

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. U. Häring

Und der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Untersuchung zum Gehalt an mehrfach ungesättigten
Fettsäuren in der Muttermilch als Marker für eine
Atopieerkrankung der Mutter**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

Der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der Eberhard-Karls-Universität

Zu Tübingen

vorgelegt von

ARIANE SYBILLE BRÜCKNER

aus Ebingen

2003

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Liebich

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Lischka

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stoffwechsel der Fettsäuren	1
1.1.1	Fettsäure Definition	1
1.1.2	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren der ω -3 und ω -6 Reihe	1
1.1.3	Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren	2
1.1.4	Stoffwechsel der LK-MUFS	4
1.2	Physiologie der Muttermilch	4
1.2.1	Reifestadien der Muttermilch	5
1.2.2	Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch - Physiologische Veränderungen	5
1.2.3	Einflußgrößen der Milchproduktion	8
1.2.4	Zusammenfassung der Veränderungen bezüglich der LK-MUFS	8
1.2.5	Bedeutung der LK-MUFS für den Säugling	8
1.3	Atopie	9
1.3.1	Multifaktorielle Ätiologie und Pathogenese:	9
1.3.2	Atopische Krankheitsbilder	11
1.3.3	Bedeutung der atopischen Erkrankungen	12
1.3.4	Screening der Atopie	12
1.4	Warum diese Studie?	12
1.4.1	Ist der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Muttermilch bei Frauen mit Atopie verändert?	13
1.4.2	Perspektiven für diese Arbeit	13
2	Material und Methoden	15
2.1	Studiendesign	15
2.1.1	Gewinnung der Muttermilchproben	15
2.1.2	Atopiekriterien	16
2.1.3	Gruppenzuordnung	17
2.2	Chemikalien und Geräte	18
2.2.1	Material zum Aufarbeiten der Muttermilchproben	18
2.2.2	Aufarbeiten der Muttermilchproben: Bestimmung der Gesamtfettsäuren	18
2.2.3	Gaschromatographische Analyse	19
2.2.4	Identifizierung der Fettsäuren	20
2.2.5	Quantifizierung der Fettsäuren	21
2.2.6	Die Auswertung der Chromatogramme	21

2.2.7	Fehlerquellen	22
2.2.8	Haltbarkeit der Muttermilch und der aufgearbeiteten Proben	22
2.3	Statistik	22
2.3.1	Fragestellungen	23
2.3.2	Statistische Tests	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Variabilität der Fettsäurekonzentration in vier Ebenen:	26
3.1.1	Präzision in der Serie	26
3.1.2	Präzision von Tag zu Tag	26
3.1.3	Präzision innerhalb aller Muttermilchproben	26
3.1.4	Präzision in den Gruppen und Untergruppen	26
3.2	Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch	27
3.2.1	ω -3 Fettsäuren	28
3.2.2	ω -6 Fettsäuren	32
3.2.3	Andere einfach ungesättigte Fettsäuren und gesättigte Fettsäuren	37
3.3	Statistische Auswertung der Daten bezüglich der Fragestellungen 1-8 (siehe auch 2.3.1)	37
3.3.1	Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen bei Atopikern und Nicht-Atopikern	37
3.3.2	Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen innerhalb der atopischen Untergruppen	38
3.3.3	Einfluss der atopischen Diathese auf die Nachweisbarkeit der GLS	38
3.3.4	Korrelationen der ω -6 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA	39
3.3.5	Korrelationen der ω -3 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA	39
3.3.6	Der Quotient aus ω -6 LK-MUFS und ω -3 LK-MUFS bei A und bei NA	40
3.3.7	Der Quotient der LS und der Summe aus GLS, DGLS und AS	40
3.3.8	Quotienten, die AS-Konzentrationen enthalten	40
4	Diskussion	45
4.1	Erforschung der Bedeutung von ungesättigten Fettsäuren	45
4.2	Hypothese zur Pathogenese der Atopie	46
4.3	Diskussion der Studienergebnisse: Fettsäurestoffwechsel der Laktogenese – Unterschiede durch atopische Disposition?	48
4.3.1	Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen bei Atopikern und Nicht-Atopikern	48
4.3.2	Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen innerhalb der atopischen Untergruppen	49
4.3.3	Einfluss der atopischen Diathese auf die Nachweisbarkeit der GLS	50
4.3.4	Korrelationen der ω -6 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA	50

