

Omega-3-Fettsäuren und Hirnfunktion

Martin Smollich, Rheine

Zusammenfassung

Unstrittig ist die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren (n3-FS) für die Entwicklung, die Physiologie und vermutlich auch für die Durchblutung des menschlichen Gehirns. Die Studienlage zur protektiven Wirkung von n3-FS auf den altersbedingten kognitiven Leistungsverlust ist hingegen trotz positiver epidemiologischer Korrelationen nicht aussagekräftig; ein Vorteil hinsichtlich einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit oder einer reduzierten Demenzhäufigkeit ist nicht nachweisbar. Möglicherweise beruht dieser fehlende Nachweis jedoch nicht auf einer Wirkungslosigkeit der untersuchten n3-FS, sondern liegt in den zahlreichen methodischen Problemen begründet. Epidemiologische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Aufnahme von n3-FS mit der Nahrung und der Alzheimer-Inzidenz liefern keine valide Evidenz; die Supplementation bei Gesunden ist ohne Einfluss auf die Alzheimer-Neuerkrankungsrate und bei bereits erkrankten Alzheimer-Patienten ohne Effekt auf klinisch relevante Endpunkte. Gleiches gilt für Morbus Parkinson. Bei den neuropsychiatrischen Erkrankungen ist allein für die Indikation der Depression die Wirksamkeit von Eicosapentaensäure (EPA)-Supplementen belegt.

Zukünftige Untersuchungen zum Stellenwert von n3-FS bei altersabhängigem kognitivem Leistungsverlust und Alzheimer-Demenz werden viel mehr als bisher die multifaktorielle Pathogenese, realistische Beobachtungszeiträume und eine pharmakologisch basierte Dosisfindung berücksichtigen müssen. In nächster Zeit sind zahlreiche Studien zur Rolle von n3-FS bei neuropsychiatrischen Erkrankungen zu erwarten, denn Indikationen wie Depression, ADHS und kindliche Lernstörungen eröffnen nicht nur neue Ernährungsaspekte, sondern bergen auch ein erhebliches ökonomisches Potenzial.

Schlüsselwörter: Omega-3-Fettsäuren, Docosahexaensäure (DHA), Eicosapentaensäure (EPA), Fischöl, Demenz, kognitive Funktionen, Hirnfunktion

Einleitung

Nachdem die Omega-3-Fettsäuren (n3-FS) bislang v. a. wegen ihrer möglichen kardiovaskulären Wirkungen im Fokus der Aufmerksamkeit standen (siehe Beitrag ab Seite M596 in diesem Heft), rückt heute ihre mögliche Bedeutung für kognitive Funktionen und neurodegenera-

tive Krankheitsbilder in den Fokus. Da die Prävalenz dieser Erkrankungen seit Jahren ansteigt, wird in Zukunft auch verstärkt die Rolle der Ernährung, und hier besonders der n3-FS in diesem Zusammenhang diskutiert werden. In diesem Übersichtsartikel wird der aktuelle Stand der Forschung dargestellt und erläutert, welche Entwicklungen sich abzeichnen.

ner Strukturen [1] (♦ Abbildung 1). Bereits im dritten Trimenon der Schwangerschaft kommt es im Rahmen der neuronalen Entwicklung zur Akkumulation von Docosahexaensäure (DHA) im Gehirn des Ungeborenen, und dieser Prozess setzt sich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre weiter fort [2, 3]. Die optimale neuronale Entwicklung ist hier entscheidend von der Zufuhr langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren (LCPUFA) abhängig [1]. Die wichtigsten LCPUFAs während dieser Reifungs- und Wachstumsphase sind DHA und Arachidonsäure (AA), die gestillte Säuglinge ebenso wie andere n3- und n6-Fettsäuren über die Muttermilch erhalten [4–7]. Besonders hohe Anteile an DHA, Eicosapentaensäure (EPA)

Zitierweise:

Smollich M (2015) Omega-3 fatty acids and brain function. *Ernahrungs Umschau* 62(10): 170–177

The English version of this article is available online:
DOI: 10.4455/eu.2015.032

Physiologische Bedeutung

Neuronale Entwicklung und Hirnstruktur

n3-FS sind essenzielle Bestandteile für den Aufbau, die Reifung und die physiologische Funktion neuro-

und Arachidonsäure reichern sich in den Phospholipiden der Lipiddoppelschicht neuronaler Zellmembranen in Gehirn und Retina (Netzhaut) an [1]. Das Gehirn eines erwachsenen Menschen besteht schließlich zu 10–15 % aus DHA [8].

Neuronale Funktion

Neben dieser integralen Bedeutung insbesondere von DHA für die Hirnstruktur spielen die n3-FS EPA und DHA auch eine wichtige Rolle für die normale neuronale Funktion. So sind sie u. a. an der Bildung und Wirkung von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin beteiligt und regulieren deren intrazelluläre wie synaptische Signaltransduktion. Hierdurch werden grundlegende Prozesse wie Gedächtnis, Kognition, Emotionen, Schlafrythmus, Schmerzempfindung und Sexualverhalten entscheidend moduliert [2, 9–14].

