wurden bei den Datenbanken „Karger“ und „BMJ Open“ keine Quellen gefunden.

3.2. Aufbau der Studien

Um einen Überblick über die in dieser Arbeit untersuchten Studien zu bekommen, werden sie anhand einiger gleicher Kriterien begutachtet (siehe Tabelle 2). Dadurch werden ein Vergleich sowie eine Beurteilung der Qualität der Studien vereinfacht.

Zwei der sechs Studien sind Meta-Analysen und vier Studien sind Übersichtsarbeiten (Reviews). Bei den beiden Meta-Analysen werden die Forschungsergebnisse in Form von Grafiken aufgearbeitet und vergleichend ausgewertet. Diese zeigen das Verhältnis der Testergebnisse der supplementierten Gruppe zu der Kontrollgruppe (Standardized Mean Difference “SMD”) (Faraone, 2008). Durch die Anwendung der gleichen Vorgehensweise bei der Ergebnisbeurteilung können diese Studien im weiteren Verlauf direkt miteinander verglichen werden. Auch die Übersichtsarbeit von Delgado-Noguera et al. kann in diesen Vergleich mit einbezogen werden, da sie sechs unterschiedliche Meta-Analysen betrachtet.

Bei den Übersichtsarbeiten werden die Ergebnisse der untersuchten RCTs schriftlich bzw. tabellarisch erläutert. Die Objektivität bei dieser Methode ist schwer nachzuvollziehen und kann daher zu Verzerrungen der Ergebnisdarstellung führen.

Um das Vorgehen der Forscher bei der Auswahl ihrer untersuchten Studien nachvollziehen und beurteilen zu können, werden folgende Punkte beachtet: Darstellung der Suchstrategie sowie Ein- und Ausschlusskriterien, Dokumentation der Ergebnisse und strukturierte Ergebniszusammenfassung.

Bei Kuratko et al., Leung et al. und Ryan et al. fehlen die strukturierten Ergebniszusammenfassungen. Bei Ryan et al. zudem die Darstellung der Suchstrategie sowie Ein- und Ausschlusskriterien der Studien. Bei Ryan et al. und Leung et al. sind die Ergebnisdarstellungen sehr unübersichtlich und uneindeutig. Die Arbeiten von Jiao et al., Gould et al. und Delgado-Noguera et al. umfassen alle, für eine Einschätzung der Studien wichtigen, Kriterien.

Tabelle 2 – Aufbau der Studien

Studie	Untersuchte Studien	Fragestellung	Darstellung der Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	Dokumentation der Ergebnisse	Strukturierte Ergebniszusammenfassung
Jiao et al. (2014) (Meta-Analyse)	RCTs	Effekt von n-3-FS-Supplementierung im Vergleich zu Placebo auf kognitive Funktionen aller Altersstufen	→ Fließdiagramm → Nennung der Datenbanken, Suchbegriffe und Filter	→ detaillierte, tabellarische Übersicht → nachvollziehbare Beschreibung in Textform	→ in Form einer Grafik → übersichtlich, strukturiert
Gould et al. (2013) (Meta-Analyse & Review)	RCTs und Artikel	Auswirkung mütterlicher Supplementierung mit n-3-FS auf die kognitive Entwicklung des Kindes	→ Fließdiagramm → Nennung der Datenbanken, Suchbegriffe und Filter → sehr ausführliche Textbeschreibung	→ detaillierte, tabellarische Übersicht → umständliche Aufbereitung in Textform	→ in Form mehrerer Grafiken
Kuratko et al. (2013) (Review)	Beobachtungsstudien und RCTs	Einfluss von DHA auf die Lernleistung und das Verhalten gesunder Kinder	→ Nennung der Suchbegriffe und Filter → detaillierter, nachvollziehbarer Text	→ detaillierte, tabellarische Übersicht → nachvollziehbare Beschreibung in Textform	/
Delgado-Noguera et al. (2013) (Review)	Meta-Analysen	Die Auswirkungen der Supplementierung stillender Mütter mit DHA auf die kognitive Entwicklung der Kinder	→ sehr ausführliche Textbeschreibung → Nennung der Datenbanken, Suchbegriffe und Filter	→ Text: kurz, aber übersichtlich und ausreichend → Tabellen: übersichtlich und verständlich	→ in tabellarischer Form → übersichtlich, verstrukturiert, verständlich
Leung et al. (2011) (Review)	RCTs	Auswirkungen pränataler Supplementierung verschiedener Mikronährstoffe auf die kognitive Entwicklung der Kinder	→ Fließdiagramm → Nennung der Datenbanken, Suchbegriffe und Filter	→ tabellarische Übersicht → unübersichtliche Beschreibung in Textform	/
Ryan et al. (2010) (Review)	RCTs und Epidemiologische Studien	Effekt von n-3-FS-Supplementierung auf kognitive Entwicklung von Kleinkindern	/	→ tabellarische Übersicht → unübersichtliche Beschreibung in Textform	/

4. Ergebnisse

Um eine bessere Nachvollziehbarkeit der folgenden schriftlichen Ausführungen der Studien zu gewährleisten, zeigt Tabelle 3 zusätzlich eine detaillierte Ergebnisübersicht.

In allen sechs Studien wird die Supplementierung mit DHA aus Fisch- oder Algenöl durchgeführt. Dieses wird entweder in Kapseln, angereicherten Lebensmitteln wie Müsliriegeln oder in der Säuglingsnahrung gereicht. Drei Studien untersuchen zudem die Wirkung von dem DHA in Lebertran. Die Dosen betragen durchschnittlich 200 bis 2200 mg DHA pro Tag. Die Kontrollgruppen bekommen Oliven-, Soja- oder Maiskeimöl.

In zwei Studien bekommen ausschließlich die Kinder Supplemente, in drei Studien die Mütter sowie die Kinder und in einer Studie bekommen nur die Mütter während der Stillzeit DHA-Supplemente.

