

Hirnstruktur und Hirnfunktion: Die Rolle der Omega-3-Fettsäuren

Clemens von Schacky

Schlüsselwörter

Omega-3-Fettsäuren, Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure, HS-Omega-3-Index, Gehirnstruktur, Hirnleistung, ADHS, Depression

Zusammenfassung

Eine unzureichende Versorgung mit Eicosapentaen- (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) prädisponiert während der gesamten Lebensspanne zu suboptimaler Hirnstruktur und -funktion. Erhöht man die Zufuhr dieser Omega-3-Fettsäuren gezielt auf Basis des HS-Omega-3-Index, können kognitive Fähigkeiten erhalten bzw. verbessert werden.

Fettsäuren bilden die Grundstruktur aller Zellmembranen. Daher werden für Aufbau, Strukturertalt und Funktion aller Zellen Fettsäuren benötigt. Die Fettsäurezusammensetzung jeder Zelle ist spezifisch reguliert, wie auch der Ein- und Ausbau von Fettsäuren. Das Gehirn besteht zu einem erheblichen Anteil aus Fett, d. h. Fettsäuren, woran die Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) den größten Anteil hat, gefolgt von der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure. Die Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) findet sich nicht oder nur in kleinsten Konzentrationen im Gehirn, hat aber für die Regulation der Blutversorgung des Gehirns wesentliche Bedeutung, wie generell Fettsäuren zahlreiche Zellfunktionen modulieren. Hier wird zusammenfassend über die Wirkungen von EPA und DHA auf Struktur und Funktion des Gehirns berichtet.



Die optimale Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist in jeder Lebensphase essenziell für Hirnfunktion und -struktur. © Argus/Fotolia

Grundlagen

Im menschlichen Körper wird EPA nur in kleinen Mengen aus der pflanzlichen α -Linolensäure gebildet; ein Drittel der Bevölkerung ist dazu nicht in der Lage. EPA wird praktisch überhaupt nicht zu DHA metabolisiert. Daher sind Menschen auf die Zufuhr von EPA und DHA angewiesen. Klinische Ereignisse hängen aber weniger mit der Zufuhr von EPA und DHA, als mit deren Spiegeln

im Blut zusammen. Zum Teil liegt das daran, dass die Resorption von EPA und DHA von Person zu Person sehr unterschiedlich ist, selbst wenn die gleiche Menge EPA und DHA zugeführt wurde. Die Unterschiede der Bioverfügbarkeit beruhen neben anderen Faktoren auf

- unterschiedlichen chemischen Formen, in denen EPA und DHA vorliegen (z.B. Ethylester < Triglycerid < Phospholipid),

HS-Omega-3-Index

Der HS-Omega-3-Index gibt den mit einer standardisierten Messmethodik bestimmten Gehalt an den Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaen- und Docosahexaensäure an. Die Bestimmung ist in den Erythrozyten vorzunehmen, da diese den Gehalt der Fettsäuren in Geweben und wichtigen Organen wie dem Herz widerspiegeln. Eine Messung im Blutplasma ist nicht sinnvoll, da dessen Gehalt z. B. bereits von einer einzelnen Fischmahlzeit beeinflusst wird und daher nur eine Momentaufnahme ergibt. Als optimal gilt ein HS-Omega-3-Index zwischen 8 und 11%.

- verschiedenen Darreichungsformen (in Emulsion besser als ohne) und
- dem Ausmaß der Stimulation der Verdauungsenzyme (z.B. durch begleitendes Fett).

Daher ist es fast unmöglich, aus der Zufuhr auf Blutspiegel zu schließen. Dazu trägt noch bei, dass die Höhe von Spiegeln grundsätzlich auch vom Abbau bestimmt wird, über den bei EPA und DHA wenig bekannt ist. Daher ist das Ausmaß des Blutspiegelanstiegs nach erhöhter Zufuhr von Person zu Person sehr unterschiedlich. Diese Fakten wurden spät erkannt und haben noch keinen Eingang in das bisherige Design klinischer Studien gefunden – ohne Erfassen der Ausgangsspiegel wurde eine fixe Dosis EPA und/oder DHA gegeben. Sinnvoller wäre es, Teilnehmer mit einem niedrigen Ausgangs-HS-Omega-3-Index zu rekrutieren und mit variablen Dosierungen den Zielbereich von 8–11% zu erreichen.