Mit steigendem DHA-Anteil an den Phospholipiden der neuronalen Membranen erhöht sich durch Veränderung der physikochemischen Eigenschaften auch deren Membranfluidität, was sich direkt auf die Aktivität membrangebundener Rezeptor- und Transportproteine auswirkt und damit konsekutiv auch die interzelluläre Signalübertragung beeinflusst [11, 12]. Eine ähnlich relevante Rolle kommt den n3-FS auch bei weiteren, komplexen hirnphysiologischen Prozessen zu, so bei der Anpassung des Gehirns an äußere Einflüsse (Neuroplastizität) sowie der Regulation der neuronalen Genexpression [9–16]. Der größte Teil dieser Daten stammt zwar aus tierexperimentellen Untersuchungen, doch neuere Studien mit Menschen scheinen diese Zusammenhänge bislang zu bestätigen [17, 18].

Die nach dem Gehirn zweithöchste DHA-Konzentration im Körper findet sich im Pigmentepithel der Retina und in den Fotorezeptoren, wo DHA maßgeblich an der Projektion optischer Reize auf die subkortikalen Zentren beteiligt ist [17]. Wie

Glossar

antiapoptotisch = gegen den so genannten programmierten Zelltod (Apoptose) gerichtet

cholinerges Defizit = hier: Störung der Bildung bzw. Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin in den synaptischen Spalt

Membranfluidität = Nach dem sog. *fluid-mosaic-model* verändern alle Membrankomponenten (Lipide, Proteine) ständig ihre Positionen innerhalb der Lipid-Doppelschicht. Eine Erhöhung bedeutet, dass die Membran einerseits flexibler wird, andererseits können in der Lipidschicht der Membran eingebettete und aufgelagerte Proteinkomplexe (z. B. Rezeptoren oder Transportproteine), schneller ihre Position und Konfiguration verändern.

NO-Synth(et)ase = Das Enzym katalysiert die Bildung des (u. a. blutdruckwirksamen) Stickstoffmonoxids (NO) aus der Aminosäure L-Arginin.

präsynaptisch = in der Reihenfolge der elektrochemischen Reizleitung von Nerven vor dem so genannten synaptischen Spalt gelegen; Gegenteil: postsynaptisch

Tau-Protein = (vom griechischen Buchstaben *tau*); ein strukturbildendes Protein von Nervenzellen

im Gehirn kommt es auch in der Retina gegen Ende der Schwangerschaft und während der frühkindlichen Entwicklung zur Anreicherung von DHA; dieser Konzentrationsprozess ist entscheidend von der nutritiven Zufuhr an n3-FS abhängig [17]. Seit kurzem wird auch die möglicherweise protektive Rolle von DHA in der Pathophysiologie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und verschiedener Retinopathien diskutiert [19].

Zerebrovaskulärer Blutfluss

Aufgrund des hohen Energiebedarfs des Gehirns, dem eine relativ geringe lokale Speicherkapazität an Energiesubstraten gegenüber steht, kommen dem zerebrovaskulären Blutfluss und dem funktionalen Reaktionsvermögen der Blutgefäße für die gesunde physiologische Hirnfunktion erhebliche Bedeutung zu [18].

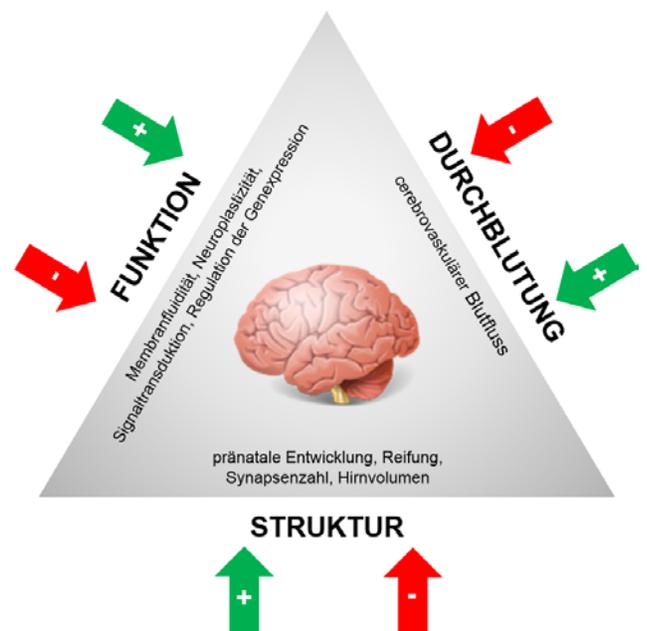


Abb. 1: Modell zum Einfluss verschiedener Fettsäure-Arten auf das Gehirn (postuliert von HAAST und KILIAAN, modifiziert nach [18]) Grüne Pfeile: langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LCPUFA), insbesondere Docosahexaensäure (DHA) und Eicosa-pentaensäure (EPA); rote Pfeile: gesättigte Fettsäuren (SFA). Eine Verstärkung/Vermehrung des jeweiligen Parameters ist durch (+) gekennzeichnet, eine Abschwächung/Reduktion durch (-). Während LCPUFAs die Struktur, Funktion und Durchblutung des Gehirns günstig zu beeinflussen scheinen, vermitteln SFAs möglicherweise gegenteilige Effekte.