Tabelle 3 - Ergebnisübersicht

Studie	untersuchte Studien	Probanden	Zeitraum der Supp.	Art und Dosis der Supp.	Ergebnisse
Jiao et al. (2014) (Meta-Analyse)	34 insgesamt (1950-2014) → RCTs → 7 mit Kindern (2000-2012)	12 999 insgesamt → 1031 Kleinkinder → 1517 Kinder	17. Woche bis 12. Lebensmonat (LM)	DHA in Säuglingsnahrung → 0,35% DHA-Anteil an der Gesamtfettaufnahme Kontrollgruppe → Oliven- oder Maiskeimöl	<ul style="list-style-type: none"> DHA steigert kognitive Entwicklung bei Kleinkindern bis 18 Monate keine Auswirkung von DHA auf Entwicklung anderer Gruppen
Gould et al. (2013) (Meta-Analyse)	11 (2001 – 2012) → RCTs	5272 Frauen + Kinder	ab der 14. Schwangerschaftswoche bis zum 3,5 Jahr	Fisch- oder Algenöl in angereicherten Nahrungsmitteln oder Kapseln DHA: 200 – 2200 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> Wirkung von DHA weder bestätigt noch widerlegt kritische Bewertung eigener Ergebnisse
Kuratko et al. (2013) (Review)	15 (2003 – 2012) → 3 Beobachtungsstudien → 12 RCTs	~ 7500 (→ aus Tabellen entnommen; keine genaue Zahl im Text genannt) → 4 bis 18 Jahre	8. Woche bis 12. LM	Fisch- und Algen-Öl in Kapseln oder angereicherte Lebensmittel → 88 – 1200 mg DHA/d Kontrollgruppe → Soja-, Oliven oder Maiskeimöl	<ul style="list-style-type: none"> neg. Ergebnisse nicht begründbar über die Hälfte untersuchter Studien zeigen positive Ergebnisse bei einem der untersuchten Bereiche keine eindeutigen Ergebnisse
Delgado-Noguera et al. (2013) (Review)	6 (1997 – 2009) → Meta-Analysen	1280 Frauen + Kinder	6 Monate Stillzeit bis zum 24. LM	Supp. der Mutter: → 200 bis 1300 mg DHA/d → 10 ml Lebertran Kontrollgruppe → Soja- oder Maiskeimöl	<ul style="list-style-type: none"> keine signifikanten Hinweise auf Auswirkung der Supp. in Bezug auf Lernleistungen gefunden einzelne Studien berichten von positiven Effekten
Leung et al. (2011) (Review)	18 insgesamt (1983 – 2010) → RCTs → 8 bezogen auf DHA	~ 2000 → ~800 in DHA-Studien (→ aus Tabellen entnommen)	von der 26. Schwangerschaftswoche bis zum 7,5 Jahr	Lebertran, Fischöl, DHA in Kapseln oder angereicherten Müsliriegeln <i>keine Mengenangaben genannt</i>	<ul style="list-style-type: none"> keine signifikanten Hinweise gefunden → 4 Studien berichten von positiven Ergebnissen, 4 Studien von nicht-signifikanten
Ryan et al. (2010) (Review)	16 → 8 RCTs → 8 Epidemiologische Studien (ES)	~47 528 insgesamt ~1674 in RCTs ~ 45 854 in ES (→ aus Tabellen entnommen)	RCTs: 18. Schwangerschaftswoche bis 6. LM ES: Geburt bis 64 Jahre	200 mg bis 2200 mg DHA 10 ml Lebertran (→ 1183 mg DHA) Kontrollgruppe → Olivenöl	<ul style="list-style-type: none"> überwiegend positive Ergebnisse unter 100 mg DHA/Tag keine Auswirkung

4.1. Meta-Analyse von Jiao et al.

Jiao et al. beschäftigen sich in ihrer Meta-Analyse folgender Fragestellung: Der Effekt von n-3-FS-Supplementierung im Vergleich zu Placebo auf die kognitive Entwicklung vom Kleinkind bis ins hohe Alter (im Folgenden nach: Jiao, Li, Chu, et al., 2014). Hierbei werden 34 RCTs ausgewertet. Davon beschäftigen sich sieben mit Kleinkindern (bis 18 Monate), 15 mit Kindern sowie Erwachsenen und zwölf mit älteren Personen. Die Forscher stellen Folgendes heraus: Eine Supplementierung mit DHA unterstützt die kognitive Entwicklung von Kleinkindern. Sie wirkt sich nicht auf die weitere Entwicklung im Jugend- und Erwachsenenalter aus. Geistigem Abbau im höheren Alter wirkt DHA nicht entgegen.

Jiao et al. betrachten Studien, die zwischen 2000 und 2012 publiziert wurden. Zur Beurteilung der Studienergebnisse nutzen die Forscher die „Standardized Mean Difference (SMD)“. Diese Einheit wird für jede ausgewertete Studie einzeln ausgerechnet und beschreibt das Verhältnis der Ergebnisse der supplementierten Versuchsgruppe zu der Kontrollgruppe. Ist dieses Verhältnis positiv, ist das Ergebnis der supplementierten Gruppe signifikant besser. Ist dieses Verhältnis negativ, ist das Ergebnis der Kontrollgruppe signifikant besser. Jiao et al. nutzen in der grafischen Darstellung ihrer Ergebnisse eine Skala, die eine SMD von -1,5 bis 1,5 zeigen kann.

Im Folgenden werden die durchschnittlichen Ergebnisse der Altersgruppe bis 12 Monate betrachtet. Bei der mentalen Entwicklung ist die SMD 0,33, was für eine positive Auswirkung von DHA spricht. Diese Analysemethoden haben sie weiterführend auf einzelne Entwicklungsbereiche angewandt und kommen zu folgenden Ergebnissen: Psychomotorik (SMD: 0,27), Sprache (SMD 0,27), Bewegung (SMD 0,29) und sogenannte weitere kognitive Fähigkeiten (SMD 0,31). Unter weiteren kognitiven Fähigkeiten werden in diesem Kontext die visuelle Informationsverarbeitung, Reaktionszeit und Verarbeitungs- sowie Umsetzungsvermögen zusammengefasst. Die Forschergruppe errechnet ebenfalls die SMDs der Jugendlichen, Erwachsenen und Älteren in den gleichen Testbereichen und kommt zu nicht-signifikanten Ergebnissen (-0,07 bis 0,13).

SMD-Mittelwerte verschiedener Lernleistungen modifiziert nach Jiao et al.