Das bisherige Studiendesign ergibt ein Überlappen der Spiegel in Interventions- und Kontrollgruppen, was die Wahrscheinlichkeit neutraler Ergebnisse steigert. Dies erklärt teilweise, dass Ergebnisse klinischer Interventionsstudien nicht konsistent sind. Eine weitere Erklärung ergibt sich aus dem langsamen Strukturstoffwechsel des Gehirns:

Bei Studiendauern von wenigen Wochen (z. B. 12) wird nur der vaskuläre Effekt von EPA wirksam, während der strukturelle Effekt von DHA noch nicht erkennbar werden kann. Je gesünder die Gefäße, d. h. je jünger die Studienteilnehmer, umso weniger bedeutend ist vermutlich der Wirkanteil von EPA. Studien zum Thema Gehirn sollten daher mindestens 6 Monate dauern und Endpunkte spät (z. B. nach einem Jahr) erfassen.

Spiegel von EPA und DHA können in Serum, Plasma, Vollblut, Erythrozyten usw. bestimmt werden. Für Erythrozyten sprechen geringe biologische Variabilität, das Spiegeln des Gehalts von EPA und DHA im Gewebe und andere Argumente. EPA und DHA wurden bisher mit im jeweiligen Labor etablierten Methoden gemessen, die stark voneinander abweichende Ergebnisse erbrachten, weshalb die Ergebnisse nicht vergleichbar waren. 2004 wurde eine standardisierte Analytik vorgeschlagen (HS-Omega-3-Index®), auf der mittlerweile 130 Publikationen in internationalen Journalen beruhen und mehr als 50 laufende Forschungsprojekte. Für den HS-Omega-3-Index wurde ein Zielbereich von 8–11% vorgeschlagen. Die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse und suboptimale Hirnleistungen steigt mit niedrigeren Werten. – Details s. unter [1].

Bedeutung von DHA und EPA in verschiedenen Lebensphasen

Schwangerschaft, Stillzeit und frühe Kindheit

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft wird das Gehirn aufgebaut. Transportproteine in der Plazenta regeln den Spiegel im Feten mit einem Ziel von ca. 8% DHA in den Erythrozyten, ggf. auf Kosten der Schwangeren. Niedrige Spiegel bei der Schwangeren prädisponieren zu Frühgeburten und zu Wochenbettdepression. Niedrige Spiegel beim Kind führen zu suboptimalem Hirnaufbau, was sich in schlech-

ten komplexen Hirnleistungen wie Sprachentwicklung, Lernvermögen und Intelligenz äußern kann. Interventionsstudien mit EPA und DHA bei Schwangeren zeigten zumeist eine Verminderung von Frühgeburtsbestrebungen sowie eine Verbesserung komplexer Hirnleistungen beim Kind. Mehrere Fachgesellschaften empfehlen deshalb eine Zufuhr von mindestens 200 mg DHA/d im letzten Trimester der Schwangerschaft [2]. Aufgrund der geschilderten Mechanismen erscheint es aber sinnvoll, Schwangeren einen HS-Omega-3-Index von 8–11% zu empfehlen.

In den ersten beiden Lebensjahren entwickelt sich das menschliche Gehirn wesentlich weiter. Höhere Spiegel, insbesondere von DHA, sind wichtig für visuelle und kognitive Entwicklung des Kindes. Hierzu gehören die exekutive Funktion und andere höhere kognitive Fähigkeiten wie Planen, Problemlösungen und Aufmerksamkeit, sowie die Entwicklung von sozialem und emotionalem Verhalten [3]. Ergebnisse von Interventionsstudien waren nicht konsistent [3]. Muttermilch enthält EPA und DHA, Säuglingsnahrung und Folgeprodukte werden häufig mit Omega-3-Fettsäuren angereichert.

Jugend

Mit den ersten beiden Lebensjahren ist die Entwicklung des Gehirns nicht abgeschlossen, sondern sie dauert bis Ende der 3. Lebensdekade [4]. In diese Jahre fallen Schule und Ausbildung, entscheidend für das weitere Leben. Niedrige Spiegel von EPA und DHA bei Kindern bedeuten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für

- Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS),
- eingeschränkte Lesefähigkeit,
- schlechtes Kurzzeitgedächtnis,
- oppositionelles Benehmen,
- emotionale Labilität,
- antisoziales Verhalten und
- andere suboptimale kognitive Fähigkeiten [4,5].

In Metaanalysen fand sich, dass die Gabe von Omega-3-Fettsäuren ADHS bessert, wobei in neueren Studien die Besserung von ADHS und den genannten Symptomen mit dem Anstieg von EPA und DHA in Erythrozyten korrelierte [6,7].