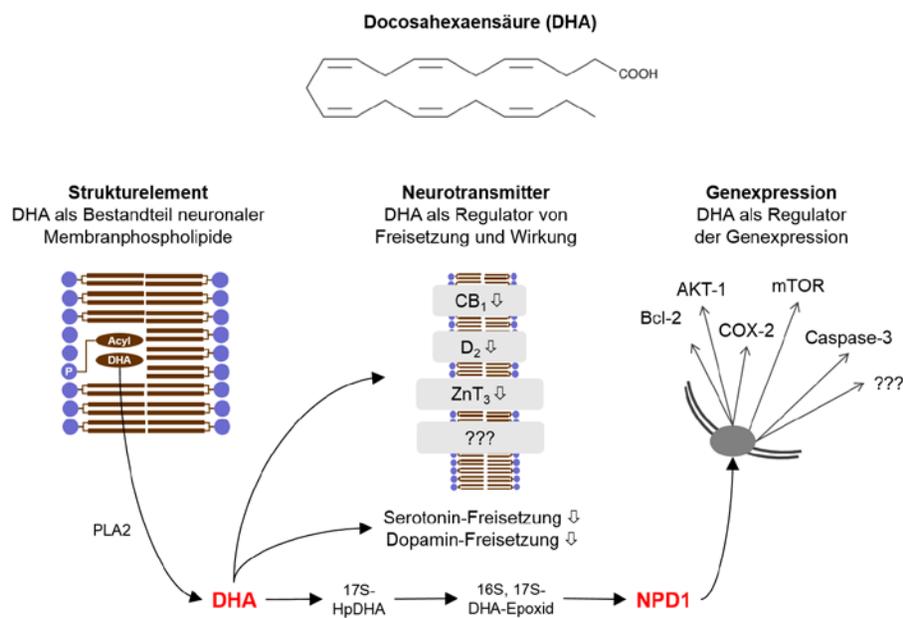


Abb. 2: Neurophysiologische Funktionen von Docosahexaensäure (DHA)

stark vereinfacht und schematisiert. DHA ist Strukturelement der neuronalen Lipiddoppelmembranen; unter Regulation von Neurotrophinen und katalysiert durch die Phospholipase A2 (PLA2) kann DHA aus der Membran freigesetzt werden. DHA kann so die Wirkung verschiedener Neurotransmitter regulieren, indem es deren synaptische Freisetzung reduziert (Serotonin, Dopamin) oder indem es auf Expression und Funktion verschiedener Rezeptoren und Transportproteine wirkt (CB₁: Cannabinoid-Rezeptor 1, D₂: Dopamin-Rezeptor 2, ZnT₃: Zink-Transporter 3). Außerdem kann über die Zwischenstufen 17S-HpDHA (17S-Hydroperoxy-DHA) und 16S,17S-DHA-Epoxid das Neuroprotectin D1 (NPD1) gebildet werden, das die Genexpression bzw. die posttranslationale Modifikation verschiedener regulatorischer Proteine beeinflusst.

- AKT-1: *AK-strain transforming factor-1*, neuronaler Survival-Faktor, hemmt die neuronale Apoptose
- Bcl-2: *B-cell lymphoma 2-Protein*, Proto-Onkogen, beteiligt an der Apoptose-Regulation
- Caspase-3: Effektor-Caspase der Apoptose-Regulation
- COX-2: Cyclooxygenase-2, Regulator der Angiogenese und katalysierendes Enzym der Bildung von Prostaglandin H₂ aus Arachidonsäure
- mTOR: *mechanistic target of rapamycine*, Schlüsselprotein für die Regulation von Überleben, Wachstum, Proliferation und Motilität von Zellen

Diese Relevanz der zerebrovaskulären Durchblutung wird auch in den pathophysiologischen Zusammenhängen bei neurodegenerativen und zerebrovaskulären Erkrankungen wie Atherosklerose, Schlaganfall und vaskulärer Demenz deutlich.

Neueste Daten beschreiben eine verbesserte Durchblutung definierter Hirnareale durch erhöhte DHA-Zufuhr [18, 20], womit entsprechende tierexperimentelle Daten erstmals auch beim Menschen bestätigt werden konnten [21, 22]. Als mögliche Mechanismen für diesen Effekt werden aktuell eine Interaktion von DHA mit dem zerebralen cholinergen System und eine Induktion der NO-Synthase diskutiert, wodurch es über vermehrte NO-Bildung zur lokalen Vasodilatation kom-

men könnte [18].

Von dieser DHA-abhängigen Steigerung des zerebrovaskulären Blutflusses sind nach bisherigen Erkenntnissen v. a. die Großhirnrinde und der Thalamus betroffen – beides Hirnregionen, die neben dem komplexen Denken (Cortex) auch Orte von Persönlichkeit und Bewusstseinsbildung sind [23]. Im Zusammenhang mit Kognition und Demenz-Entstehung ist dies besonders interessant, da neue Untersuchungen darauf hindeuten, dass es im Rahmen der Alzheimer-Pathogenese auch zu einer Reduktion des zerebrovaskulären Blutflusses in eben diesen Hirnregionen kommt [23]. Ebenso könnte hier der Effekt von DHA auf die Membranfluidität von Relevanz sein: Bei vermehr-

ter DHA-Zufuhr steigt auch der Anteil von DHA an den neuronalen Membranen, was zu einer erhöhten Membranfluidität und damit einer veränderten Aktivität der membrangebundenen Proteine führt [11, 12].