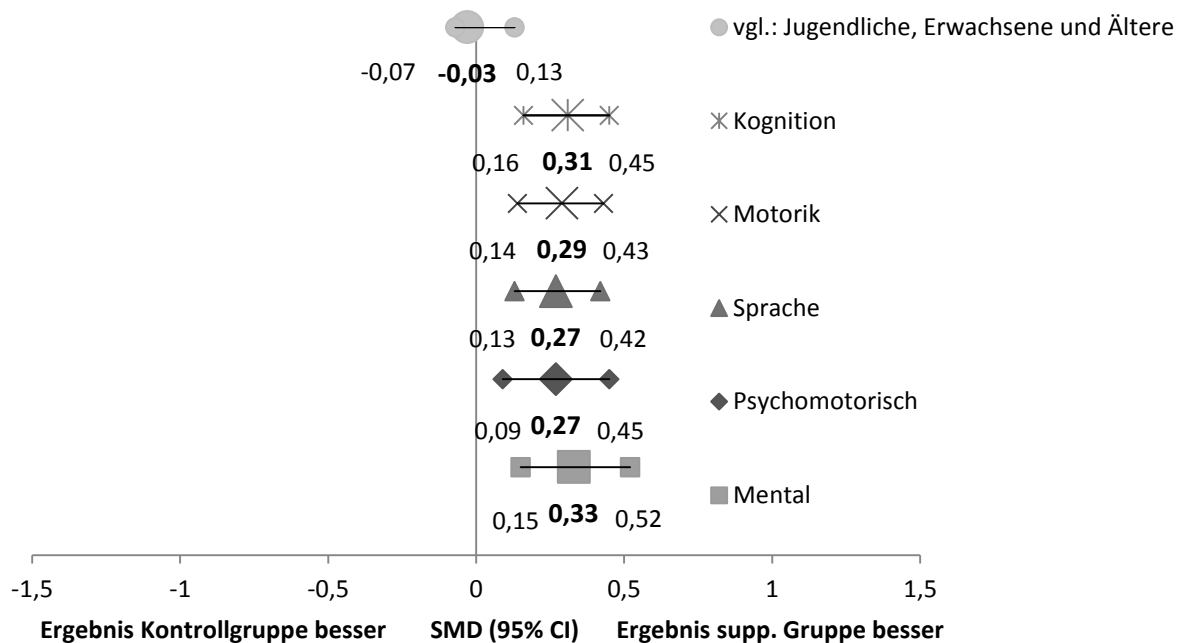


Abbildung 2 - SMD-Mittelwerte verschiedener Lernleistungen modifiziert nach Jiao et al. – zeigt die in der Studie berechneten SMD-Mittelwerte sowie das dazugehörige Konfidenzintervall (CI) in Bezug auf die untersuchten Lernleistungen der Altersgruppe bis 12 Monate

Es wird nicht erwähnt in welchem Alter genau die Probanden der Gruppe bis 12 Monate getestet wurden. Die Supplementierungsdauer wird nicht explizit mit den Testergebnissen in Verbindung gebracht. Es bleibt zudem unklar, wie die Kinder, die erst ab einem späteren Zeitpunkt nach der Geburt in die Studien aufgenommen wurden, vorher ernährt worden sind.

Die Studie von Jiao et al. bringt Folgendes hervor: Kinder, die mit angereicherter Säuglingsnahrung ernährt werden und dadurch 0,35 Prozent ihrer Gesamtfettaufnahme durch DHA decken, erzielen im Alter bis 12 Monate bessere Testergebnisse als Kinder, die diesen Prozentsatz nicht decken. Im Alter ab 12 Monaten kann laut Jiao et al. kein signifikanter Unterschied zwischen supplementierten und nicht-supplementierten Probanden festgestellt werden.

4.2. Meta-Analyse von Gould et al.

Gould et al. beschäftigen sich in ihrer Arbeit mit folgender Fragestellung: Die Auswirkung mütterlicher Supplementierung mit n-3-FS auf die kognitive Entwicklung des Kindes (im

Folgenden nach: Gould, Smithers, & Makrides, 2013). Dafür werten die Forscher elf RCTs aus. Die Supplementierung der Mütter beginnt zwischen der 14. und 28. Schwangerschaftswoche und endet in acht Studien bei der Geburt. In drei Studien werden die Mütter noch während der Stillzeit supplementiert (bis zu 3,5 Monate). Sie erhalten zwischen 200 und 2200 mg DHA aus Fisch- oder Algenöl pro Tag in Form von Kapseln oder angereicherten Lebensmitteln.

Gould et al. nutzen, wie auch Jiao et al., die SMD zur Auswertung. Die Forscher bilden zum Vergleich unterschiedliche Altersgruppen: bis 12 Monate, 12 bis 24 Monate, 2 bis 5 Jahre und 5 bis 12 Jahre. Die Tests zur Beurteilung der kognitiven Entwicklung schließen bei der Arbeit von Gould et al. folgende Bereiche ein: Motorik, Psychomotorik, Sprache und Intelligenzquotient.

Lediglich die Gruppe der Zwei- bis Fünfjährigen, deren Mütter DHA supplementierten, zeigen bei der kognitiven Entwicklung positive Ergebnisse (SMD: 3,92 auf einer Skala bis 10; Motorik SMD: 4,6; Sprache SMD: 3,9). In allen anderen Altersgruppen stellen die Forscher entweder keinen oder nur sehr gering positiven Unterschied zwischen den Lernleistungen supplementierter Kinder gegenüber den Lernleistungen der Kontrollgruppe heraus (SMD: -0,8 bis 0,36). Weiterführend stellen die Forscher keinen Unterschied bei den Testergebnissen zwischen den Kindern heraus, deren Mütter entweder nur in der Schwangerschaft oder in der Schwangerschaft sowie Stillzeit supplementiert wurden.