Ein niedriger HS-Omega-3-Index bei Jugendlichen (14–15 Jahre) prädisponiert zur majoren Depression, was sich auch in einer Reihe von Studien an Personen im Erwachsenenalter zeigte [8,9]. Ist der Anteil von EPA im Studienpräparat >60% im Vergleich zu DHA, so kann laut einer Metaanalyse die majore Depression mit Omega-3-Fettsäuren gebessert werden [10].

Erwachsene und ältere Menschen

Bei amerikanischen Soldaten im 4. Lebensjahrzehnt korrelierten komplexe kognitive Fähigkeiten wie exekutive Funktion und kognitive Flexibilität mit dem HS-Omega-3-Index [11]. In einer Interventionsstudie mit EPA und DHA an Personen in diesem Alter wurden Aspekte der exekutiven Funktion wie Reaktionszeit, Erinnerungsvermögen und Aufmerksamkeit gebessert [12].

Bei Teilnehmern der Framingham-Studie im 7. Lebensjahrzehnt korrelierten Hirnvolumen, exekutive Funktion, visuelles Erinnerungsvermögen und abstraktes Denken mit dem HS-Omega-3-Index [13]. Insbesondere das Volumen des Hippocampus hing mit dem HS-Omega-3-Index zusammen, was für das Erinnerungsvermögen von großer Bedeutung ist [14]. In einer halbjährigen Interventionsstudie mit EPA und DHA an Personen im 7. Lebensjahrzehnt verbesserten sich die Hirnstruktur und die genannten Hirnfunktionen, wobei die Besserungen mit der Zunahme von EPA und DHA in Erythrozyten korrelierten [15]. Dies wird durch eine Metaanalyse von 4 Interventionsstudien, die vor 2012 durchgeführt wurden, gestützt: Bei Personen mit milder kognitiver Einschränkung, nicht bei Gesunden, besserten EPA und DHA unter anderem Erinnerungsvermögen und Aufmerksamkeit [16]. In einer 18-monatigen Interventions-

studie bei im Mittel 76-jährigen Personen mit mildem bis moderatem Alzheimer fand sich insgesamt kein Effekt. Allerdings profitierten APOEε4-negative Teilnehmer von der Intervention mit DHA [17]. APOEε4 ist ein genetisches Merkmal, das ein Risikofaktor für die Alzheimer-Erkrankung ist und mit einem geringeren Volumen des Hippocampus einhergeht [18]. Träger von APOEε4 nehmen DHA schlechter in das Gehirn auf als APOEε4-negative Personen [19]. Dies könnte durch höhere Spiegel ausgeglichen werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

In randomisierten Interventionsstudien waren EPA und DHA sicher: In den Interventionsgruppen wurden weder Blutungen noch andere unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet als in den Placebo- oder Kontrollgruppen. Werden die Supplemente zur Hauptmahlzeit eingenommen, so erhöht das nicht nur die Bioverfügbarkeit, sondern minimiert auch die bekannte Nebenwirkung fischiges Aufstoßen [1]. Diese Nebenwirkung soll bei Verwendung von Krillöl statt Fischöl noch seltener auftreten.

Die gegenwärtige Situation

70% der klinisch indizierten HS-Omega-3-Index-Bestimmungen lagen unter dem Zielbereich von 8–11%. Diese Personen sind prinzipiell gefährdet für kognitive Einschränkungen und/oder majore Depression, wozu noch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko kommt. Es ist anzunehmen, dass dieser hohe Prozentsatz in Zukunft noch steigt, da Quellen für EPA und DHA aus unserer Ernährung unmerklich verschwinden: Rinderhirn beispielsweise wird nicht mehr verzehrt (Gefahr der bovinen spongiformen Enzephalopathie) und Fisch aus Aquakultur enthält abnehmend Omega-3-Fettsäuren (steigende Preise für Fischmehl und -öl). Dies spiegelt sich in Krankheitsstatistiken, in denen die gerade ge-

nannten Omega-3-Mangelkrankungen stetig zunehmen und im Jahr 2020 3 der ersten 4 Plätze einnehmen werden [20]. Gegenwärtig gilt bei uns ein Dogma: „Nahrungsergänzungsmittel sind für gesunde Personen, die sich normal ernähren, in der Regel überflüssig. Bei ausgewogener Ernährung bekommt der Körper alle Nährstoffe, die er braucht.“ [21]. Weder aus der Perspektive des Individuums (jede zweite Frau wird eines Tages dement) noch aus der Perspektive der Kostenexplosion des Gesundheitssystems scheint dieses Dogma sinnvoll oder haltbar.