HAAST und KILIAAN haben ein Modell vorgeschlagen, das den Zusammenhang zwischen der Fettsäurezufuhr und den drei Säulen der Hirngesundheit – Struktur, Funktion und Durchblutung – anschaulich darstellt [18] (♦ Abbildung 2). Demnach beeinflussen LCPUFAs die Struktur, Funktion und Durchblutung des Gehirns in günstigem Sinn, während gesättigte Fettsäuren möglicherweise eher gegenteilige Effekte vermitteln.

Da n3-FS und insbesondere DHA erhebliche Bedeutung für die Entwicklung, die Struktur, die Physiologie und offensichtlich ebenfalls für die Durchblutung des menschlichen Gehirns besitzen, ist es naheliegend, auch bei neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen eine Beteiligung der n3-FS zu vermuten. Pathophysiologisch gut belegt ist die Rolle von Neuroprotectin D1 (NPD1), das im Gehirn aus DHA gebildet wird [19] (♦ Abbildung 2): An Neuronen wirkt NPD1 schützend, indem es antiapoptotische und antiinflammatorische Wirkungen vermittelt und die neuronale Resistenz gegenüber oxidativem Stress verbessert [24–26]. Außerdem reduziert NPD1 die Bildung der β -Amyloide [24], die Bestandteil seniler Plaques sind und deren Stoffwechselstörung zusammen mit weiteren Faktoren wie Tau-Protein-Veränderungen, reduzierten antioxidativen Reserven und einem präsynaptischen cholinergen Defizit als Hauptursache für Morbus Alzheimer und andere demenzielle Erkrankungen gelten [27]. Daher wurde postuliert, dass ein Mangel an DHA über eine somit auch geringere NPD1-Bildung zur Pathogenese eben dieser Krankheitsbilder beitragen könnte [28].

Altersbedingter kognitiver Leistungsverlust

Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses nehmen die Zahl der Synapsen, die Zahl der Neuronen und das Hirnvolumen ab [27]; parallel kommt es zur Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit [29–33]. So beginnt die Abnahme der grauen Substanz bereits im Alter von 20 Jahren, die der weißen Substanz etwa ab dem Alter von 40 Jahren [27]. Die DHA-Konzentration im Gehirn nimmt mit zunehmendem Alter ebenfalls ab. Daher wäre aufgrund der neurophysiologischen Funktionen von DHA auch ein kausaler Zusammenhang vorstellbar; schließlich fungiert DHA als neurotropher Wachstumsfaktor [34], der die Neuroplastizität verbessert und die Neubildung von Synapsen stimuliert [35–37].

Unabhängig davon ist die Studienlage zum möglichen Effekt einer n3-FS-Supplementation auf die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder älterer Menschen sehr dürftig [38]. Tatsächlich stammen die verfügbaren Daten zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit am gesunden Gehirn überwiegend aus tierexperimentellen Studien [39, 40]. Die verfügbaren Humandaten zum Einfluss der nutritiven DHA-Zufuhr auf die Hirnstruktur zeigen zwar tatsächlich eine Zunahme der grauen Substanz und ein größeres Hirnvolumen nach erhöhter DHA-Aufnahme, allerdings bleiben diese Studien ohne klinisch relevante Endpunkte, sondern beschränken sich auf radiologische Volummessungen [23]. Interessant ist dennoch, dass die Zunahme der grauen Substanz nach DHA-angereicherter Diät besonders stark die sog. corticolimbische Schleife betrifft, ein Hirnareal, das bei der Generierung und Verarbeitung von Emotionen maßgeblich ist und deren Fehlfunktion bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen eine maßgebliche pathophysiologische Rolle zu spielen scheint [27]. Parallele Untersuchun-

gen mit einer an *trans*-Fettsäuren reichen Diät konnten zeigen, dass diese Diätform bei gesunden Erwachsenen zu einer Abnahme der Hirnvolumina und einer beschleunigten Hirnatrophie führt [41].

Die wenigen Interventionsstudien an Menschen, bei denen die Wirkung von n3-FS (DHA allein oder DHA+EPA) auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter untersucht wurde, liefern widersprüchliche Ergebnisse, und zwar sowohl hinsichtlich eines überhaupt vorhandenen Effekts als auch in Bezug auf die gefundene Effektstärke [42–47]. Diese Datenlage wird von einer Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2012 bestätigt: Bei gesunden Menschen über 60 Jahren konnte keine Evidenz für eine entsprechende

Wirksamkeit hinsichtlich einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit oder einer reduzierten Demenzhäufigkeit gefunden werden [48].