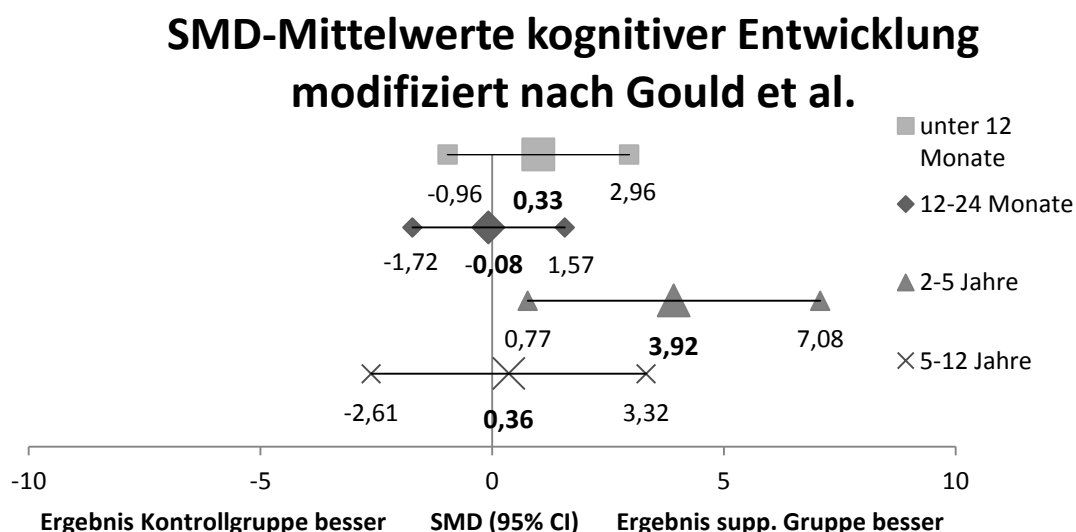


Abbildung 3 - SMD-Mittelwerte kognitiver Entwicklung im Altersgruppenvergleich modifiziert nach Gould et al.
- zeigt die in der Studie berechneten SMD-Mittelwerte sowie das dazugehörige Konfidenzintervall (CI) in Bezug auf die untersuchten Altersgruppen

Gould et al. betonen, dass alle untersuchten RCTs methodische Probleme aufweisen (z.B.: keine genaue Darlegung des Studiendesigns oder hoher Abgang von Probanden). Dadurch leide die Qualität der Ergebnisauswertung. Im Endeffekt lasse sich die Fragestellung weder mit hoher Sicherheit bestätigen noch widerlegen. Das Einzige, was sie mit dieser Studie zeigen sei: Eine Supplementierung von Müttern während der Schwangerschaft und vielleicht auch während der Stillzeit könne sich positiv auf die kognitiven Leistungen ihrer Kinder im Alter zwischen zwei und fünf Jahren auswirken. In allen anderen untersuchten Altersgruppen zeige sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen der supplementierten und der Kontrollgruppe.

4.3. Übersichtsarbeit von Kuratko et al.

Kuratko et al. verfolgen in ihrer Übersichtsarbeit folgende Fragestellung: Der Einfluss von DHA auf die Lernleistung und das Verhalten gesunder Kinder (im Folgenden nach: Kuratko, Barrett, Nelson, et al., 2013). Die hierzu untersuchten Studien testeten Kinder zwischen vier und 18 Jahren in folgenden Bereichen: Verhalten, Lesen, Schreiben, Hörverstehen und Lernvermögen. Die Forscher untersuchen zwölf RCTs sowie drei Beobachtungsstudien. Bei letzteren sind neben den Lernleistungen auch Fettwerte des Blutes relevant.

Es wird der Anteil bestimmter DHA-transportierender Lipoproteine im Blut gemessen (Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin) und prozentual in Relation zum Gesamtfettgehalt des Blutes gestellt. Diese Werte werden bei den supplementierten sowie bei der Kontrollgruppe vor und nach dem Versuchsverlauf erhoben. Während bei der Kontrollgruppe die Werte unverändert bleiben, steigen die Werte der supplementierten Gruppe im Durchschnitt bis zu drei Prozentpunkte. Die Forscher stellen ebenfalls heraus, dass je höher die Supplementierung, desto höher der prozentuale Anteil am Gesamtfett des Blutes.

Zwei der drei Beobachtungsstudien arbeiten mit dem DHA-Status im Nabelschnurblut der Kinder sowie den späteren Blutfettwerten. Die Kinder wurden im Alter von sieben bzw. zehn Jahren auf ihre kognitiven Leistungen hin getestet. Die Untersucher der Siebenjährigen fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DHA-Status und den Testergebnissen der Kinder. Die Untersucher der Zehnjährigen stellen Folgendes heraus: ein hoher Anteil DHA im Nabelschnurblut sowie im aktuellen Blut wirkt sich positiv auf die kognitiven Leistungen der Kinder aus. Die dritte Beobachtungsstudie wertete Tests von Acht- bis Zehnjährigen aus und berichtet von einem signifikanten, positiven Zusammen-

hang des aktuellen DHA-Status im Blut mit Testergebnissen in den Bereichen Sprache, IQ, Aufmerksamkeit und Verhalten. Die genauen Blutfettwerte der untersuchten Probanden sowie die spezifische Ernährung der Kinder werden nicht genannt.

Kuratko et al. untersuchen weiterführend zwölf RCTs. Dabei kommen sie zu keinem eindeutigen Ergebnis, was die Auswirkungen einer DHA-Supplementierung auf die kognitiven Leistungen betrifft. Einige Studien betonen die eindeutigen positiven Auswirkungen von DHA auf die Lernleistungen, einige berichten über nicht-signifikante Ergebnisse. Trotz der sehr ausführlichen Ergebnisdarstellung kann der Ursache dieses Zwiespalts in der Übersichtsarbeit von Kuratko et al. nicht auf den Grund gegangen werden. Es ist nicht erkennbar, welche Unterschiede in den verschiedenen Studiendesigns welche Auswirkungen zur Folge haben.

In ihrem Fazit betonen die Forscher die Wichtigkeit von DHA, da in allen Studien positive, zum Teil nicht-signifikant positive, Ergebnisse zu verzeichnen sind.

4.4. Übersichtsarbeit von Delgado-Noguera et al.

Delgado-Noguera et al. legen in ihrer Ausarbeitung viel Wert auf die Auswahl der Studien. Um sie miteinander vergleichen zu können, wählen sie einen engen Variationsrahmen in dem Aufbau der einzelnen Studien (im Folgenden nach: Delgado-Noguera, Calvache, & Bonfill, 2013). Insgesamt werden in der Übersichtsarbeit sechs Meta-Analysen miteinander verglichen.