Fazit

Die Bestimmung des HS-Omega-3-Index, die am besten standardisierte und wissenschaftlich belegte Analytik der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten, erfasst den Gehalt einer Person an EPA und DHA. Ein niedriger HS-Omega-3-Index unter dem Zielbereich von 8–11% ist ein Risiko für suboptimale Hirnstruktur und -funktion, wie

- suboptimaler Hirnaufbau des Feten und des Kindes,
- Wochenbettdepression,
- eingeschränkte kognitive Fähigkeiten vom Kleinkind bis ins hohe Alter,
- majore Depression und andere,

sowie zudem für kardiovaskuläre Ereignisse. Das ganze Leben lang sind Hirnstruktur und -funktion einer Verbesserung mit EPA und DHA zugänglich, wobei in randomisierten Interventionsstudien die Verbesserungen mit der Erhöhung von EPA und DHA in Erythrozyten korrelierten. Studienergebnisse sind nicht konsistent, da das bisherige Studiendesign die Wahrscheinlichkeit für neutrale Ergebnisse erhöhte. Unmerklich nehmen EPA und DHA in unserer Ernährung ab, weshalb eine HS-Omega-3-Index-basierte Nahrungsergänzung mit EPA und DHA schon jetzt Sinn macht, um den genannten klinischen Bildern vorzubeugen bzw. sie zu bessern.

Literatur

- [1] von Schacky C. The Omega-3 Index as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011; 96: 94–98
- [2] Koletzko B, Cetin I, Brenna JT et al.. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98: 873–877
- [3] Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 Fatty Acid Deficiency in Infants before Birth Identified Using a Randomized Trial of Maternal DHA Supplementation in Pregnancy. *PLoS One* 2014; 9(1): e83764
- [4] Kuratko CN, Barrett EC, Nelson EB, Salem N. The Relationship of Docosahexaenoic Acid (DHA) with Learning and Behavior in Healthy Children: A Review. *Nutrients* 2013; 5: 2777–2810
- [5] Montgomery P, Burton JR, Sewell RP et al. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One* 2013; 8(6): e66697
- [6] Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 991–1000
- [7] Milte CM, Parletta N, Buckley JD et al. Increased Erythrocyte Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Are Associated With Improved Attention and Behavior in Children With ADHD in a Randomized Controlled Three-Way Crossover Trial. *J Atten Disord* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
- [8] Pottala JV, Churchill SW, Talley JA et al. Red Blood Cell Fatty Acids are Associated with Depression in a Case-Control Study of Adolescents. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2012; 86: 161–165
- [9] Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C et al. Major depression is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1242–1247
- [10] Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1577–1584
- [11] Johnston DT, Deuster PA, Harris WS et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and neurocognitive performance in deployed U. S. Servicemembers. *Nutr Neurosci* 2013; 16: 30–38
- [12] Stonehouse W, Conlon CA, Podd J et al. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1134–1143
- [13] Tan ZS, Harris WS, Beiser AS et al. Red Blood Cell Omega-3 Fatty Acid Levels and Markers of Accelerated Brain Aging. *Neurology* 2012; 78: 658–664
- [14] Pottala JV, Yaffe K, Robinson J et al. Higher RBC EPA+DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study. *Neurology* 2014; 82: 435–442
- [15] Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM et al. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults. *Cereb Cortex* 2013 Jun 24. [Epub ahead of print]
- [16] Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA et al. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1482.e17–29
- [17] Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903–1911
- [18] Shi J, Leporé N, Gutman BA et al. Genetic influence of apolipoprotein E4 genotype on hippocampal morphometry: An N = 725 surface-based Alzheimer's disease neuroimaging initiative study. *Hum Brain Mapp* 2014 Jan 22. doi: 10.1002/hbm.22447. [Epub ahead of print]
- [19] Cunnane SC, Chouinard-Watkins R, Castellano CA, Barberger-Gateau P. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88: 61–70
- [20] Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4: 1241–1243
- [21] Bundesinstitut für Risikobewertung. Gesundheitliche Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln. Im Internet: http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsbewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html. Stand: Januar 2014

online: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1360398>



Prof. Dr. med. Clemens von Schacky
 Omegamatrix
 Am Klopferspitz 19
 82152 München
 E-Mail: c.vonschacky@omegamatrix.eu

Prof. Dr. med. Clemens von Schacky ist Internist und Kardiologe und leitet die Abteilung Präventive Kardiologie der Medizinischen Klinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zusammen mit Prof. Dr. W. S. Harris, Stanford University/USA, erfand er 2004 den HS-Omega-3-Index®, eine standardisierte Analytik der Fettsäuren in Erythrozyten. Prof. von Schacky ist Gründer und Geschäftsführer von Omegamatrix in Martinsried, einem Referenzlabor für Fettsäureanalytik.