Aktuellere Metaanalysen kommen zwar teilweise zu einem anderen Ergebnis und scheinen Hinweise auf eine möglicherweise doch vorhandene Wirksamkeit von EPA/DHA zu liefern, allerdings können auch diese Metaanalysen die methodischen Probleme der jeweiligen Originalstudien nicht ausgleichen. So kommen bspw. ABUBAKARI et al. in ihrer Metaanalyse der verfügbaren Interventionsstudien zu dem Schluss, dass niedrig dosierte n3-FS-Supplemente (< 1,7 g/d) zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führen, nicht jedoch hochdosierte Supplemente (> 1,7 g/d) [49]. Der Wert ent-

Methodische Probleme

Neben der möglicherweise nicht vorhandenen Wirksamkeit der n3-FS auf den altersbedingten kognitiven Leistungsverlust könnte es auch zahlreiche methodische Gründe für das beobachtete negative Ergebnis (s. Text) geben:

Einerseits betrug der Interventionszeitraum stets nur wenige Wochen bis maximal 24 Monate, andererseits waren die verwendeten Dosierungen sehr unterschiedlich (DHA: 176–1 720 mg/d; EPA: 200–1 500 mg/d). Zukünftige Langzeitstudien mit zuvor differenziert erprobten Dosierungen könnten hier validere Aussagen ermöglichen. Methodisch besonders problematisch sind in diesem Zusammenhang auch Studien zu werten, die nicht isolierte und dosisdefinierte n3-FS, sondern nicht näher spezifiziertes Fischöl enthalten; hier kommen neben n3-FS zahlreiche weitere Inhaltsstoffe (bspw. Vitamin D) in Betracht, die eine mögliche Wirkung vermitteln oder verfälschen können. Darüber hinaus muss bei Fischöl-Präparaten auch von wechselnden Zusammensetzungen je nach Fischart, Fanggebiet oder Aufreinigerungsverfahren ausgegangen werden, was die resultierenden Studienergebnisse praktisch nicht vergleichbar macht.

Ein weiteres methodisches Problem liegt in der Schwierigkeit, die menschliche „kognitive Leistungsfähigkeit“ valide zu messen. Tatsächlich gibt es zahlreiche unterschiedliche Testverfahren, die jedoch entweder auf globale kognitive Aspekte oder auf spezifische Einzelfähigkeiten wie Wiedererkennung oder Vokabular abzielen [17]; die Ergebnisse unterschiedlicher Testverfahren sind daher kaum zu vergleichen. Gleiches gilt für die große Heterogenität hinsichtlich der kognitiven Funktionen bei den untersuchten Probanden bzw. Patienten (Baseline-Funktion), was die Identifizierung potenziell profitierender Subgruppen zusätzlich erschwert. Epidemiologische Beobachtungsstudien zur Ernährungsweise (einschließlich Relation von n3-/n6-Fettsäuren) gibt es aufgrund methodischer Schwierigkeiten nicht für den Endpunkt des altersabhängigen kognitiven Leistungsverlustes, wohl aber für die Alzheimer-Demenz (s. u.).

sprechender Schlussfolgerungen erscheint jedoch fraglich, wenn wie in diesem Fall weder zwischen den verschiedenen n3-FS-Fettsäuren, Fischöl sowie Mono- und Kombinationspräparaten noch zwischen Morbus Alzheimer und anderen Demenzformen differenziert wird. Auch die Autoren einer aktuellen Metaanalyse (2015) über 15 Interventionsstudien zeigen, dass die Supplementation mit DHA das episodische Gedächtnis von Gesunden verbessern kann, am ehesten bei Dosierungen zwischen 500–1 000 mg/d [50]. Diese Schlussfolgerung gilt aber lediglich für gesunde Probanden mit leichten Gedächtnisproblemen (*mild memory complaints*), nicht jedoch für Probanden ohne subjektive Gedächtnisprobleme und erst recht nicht für Patienten mit diagnostizierter Demenz.

Morbus Alzheimer

Im Hirngewebe von Alzheimer-Patienten sind nicht nur die Konzentrationen der β -Amyloide erhöht, sondern auch die Konzentrationen von DHA und NPD1 erniedrigt [19, 27]. Dies betrifft v. a. Areale, die an Lernfähigkeit und Gedächtnis beteiligt sind [51].

Die zahlreichen neurophysiologischen Erkenntnisse, die die Bedeutung von DHA für die Alzheimer-Pathogenese belegen sollen, stammen ausschließlich aus Untersuchungen an Mausmodellen [21, 52–54]. Aus Beobachtungsstudien mit Alzheimer-Patienten ist jedoch bekannt, dass möglicherweise ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der täglich mit der Nahrung aufgenommenen DHA-Menge und der Prävalenz der Alzheimer-Erkrankung besteht [55, 56]. Auch gibt es Hinweise dafür, dass die mediterrane Ernährung das Risiko für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz reduzieren könnte [57–60]. Allerdings sind selbst die Ergebnisse dieser reinen Beobachtungsstudien widersprüchlich [61–66].

Die möglichen Zusammenhänge sind höchst komplex und können keineswegs auf die einfache These „mehr n3-FS in der Nahrung entspricht weniger Alzheimer-Erkrankung“ reduziert werden [67].