Die Arbeit von Delgado-Noguera et al. beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die Supplementierung der Mutter mit DHA während der Stillzeit auf die kognitive Entwicklung des Kindes auswirkt. Die Kinder von 1280 Müttern werden insgesamt 24 Monate beobachtet, davon die ersten sechs Monate gestillt. In dieser Zeit erhalten die Mütter unterschiedliche Supplementierungsdosen: 200 bis 1300 mg DHA/d oder 10 ml Lebertran (1183mg DHA). Über den gesamten Zeitraum hinweg werden die Kinder in den Bereichen Sprache, Problemlösung, Verhalten, Motorik und Aufmerksamkeit getestet. Die Forscher nutzen für den Vergleich der Studien die berechneten SMDs. Diese werden jeweils auf die fünf Untersuchungsbereiche und die Altersgruppen „bis 12 Monate“, „12 bis 24 Monate“ und „über 24 Monate“ aufgliedert. Alle ausgewerteten Studienergebnisse zeigen nicht-signifikante SMDs (\emptyset SMD: -0,05; \emptyset CI: -0,04 – 0,29). Lediglich zwei Studien verzeichnen bei einzelnen Lerntests positive Ergebnisse. Eine Studie berichtet bei 12- bis 24-Monate alten Kindern von positiven Auswirkungen im Bereich Sprache. Eine andere Studie berichtet in die-

ser Altersgruppe von positiven Auswirkungen im Bereich Aufmerksamkeit. Trotz dieser positiven Testbereiche bleibt es bei den errechneten SMDs und dem Gesamtergebnis der Forscher, dass sie keine ausreichenden Hinweise für die positive Auswirkung von DHA auf die Lernleistung der Kinder finden.

Die Studie von Delgado-Noguera et al. ist die einzige Studie in der vorliegenden Ausarbeitung, die keine Supplementierung von DHA in der Stillzeit empfiehlt, um die kognitive Leistung der Kinder zu verbessern. Als Grund führen sie an, dass bisher keine Aussage über eine richtige Dosis oder Dauer einer Supplementierung getroffen werden kann.

4.5. Übersichtsarbeit von Leung et al.

Leung et al. schauen in ihrer Übersichtsarbeit auf mehr Nährstoffe als nur DHA (im Folgenden nach: Leung, Wiens, & Kaplan, 2011). Sie beschäftigen sich mit der pränatalen Supplementierung von Zink, Folsäure, Eisen und verschiedenen Vitaminen sowie DHA und ihren Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen des Kleinkindes. Die in dieser Studie untersuchte Fragestellung lautet: Die Auswirkungen pränataler Supplementierung verschiedener Mikronährstoffe auf die kognitive Entwicklung der Kinder. Die Probanden werden in folgenden Bereichen getestet: Psychomotorik, Intelligenz, Verhalten und Sprache.

Von insgesamt 18 Studien beschäftigen sich acht mit den Wirkungen von DHA. Die Ergebnisdokumentation von Leung et al. fällt sehr kurz aus, was eine genaue Beurteilung der einzelnen Studienergebnisse nicht ermöglicht. Die Forscher stellen in Bezug auf die DHA-Studien fest, dass vier Studien in einzelnen Testbereichen positive Ergebnisse erzielen. Vor allem die Auswirkung auf die „mentale Entwicklung“ seien verbessert. Welche Fähigkeiten die „mentale Entwicklung“ inkludiert wird in der Ausarbeitung nicht genannt. Die anderen vier untersuchten Studien berichten laut Leung et al. von keinem signifikanten Ergebnis zwischen der supplementierten und der Kontrollgruppe. Auch bei den Studien, die weitere Mineralstoffe untersuchen finden die Forscher keine signifikanten Hinweise für Auswirkungen auf die kindlichen Lernleistungen.

Die Forscher fokussieren sich in ihrer Arbeit auf die Diskussion der Ergebnisse. Sie führen weitere Punkte an, die die kognitive Entwicklung von Kindern beeinflusst, wie das familiäres Umfeld oder die Freizeitgestaltung. Zudem bemängeln sie die Schwachpunkte der untersuchten Studien, die eine allgemein gültige Aussage unmöglich machen (z. B.: kein einheitliches Studiendesign oder unterschiedliche Supplementierungsarten).

Ihr Fazit ist, dass nicht nur ein Mineralstoff oder eine Fettsäure die gesamte kognitive Entwicklung beeinflusst, sondern eine Kombination und gegenseitige Beeinflussung verschiedener Nährstoffe sowie das Umfeld des Kindes relevant für seine kognitive Entwicklung sind. Diese Hypothesen werden von der Forschergruppe jedoch nicht weiter untersucht. Daher ist es nicht möglich eine konkrete Schlussfolgerung aus ihrer Arbeit für die hier vorliegende Untersuchung zu ziehen.

4.6. Übersichtsarbeit von Ryan et al.

Ryan et al. beschäftigen sich in ihrer Übersichtsarbeit mit 16 Studien, wobei es sich bei acht Studien um RCTs und bei weiteren acht um Epidemiologische Studien (ES) handelt (im Folgenden nach: Ryan, Astwood, Gautier, et al., 2010). Alle haben folgenden Forschungsschwerpunkt: Effekt von n-3-FS-Supplementierung auf die kognitive Entwicklung von Kleinkindern. Die zur Auswahl der Studien verwendeten Selektionskriterien und der Ablauf dieser werden nicht beschrieben.

Von acht ES werden bei sechs ausschließlich positive Ergebnisse aufgeführt, zwei Studien berichten von nicht signifikanten Ergebnissen. Bei den ES fallen die hohen Probandenanzahlen auf, die bis über 25 000 Personen reichen. Eine Studie mit 25 466 Probanden berichtet, dass sich ein erhöhter Fischkonsum der Mütter während Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine längere Stillzeit positiv auf die Testergebnisse der Kinder im Alter von 18 Monaten auswirken. Wie hoch der Fischkonsum sein sollte oder welche Bereiche genau getestet wurden geht aus der Übersichtsarbeit nicht hervor. Eine weitere ES geht über 64 Jahre, in denen die Probanden in regelmäßigen Abständen auf ihre kognitiven Fähigkeiten und den DHA-Status im Blut untersucht wurden, und ist somit gleichzeitig eine Langzeitstudie. Die Forscher dieser Studie berichten, dass ein hoher Anteil von DHA im Blut mit einem höheren Intelligenzquotienten in Verbindung gebracht werden kann. Wie hoch der Blutfettwert der Probanden war, ob sie supplementiert wurden und wenn ja wie, wird in der Übersichtsarbeit von Ryan et al. nicht genannt. Die übrigen Studien berichten von einem erhöhten IQ bei 8- und 15-Jährigen Kindern nach mütterlichem Fischkonsum oder von besseren Testergebnissen in den Bereichen Sprache und Psychomotorik bei Dreijährigen, die selbst regelmäßig Fisch konsumierten. Nicht-signifikant waren hingegen zwei Studienergebnisse, in denen Vier- und Siebenjährige kognitiven Tests unterzogen wurden.