Dies gilt erst recht dann, wenn es um die entsprechende Einordnung der mediterranen Ernährung geht. Auch zukünftige epidemiologische Studien werden hier vermutlich keine wesentlichen neuen Erkenntnisse beitragen können, denn nicht nur die Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung und die neurophysiologische Aktivität der n3-FS sind multifaktoriell verknüpft: Allein aufgrund der zahlreichen heute bekannten Einflussfaktoren und angesichts einer sich über Jahrzehnte erstreckenden Alzheimer-Pathogenese dürfte es methodisch praktisch unmöglich sein, eine randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren, die alle übrigen relevanten Lifestyle-Faktoren außerhalb der n3-FS-Zufuhr konstant hält.

Eindeutiger als bei den Beobachtungsstudien sind die Ergebnisse der Interventionsstudien: Sie zeigen einheitlich keinen Effekt einer n3-FS-Supplementation – weder auf die Alzheimer-Neuerkrankungsrate [48] noch auf klinisch relevante Endpunkte bei Menschen mit bereits diagnostizierter Alzheimer-Demenz [55, 56, 68–70].

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch ebenfalls dadurch limitiert, dass auch hier die Interventionszeiträume maximal wenige Monate umfassten. Wie bereits bei Untersuchungen zum altersbedingten kognitiven Leistungsverlust müssen künftige Studien zur Wechselwirkung von n3-FS und Alzheimer-Erkrankung sowohl die multifaktorielle Pathogenese als auch eine angemessene Beobachtungszeit berücksichtigen [71].

Morbus Parkinson

Ähnlich sieht die Studienlage für die mögliche Wirksamkeit von n3-FS bei Morbus Parkinson aus: Zwar konnte in zahlreichen Laborstudien und an Mausmodellen gezeigt werden, dass DHA an dopaminergen Neuronen neuroprotektive Effekte besitzt und antiinflammatorisch wirkt [72–78], und in tierexperimentellen Parkinson-Modellen kann DHA Dopaminmangel-Bewegungsstörungen reduzieren [79, 80]. Bislang gibt es aber keine aussagekräftige Studie, die einen protektiven oder gar therapeutischen Effekt von n3-FS-Supplementen oder n3-FS-reicher Ernährung bei Parkinson-Patienten belegen würde.

Neuropsychiatrische Erkrankungen

Die beste Datenlage zur klinischen Wirksamkeit von n3-FS gibt es für die Verwendung von EPA-Supplementen bei depressiven Erkrankungen: So zeigen mehrere große Metaanalysen von Placebo-kontrollierten Interventionsstudien, dass die tägliche Gabe von EPA (200–2 200 mg/d), nicht jedoch von DHA, die depressive Symptomatik messbar reduziert [81–83]. Entscheidend scheint bei kombinierten Supplementen neben der Dosierung auch das relative Mengenverhältnis der einzelnen n3-FS zu sein: So sollte das Verhältnis EPA/DHA > 60 % betragen [81]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Aufgrund dieser positiven Daten für die Therapie der Depression gibt es innerhalb der aktuellen neuropsychiatrischen Forschung nahezu keine Indikation, bei der nicht die Wirksamkeit einer Supplementation mit n3-FS untersucht wird, so bspw. bei bipolaren Störungen [84], Borderline-Störungen [85], Schizophrenie [86], Autismus [87], kindlichen Lernstörungen [88] oder bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [89]. Für

keine dieser Indikationen ist bisher eine klinische Wirksamkeit einer n3-FS-reichen Ernährung oder einer Supplementation nachgewiesen. Ob sich zukünftig tatsächlich ein nutzbares therapeutisches Potenzial ableiten lässt, kann auf Grundlage der aktuell vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

Schwangerschaft

Umfassend belegt ist hingegen die Bedeutung einer ausreichenden n3-FS-Zufuhr in der Schwangerschaft für die visuelle und kognitive Entwicklung des Kindes; dies betrifft insbesondere die ausreichende DHA-Zufuhr [17, 19]. Die Bedeutung von DHA für den physiologischen Sehvorgang sowie die Abhängigkeit der DHA-Konzentration in den Fotorezeptoren wurde bereits dargestellt (s. o.). So wirkt sich eine überdurchschnittliche DHA-Zufuhr während der Schwangerschaft positiv auf die kindliche Sehschärfe, kognitive Funktionen, Schlafmuster und Feinmotorik aus [6, 90–92]. Aktuelle Studien stellen diese Sichtweise jedoch in Frage und zeigen, dass die Vorteile der DHA-Supplementation nur in den ersten Lebensmonaten des Kindes festzustellen sind, während sie sich bei älteren Kindern nivellieren und gegenüber den Umwelteinflüssen in den ersten Lebensjahren vermutlich vernachlässigbar sind [93]. Inwieweit diese Ergebnisse zutreffend sind, muss in weiteren Studien geklärt werden. Bis dahin sollten Schwangere und Stillende für die optimale Entwicklung ihres Kindes jedoch täglich mindestens 200 mg DHA zuführen; kann diese Menge nicht über regelmäßigen Fischkonsum erreicht werden, sollten entsprechende Supplemente verwendet werden [90, 94].

Interessenkonflikt

Prof. Smollich erhielt Vortragshonorare von der Bayer Vital AG.