Bei fünf von acht RCTs werden ebenfalls positive Ergebnisse aufgeführt. Hierbei finden die Forscher keinen Zusammenhang der signifikanten oder nicht-signifikanten Ergebnisse.

Dauer, Art und Menge der Supplementierung differieren in gleicher Weise wie die verwendeten Tests zur Leistungsüberprüfung.

Ryan et al. folgern in ihrem Fazit, dass eine DHA-Supplementierung notwendig ist, um die kognitive Entwicklung zu unterstützen. Weiterführend sagen sie, dass sich eine Supplementierung der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit effektiver auf die kognitive Entwicklung des Kleinkindes auswirkt, als eine direkte Supplementierung der Kinder. Konkrete, signifikante Belege für dieses Fazit werden in der Ausarbeitung nicht genannt. Sie betonen in ihrer Übersichtsarbeit, dass durch Langzeitstudien eine genauere Beurteilung des Effekts von DHA erst präzise möglich wird. Trotz ihres Einblicks in vier Studien, die über mehrere Jahre liefen, liefern sie kein abschließendes Fazit darüber, wie eine ideale Supplementierung mit DHA aussehen sollte.

4.7. Zusammenfassung der Studienergebnisse anhand getesteter Bereiche

Tabelle 4 ist eine komprimierte Übersicht der Studienergebnisse bezogen auf die Lernschwerpunkte, die in den Studien am häufigsten untersucht wurden. Sie zeigt jeweils die Tendenz der Studienergebnisse: überwiegend positiv oder überwiegend negativ. Positiv bedeutet in diesem Sinne eine signifikante Auswirkung von DHA auf die Lernleistung. Negativ bedeutet in diesem Zusammenhang eine nicht-signifikante Auswirkung der essentiellen n-3-FS auf die Lernleistungen.

Trotz dessen, dass die Ergebnisse in der Tabelle direkt nebeneinander gestellt sind, können sie nicht anhand von konkreten Zahlen verglichen werden. Als Begründung sind die in den untersuchten Studien angewendeten unterschiedlichen Tests zur Leistungsbeurteilung, die verschiedenen Altersgruppen sowie die individuellen Auswertungsschemata aufzuführen. Daher ist aus dieser Übersicht lediglich eine Tendenz ablesbar.

Tabelle 4 - Abstrahierte Übersicht der Studienergebnisse aufgedgliedert in Lernleistungen

Studie	Verhalten	Motorik	Sprache	IQ	Problemlösung	Aufmerksamkeit	Erinnerung
Jiao et al.	+	+	+	/	/	-	-
Gould et al.	+	-	-	+	-	/	-
Kuratko et al.	+	+	+	-	+	+	+
Delgado et al.	-	-	-	/	-	-	/
Leung et al.	+	+	/	+	/	/	/
Ryan et al.	+	+	+	+	/	/	/

Legende: überwiegend positive Ergebnisse (+), überwiegend negative Ergebnisse (-), nicht untersucht (/);
Modifiziert nach: (Jiao, Li, Chu, et al., 2014) (Kuratko, Barrett, Nelson, et al., 2013) (Delgado-Noguera, Calvache, & Bonfill, 2013) (Leung, Wiens, & Kaplan, 2011) (Ryan, Astwood, Gautier, et al., 2010) (Gould, Smithers, & Makrides, 2013).

Die Studienergebnisse von Jiao et al., Gould et al. und Delgado-Noguera et al. werden durch die statistische Darstellung der Ergebnisse objektiver eingestuft als die Ergebnisse der schriftlich ausgewerteten Studien. Diese drei Studien erfüllen zudem alle unter Punkt 3.2 aufgeführte Kriterien, die für die Beurteilung der Studienqualität wichtig sind. Aufgrund dieser Umstände werden die in diesen Studien herausgestellten Testergebnisse bei der Ergebnisdiskussion mehr gewichtet. Das ist in Tabelle 4 durch die größeren Symbole gekennzeichnet.

Die Studienergebnisse von Kuratko et al., Leung et al. und Ryan et al. werden tabellarisch dargestellt und schriftlich erläutert. Dadurch ist das Auftreten von Fehlern bei der Auswertung wahrscheinlicher, als bei den Meta-Analysen. Durch die fehlende Ergebnisübersicht der drei Studien sowie teilweise nicht nachvollziehbarer Erläuterungen der Studienvergleiche und -ergebnisse wird zudem ein direkter Vergleich erschwert. Bei Ryan et al. fehlt zudem die Erläuterung der Studienausswahl, wodurch nicht nachvollziehbar gemacht wird, nach welchen Kriterien hier gearbeitet wurde. Durch diese Faktoren sind die Ausarbeitungen im Allgemeinen anfälliger für Fehler. Aufgrund dieser Umstände werden die Ergebnisse der Studien Kuratko et al., Leung et al. und Ryan et al. in der Ergebnisdiskussion weniger gewichtet. Das ist in der Tabelle 4 durch die kleineren Symbole gekennzeichnet.

In der ungewichteten Übersicht sieht das Ergebnis wie folgt aus. Im Bereich Verhalten ist das Ergebnis am auffälligsten: fünf von sechs Studien berichten von positiven Ergebnissen. Bei der Motorik sind vier von sechs Ergebnissen positiv. In den Bereichen Sprache und

Intelligenzquotient (IQ) sind jeweils drei von fünf bzw. von vier Studienergebnissen positiv. In den Bereichen Problemlösung, Aufmerksamkeit und Erinnerung ist jeweils eins von drei Ergebnissen positiv.

Werden die Studienergebnisse wie oben erläutert unterschiedlich gewichtet, ändert sich die Ergebnisübersicht wie folgt. Die Ergebnisse in den Bereichen Verhalten und IQ bleiben positiv. Die Bereiche Motorik und Sprache werden nun eher negativ gewichtet. Auch Problemlösung, Aufmerksamkeit und Erinnerung werden negativ gewichtet.