Prof. Dr. rer. nat. Martin Smollich
Mathias Hochschule Rheine,
Clinical Nutrition
Frankenburgstraße 31, 48431 Rheine
E-Mail: m.smollich@mhrheine.de

Literatur

1. Janssen CI, Kiliaan AJ (2014) Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 53: 1–17
2. Mostofsky DI, Yehuda S, Salem Jr N (Hg). *Fatty acids: physiological and behavioral functions. Nutrition and health. Humana Press Inc, Totawa, USA (2001)*
3. Dagai L, Peri-Naor R, Birk RZ (2009) Docosahexaenoic acid significantly stimulates immediate early response genes and neurite outgrowth. *Neurochem Res* 34: 867–875
4. Innis SM (2008) Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 1237: 35–43
5. Hadders-Algra M (2005) The role of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) in growth and development. *Adv Exp Med Biol* 569: 80–94
6. Helland IB, Smith L, Saarem K et al. (2003) Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 111: 39–44
7. Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA (2009) Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81: 151–158
8. Umhau JC, Zhou W, Carson RE et al. (2009) Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography. *J Lipid Res* 50: 1259–1268
9. Chalou S, Vancassel S, Zimmer L et al. (2001) Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 36: 937–944
10. Salem N Jr, Litman B, Kim HY et al. (2001) Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 36: 945–959
11. Gomez-Pinilla F, Tyagi E (2013) Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16: 726–733
12. Murphy T, Dias GP, Thuret S (2014) Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast* 2014: ID 563160 Epub 2014 May 12
13. Calderon F, Kim HY (2004) Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 90: 979–988
14. Innis SM (2003) Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 143: 1–8
15. Sinclair AJ, Attar-Bashi NM, Li D (2002) What is the role of alpha-linolenic acid for mammals? *Lipids* 37: 1113–1123
16. Barcelo-Coblijn G, Hogyes E, Kitajka K et al. (2003) Modification by docosahexaenoic acid of age-induced alterations in gene expression and molecular composition of rat brain phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11321–11326
17. McCann JC, Ames BN (2005) Is docosahexaenoic acid, an n-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. *Am J Clin Nutr* 82: 281–295
18. Haast RA, Kiliaan AJ (2015) Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 92C: 3–14
19. Bazan NG, Molina MF, Gordon WC (2011) Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: Significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr* 31: 321–351
20. Jackson PA, Reay JL, Scholey AB et al. (2012) Docosahexaenoic acid-rich fish oil modulates the cerebral hemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults. *Biol Psychol* 89: 183–190
21. Hooijmans CR, van der Zee CE, Dederen PJ et al. (2009) DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APPswe/PS1dE9 mice. *Neurobiol Dis* 33: 482–498
22. Blondeau N, Petraut O, Manta S (2007) Polyunsaturated fatty acids are cerebral vasodilators via the TREK-potassium channel. *Circ Res* 101: 176–184
23. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM et al. (2012) Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev* 11: 271–277
24. Lukiw WJ, Cui J, Marcheselli VL et al. (2005) A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alz-

- heimer disease. *J Clin Invest* 115: 2774–2783
25. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ et al. (2003) Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 278: 43807–43817
 26. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN et al. (2004) Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 8491–8496
 27. Nair AK, Sabbagh MN (Hg.). *Geriatric Neurology*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey, USA (2014)
 28. Haass C (2010) Initiation and propagation of neurodegeneration. *Nat Med* 16: 1201–1204
 29. Masliah E, Crews L, Hansen L (2006) Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 9: 91–99
 30. Brown DR (2009) Role of microglia in age-related changes to the nervous system. *Sci World J* 9: 1061–1071
 31. Raz N, Gunning FM, Head D et al. (1997) Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 7: 268–282
 32. Tisserand DJ, Pruessner JC, Arigita EJS et al. (2002) Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17: 657–669
 33. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS (1999) Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 56: 338–344
 34. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA (2009) Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81: 213–221
 35. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2008) Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience* 155: 751–759
 36. Wurtman RJ (2008) Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism* 57: 6–10
 37. Agrawal R, Gomez-Pinilla F (2012) Metabolic syndrome in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J Physiol* 590: 2485–2499
 38. Martin CR, Preedy VR (Hg.). *Diet and nutrition in dementia and cognitive decline*. Academic Press, Waltham, Massachusetts, USA (2014)
 39. Petursdottir AL, Farr SA, Morley JE et al. (2008) Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on brain lipid fatty acid composition, learning ability, and memory of senescence-accelerated mouse. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 1153–1160
 40. Lim SY, Hoshiba J, Moriguchi T et al. (2005) N-3 fatty acid deficiency induced by a modified artificial rearing method leads to poorer performance in spatial learning tasks. *Pediatr Res* 58: 741–748
 41. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D et al. (2012) Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology* 78: 241–249
 42. Witte AV, Kerti L, Hermannstadter HM et al. (2013) Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex* 24: 3059–3068
 43. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D et al. (2010) Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 6: 456–464
 44. Stough C, Downey L, Silber B et al. (2012) The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging* 33: 1–3
 45. Dangour AD, Allen E, Elbourne D et al. (2010) Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 91: 1725–1732
 46. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ et al. (2008) Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 71: 430–438
 47. Nilsson A, Radeborg K, Salo I et al. (2012) Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J* 11: 99
 48. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS (2012) Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD005379
 49. Abubakari AR, Naderali MM, Naderali EK (2014) Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: are smaller dosages more beneficial? *Int J Gen Med* 7: 463–473
 50. Yurko-Mauro K, Alexander DD, van Elswyk ME (2015) Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10: e0120391
 51. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K et al. (1991) Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 26: 421–425
 52. Hooijmans CR, Rutters F, Dederen PJ et al. (2007) Changes in cerebral blood volume and amyloid pathology in aged Alzheimer APP/PS1 mice on a docosahexaenoic acid (DHA) diet or cholesterol enriched Typical Western Diet (TWD). *Neurobiol Dis* 28: 16–29
 53. Calon F, Lim GP, Yang F et al. (2004) Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron* 43: 633–645
 54. Cole GM, Frautschy SA (2006) Docosahexaenoic acid protects from amyloid and dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Nutr Health* 18: 249–259
 55. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T et al. (2006) Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 63: 1402–1408
 56. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F et al. (2009) Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 48: 239–256
 57. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al. (2006) Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 59: 912–921
 58. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R et al. (2007) Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 69: 1084–1093
 59. Frisardi V, Panza F, Seripa D et al. (2010) Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* 22: 715–740
 60. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y et al. (2010) Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 22: 483–492
 61. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. (2003) Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 194–200
 62. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 940–946
 63. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L et al. (2007) Dietary patterns and risk of dementia: The three-city cohort study. *Neurology* 69: 1921–1930
 64. Nurk E, Drevon CA, Refsum H et al. (2007) Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: The Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr* 86: 1470–1478

65. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M et al. (2004) Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 62: 275–280
66. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS et al. (2006) Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 63: 1545–1550
67. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K (2009) Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: A complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 5: 140–152
68. Chiu CC, Su KP, Cheng TC et al. (2008) The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1538–1544
69. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S et al. (2006) Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 56: 159–164
70. Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. (2010) Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 304: 1903–1911
71. Qiu C (2012) Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. *J Alzheimers Dis* 32: 721–731
72. Tanriover G, Seval-Celik Y, Ozsoy O et al. (2010) The effects of docosahexaenoic acid on glial derived neurotrophic factor and neurturin in bilateral rat model of Parkinson's disease. *Folia Histochem Cytobiol* 48: 434–441
73. Hacioglu G, Seval-Celik Y, Tanriover G et al. (2012) Docosahexaenoic acid provides protective mechanism in bilaterally MPTP-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Folia Histochem Cytobiol* 50: 228–238
74. Cansev M, Ulus IH, Wang L et al. (2008) Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 62: 206–209
75. Ozsoy O, Seval-Celik Y, Hacioglu G et al. (2011) The influence and the mechanism of docosahexaenoic acid on a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 59: 664–670
76. Bousquet M, Gue K, Emond V et al. (2011) Transgenic conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids in a mouse model of Parkinson's disease. *J Lipid Res* 52: 263–271
77. Ji A, Diao H, Wang X et al. (2012) N-3 polyunsaturated fatty acids inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation and dopaminergic injury in rats. *Neurotoxicology* 33: 780–788
78. Cardoso HD, Passos PP, Lagranha CJ et al. (2012) Differential vulnerability of substantia nigra and corpus striatum to oxidative insult induced by reduced dietary levels of essential fatty acids. *Front Human Neurosci* 6: 249
79. Samadi P, Grégoire L, Rouillard C et al. (2006) Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Biochemistry* 45: 15610–15616
80. Mahmoudi S, Samadi P, Gilbert F et al. (2009) Nur77 mRNA levels and L-Dopa-induced dyskinesias in MPTP monkeys treated with docosahexaenoic acid. *Neurobiol Dis* 36: 213–222
81. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL et al. (2011) Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 72: 1577–1584
82. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE (2007) Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 6: 21
83. Martins JG (2009) EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 28: 525–542
84. Rakofsky JJ, Dunlop BW (2014) Review of nutritional supplements for the treatment of bipolar depression. *Depress Anxiety* 31: 379–390
85. Amminger GP, Chanan AM, Ohmann S et al. (2013) Omega-3 fatty acid supplementation in adolescents with borderline personality disorder and ultra-high risk criteria for psychosis: a post hoc subgroup analysis of a double-blind, randomized controlled trial. *Can J Psychiatry* 58: 402–408
86. Marano G, Traversi G, Nannarelli C et al. (2013) Omega-3 fatty acids and schizophrenia: evidences and recommendations. *Clin Ter* 164: 529–537
87. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR et al. (2007) Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 61: 551–553
88. Tan ML, Ho JJ, Teh KH (2012) Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD009398
89. Barragán E, Breuer D, Döpfner M (2014) Efficacy and safety of omega-3/6 fatty acids, methylphenidate, and a combined treatment in children with ADHD. *J Attend Disord* (epub ahead of print)
90. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT et al. (2007) Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 98: 873–877
91. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C et al. (2007) Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 369: 578–585
92. Jensen CL (2006) Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 83: 1452–1457
93. Makrides M, Gould JF, Gawlik NR et al. (2014) Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *JAMA* 311: 1802–1804
94. Koletzko B (2013) Ernährung in der Schwangerschaft: Für das Leben des Kindes prägend. *Dtsch Arztebl Int* 110: 612

DOI: 10.4455/eu.2015.032