5. Diskussion und Fazit

Der Einfluss von DHA auf die Gehirnentwicklung des Fötus ist wissenschaftlich belegt. Wenn auch die Details noch nicht hinreichend geklärt sind, so steht doch das anatomische Grundgerüst – Nervenzellen und Synapsen sind in ihrem Ausbau auf die essentielle n-3-FS angewiesen. Der Körper der Mutter ist die Quelle für das Kind. Auch, wenn nicht genügend n-3-FS durch die Nahrung aufgenommen werden, schafft es der Fötus auf noch ungeklärte Weise ausreichend versorgt zu werden. Über eine Sinnhaftigkeit der DHA-Supplementierung in dieser Zeit könnte daher ausgiebig diskutiert werden.

Eine der in dieser Ausarbeitung ausgewerteten Analysen schließt eine Studie ein, die Nabelschnurblut von 154 Kindern in Vergleich zu ihren Lernleistungen im Alter von acht Jahren stellt. Kinder mit einem höheren DHA-Wert im Nabelschnurblut erzielen bessere Testergebnisse als die Kinder der Kontrollgruppe mit geringeren Werten. Wie hoch die Werte der Kinder waren und wie viel DHA Mütter und Kinder brauchen um auf diesen Wert zu kommen wird in der Analyse jedoch nicht genannt. Diese Studie würde die Vermutung von Gil-Sanchez et al. unterstützen, dass im Uterus die anatomischen Grundlagen dieser Kinder durch die optimale Versorgung durch DHA besser ausgebildet wurden, als bei Kindern mit weniger DHA im Nabelschnurblut. Daraufhin könnten im höheren Alter Informationen besser verarbeitet und bessere Testergebnisse erzielt werden. Den konkreten Aussagen dieser Studie stehen allerdings eine Vielzahl anderer Studien mit anderen Ergebnissen gegenüber.

In einigen der besagten Studien werden Mütter und Kinder durch Schwangerschaft, Stillzeit und Kindheit begleitet, weiterführend wahlweise Mütter oder Kinder supplementiert. In einzelnen Lernbereichen finden Forscher Unterschiede zwischen der Kontroll- und der supplementierten Gruppe, jedoch ist die Ergebnistendenz negativ oder nicht aussagekräftig

genug. Werden die einzelnen Lernbereiche betrachtet, stellt sich heraus, dass sich eine Supplementierung von DHA, wenn überhaupt, dann positiv auf das Verhalten und den IQ der Kinder auswirkt. Die Bereiche Sprache, Motorik, Problemlösungsverhalten, Aufmerksamkeit und Erinnerung profitieren, laut der vorliegenden Ergebnisse, überwiegend nicht von der n-3-FS. Diese Erkenntnisse könnten zu der Vermutung verleiten, dass DHA Einfluss auf spezifische Gehirnareale hat. Wenn man diesen Umstand weiter untersuchen wollen würde, müsste man die jungen Probanden während der Lernleistungsabfragen einer funktionellen Magnetresonanztomographie unterziehen um während der Tests die Gehirnaktivitäten messen zu können. Diese Methode wäre nicht nur umständlich und kostspielig, sondern könnte durch eine erhöhte psychische Belastung zu einer Verfälschung der Testergebnisse führen. An dieser Stelle die Aktivität unterschiedlicher Hirnareale anatomisch erklären zu wollen, übersteigt die Möglichkeiten der vorliegenden Ausarbeitung.

Die unterschiedlichen Testergebnisse lassen sich nicht auf eine bestimmte Altersgruppe beschränken. Einigen Studien beobachten eine Leistungsverbesserung bei Kindern bis 12 Monaten, andere Studien bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten, wieder andere verzeichnen eine Verbesserung bei älteren Kindern (Zwei- bis Fünfjährige; Gould, Smithers, & Makrides, 2013). Diese Ergebnisse können weder auf die Supplementierungsart, -dauer oder -quelle noch auf die verwendeten Tests zur Lernleistungsabfrage zurückgeführt werden. Warum die Forscher diese unterschiedlichen Ergebnisse in den Altersgruppen feststellen bleibt somit eine ungeklärte Frage.

Eine Ursache der herausgestellten Ergebnisunterschiede kann nicht generalisiert werden. Durch die unterschiedlichen Studiendesigns können verschiedene Faktoren wie Alter der Kinder, Dauer der Supplementierung oder Supplementierungsart die Testergebnisse beeinflussen. Alle ausgewerteten Studien ziehen in ihrem Fazit folgenden Schluss: Solang es kein einheitliches Studiendesign für die Untersuchung der Auswirkung von DHA auf die kognitiven Fähigkeiten von Kindern gibt, wird es auch keine allgemein gültigen Ergebnisse geben.

Für zukünftige Untersuchungen sollten möglichst die folgenden Dinge als empirischer Standard berücksichtigt und realisiert werden: DHA-Quelle, Alter der Probanden, Darreichungsform der Supplementierung, Dauer der Supplementierung, Beginn und Endpunkt der Supplementierung, allgemeiner Versorgungsstatus der Probanden und ein einheitlicher Messparameter für die Blutfettwerte. Zudem sollte je nach Fragestellung der Studie die

Mutter mit in die Untersuchung einbezogen werden. Auch die Tests zur Beurteilung der Lernleistung sollten bei allen Studien gleich sein, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erzielen zu können. Die soziale Herkunft der Probanden, der Lernstatus der Eltern und damit das Lernumfeld der Kinder ist ein Einflussfaktor, der bei der Messung des Effekts von DHA auf die Lernleistungen in unterschiedlichen Bereichen nicht vernachlässigt werden darf. Entscheidend ist die Berücksichtigung aller Faktoren, die einen Vergleich von Ergebnissen möglich machen.

Die Notwendigkeit eines gleichen Studiendesigns tilgt jedoch nicht die Skepsis an der Validität der Leistungsabfragen. Wie kann eine unabhängige, separate Messung von Verhalten, Intelligenz oder Problemlösung stattfinden? Wie können diese individuellen Züge einer Person generalisierbar gemacht werden? (Heaton, Meldrum, Foster, et al., 2013) Um diese Punkte in jeder Studie klar beantworten zu können, sollten in zukünftigen Untersuchungen die verwendeten Tests zur Leistungsabfrage erläutert werden. Zudem sollte das soziale und demographische Umfeld der Probanden geklärt werden. Nur auf diese Art kann versucht werden den multidimensionalen Einfluss auf die Lernleistungen von Kleinkindern zu untersuchen. Auf der einen Seite steht das soziale Umfeld: Familie, Freunde und Herkunft. Auf der anderen Seite steht die körperliche Leistungsfähigkeit: anatomische Voraussetzungen und Versorgungszustand (Heaton, Meldrum, Foster, et al., 2013). Um eine spezifische Beurteilung dieses vielschichtigen Aspekts möglich zu machen, ist ein enger Studienrahmen unumgänglich. Dieser wurde für den Einfluss von DHA auf die Lernleistungen von Kleinkindern bisher noch nicht geschaffen.

Die in dieser Ausarbeitung untersuchten Studien zeigen vor allem die Schwächen der aktuellen Forschung auf. Über die Auswirkungen von DHA auf die Lernleistungen von Kleinkindern kann zurzeit noch keine allgemein gültige Aussage getroffen werden. Unumstritten ist bisher nur, dass ein Fötus für seine neuronale Entwicklung DHA benötigt (Gil-Sanchez, Demmelair, Parilla, et al., 2011). Daher sollten Schwangere, wie bereits die DGE empfiehlt, zweimal die Woche zu fetten Kaltwasserfischen wie Thunfisch, Lachs, Hering oder Makrele greifen. Das ungeborene Kind wird daraufhin vielleicht irgendwann so klug sein, seiner Mutter dafür zu danken.

Abstract

Parents want all the best for their children. These wishes start to grow while the child is still unborn. No illnesses, no glasses, no red hair – and if it is the time to order: The child has to be intelligent. Therefore scientists try to create the perfect baby. One aspect is the determination of the later cognitive intelligence. Since the maternal nutrition affects the development of the fetus the most, this aspect will be discussed in the presented paper.

In this context the development of the fetal brain is one of the components that have to be focused. What does the brain need to build itself and how is it provided? Scientists discovered a prenatal use of the essential fatty acid Docosahexaenoic Acid (DHA) to build neural connections. For this reason the fetus extracts the needed DHA out of the maternal organism. Furthermore scientists want to know how the status of prenatal DHA-supply affects the cognitive outcomes in childhood. Is the child more intelligent than other children? Can it speak more fluently or can it remember a whole lot more? Following aspects had been tested the most in the analyzed studies: behavior, motor function, language development, intelligence quotient, problem solving, attention and memory. On account of this six studies had been overviewed and evaluated. The present paper evaluates their results.

6. Literaturverzeichnis

- Bernardi, J., Escobar, R., Ferreira, C., & al., e. (2012). Fetal and neonatal levels of omega-3: effects on neurodevelopment, nutrition, and growth. *The Scientific World Journal*(2012:202473. doi: 10.1100/2012/202473).
- Coletta, J., Bell, S., & Roman, A. (2010). Omega-3 Fatty Acids and Pregnancy. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*(3(4)), S. 163-171.
- Delgado-Noguera, M., Calvache, J., & Bonfill, C. (2013). Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(Issue 12. Art. No.: CD007901. DOI: 10.1002/14651858.CD007901.pub2).
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung. (2013). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Neustadt an der Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag.
- Elmadfa, I. (2009). Lipide und Fettbegleitstoffe. In *Ernährungslehre* (S. 93-103). Stuttgart (Hohenheim): Eugen Ulmer GmbH & Co.
- Faraone, S. V. (2008). Interpreting Estimates of Treatment Effects. *Pharmacy and Therapeutics*(33(12)), S. 700-703 & 710-711.
- Gil-Sanchez, A., Demmelmair, H., Parilla, J., & al., e. (2011). Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated fatty acids to the fetus. *Frontiers in Genetics*(2(57)), S. 1-8.
- Gould, J., Smithers, L., & Makrides, M. (2013). The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*(97), S. 531-44.
- Heaton, A., Meldrum, S., Foster, J., & al., e. (November 2013). Does docosahexaenoic acid supplementation in term infants enhance neurocognitive functioning in infancy? *Frontiers in Human Neuroscience*(7(774)), S. 1-12.
- Huppertz, B. (2008). The anatomy of the normal placenta. *Journal of Clinical Pathology*(61), S. 1296-1302.
- Jiao, J., Li, Q., Chu, J., & al., e. (2014). Effect of n3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*(100), S. 1422-36.
- Kersting, M., & Clausen, K. (2003). *Ernährungsphysiologische Auswertung einer repräsentativen Verzehrstudie bei Säuglingen und Kleinkindern VELS mit dem Instrumentarium der DONALD Studie*. Dortmund: Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund.
- Koletzko, B., Lien, E., Agostini, C., & al, e. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of Perinatal Medicine*(36), S. 5-14.

- Kuratko, C., Barrett, E., Nelson, E., & al., e. (2013). The Relationship of Docosahexaenoic Acid (DHA) with Learning and Behavior in Healthy Children: A Review. *Nutrients*(5), S. 2777-2810.
- Leung, B., Wiens, K., & Kaplan, B. (2011). Does prenatal micronutrient supplementation improve children's mental development? A systematic review. *BMC Pregnancy & Childbirth*(11:12).
- Morse, N. (2012). Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients*(4), S. 799-840.
- Rogers, L., Valentine, C., & Keim, S. (2013). DHA supplementation: Current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacological Research*(70), S. 13-19.
- Ryan, A., Astwood, J., Gautier, S., & al., e. (2010). Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*(82), S. 305-314.
- Schuchardt, J., & Hahn, A. (2013). Impact of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on Cognitive and Mental Development . In F. De Meester, R. Watson, & S. Zibadi, *Omega-6/3 Fatty Acids* (S. 103-147). Humana Press.
- Vorbrodt, A. W., & Dobrogowska, D. H. (2003). Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Research Reviews*(42), S. 221-242.
- Watson, C., Kirkcaldie, M., & Paxinos, G. (2011). The Brain - An Introduction to Functional Neuroanatomy. (S. Direct, Hrsg.) Amsterdam: Elsevier/Academic.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind in allen Fällen unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 25.08.2015 Unterschrift