4.3.5	Korrelationen der ω -3 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA	51
4.3.6	Der Quotient aus ω -6 LK-MUFS und ω -3 LK-MUFS bei A und bei NA	52
4.3.7	Der Quotient der LS und der Summe aus GLS, DGLS und AS	52
4.3.8	Quotienten, die AS-Konzentrationen enthalten	52
4.4	Substitution mit Gammalinolensäure (GLS) – Widersprüchliche Resultate	53
4.4.1	Positive klinische Resultate	53
4.4.2	Keine Verbesserung durch GLS-Substitution	54
4.5	Stillen und Atopie	55
4.5.1	Positive Effekte des Stillens	55
4.5.2	„Negative“ Effekte des Stillens	57
4.5.3	Schlußfolgerung: Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch als Grundlage einer Stillempfehlung?	57
4.6	Fehlerquellen	59
5	Zusammenfassung	61
6	Tabellenanhang	63
7	Literaturverzeichnis	80
8	Danksagung	87
9	Lebenslauf	88

Abkürzungen

A = Atopikerin-/nen

AA = Allergisches Asthma

AD = Atopische Dermatitis

ALS = α -Linolensäure

AR = Allergische Rhinitis

AS = Arachidonsäure

CV = Variationskoeffizient

D6D = δ -6-Desaturase

DGLS = Eicosatriensäure

DHS = Docosahexaensäure

DPS = Docosapentaensäure

DTS = Docosatetraensäure

EPS = Eicosapentaensäure

GC = Gaschromatographie

GLS = γ -Linolensäure

LS = Linolsäure

LK-MUFS = Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure

MUFS = Mehrfach ungesättigte Fettsäure

NA = Nichtatopikerinnen

SSW = Schwangerschaftswoche

1 Einleitung

Der weltweite Anstieg der Prävalenz sowie der Morbidität der Atopie drängt zur weiteren Erforschung ihrer Pathogenese (Croner, 1992). Zahlreiche Studien der letzten Zeit berichten über metabolische Defekte im Stoffwechsel der langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LK-MUFS) von Atopikern (A).

Diese Arbeit analysiert das Fettsäureprofil von Muttermilchproben bezüglich dieser Hypothesen.

1.1 Stoffwechsel der Fettsäuren

1.1.1 Fettsäure Definition:

Ihr gemeinsamer Grundaufbau besteht aus langen Kohlenwasserstoffketten mit endständigen Carboxylgruppen.

Die Nomenklatur erfolgt durch die Angabe der Zahl der Kohlenstoffatome (z.B. C₁₆, C = Kohlenstoffatom), sowie die Beschreibung der Bindungen zwischen den Kohlenstoffatomen.

Zu unterscheiden sind gesättigte Fettsäuren mit einfachen chemischen Bindungen (z.B. C 16:0, „0“= keine Doppelbindung), bei denen alle Bindungsstellen an den C-Atomen besetzt sind, von einfach ungesättigten (z.B. C 16:1, „1“ = eine Doppelbindung zwischen zwei C-Atomen) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (MUFS) (s. u.).

1.1.2 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren der ω -3 und ω -6 Reihe

Diese FS mit zwei oder drei Doppelbindungen sind wie die einfach ungesättigten Fettsäuren für den Körper essentiell und müssen deshalb über die Nahrung aufgenommen werden. Es gibt keine Enzyme, die Doppelbindungen nach dem C-9 Atom einfügen können. Die Einteilung erfolgt nach der Stellung der ersten Doppelbindung vom Methylende aus gezählt.

Die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LK-MUFS) der ω -3 Reihe, ausgehend von der essentiellen Fettsäure α -Linolensäure (ALS) weisen zwischen dem 3. und 4. C-Atom eine Doppelbindung auf.

Die LK-MUFS der ω -6 Reihe, ausgehend von der ebenfalls essentiellen Linolsäure (LS) besitzen eine Doppelbindung zwischen dem 6. und 7. C-Atom.

Die LK-MUFS der ω -3 und der ω -6 Reihe wurden in dieser Studie in Muttermilch untersucht.

Vorstufe:	Formel:
Linolenat (ω-3)	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_1\text{-CH=CH-R}$
Linolat (ω-6)	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH=CH-R}$

Die LK-MUFS der ω -3 und der ω -6 Reihe werden von den selben Enzymsystemen umgebaut, wodurch eine Konkurrenz der Substrate entsteht (Horrobin, 1993; Kühn A, 1998).

1.1.3 Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Die vielfältigen biochemischen Aufgaben der MUFS lassen sich besonders im Zustand des Mangels erkennen: So weist gerade der wachsende Organismus, der an sich einen höheren Bedarf hat, Ausfallerscheinungen und Einschränkungen in Bezug auf Wachstum, Körpergewicht, Stoffwechsel, Wasserhaushalt und Kreislauf auf. Die Haut reagiert auf Mangel an MUFS mit degenerativen Veränderungen, erhöhtem Wasserverlust und ist mechanisch vulnerabler. Die LS, die hauptsächlich über pflanzliche Nahrungsbestandteile aufgenommen wird, gewährleistet die Impermeabilität der Haut für Wasser (Horrobin, 1993). Um die volle biochemische Wirksamkeit zu entfalten, muss die LS jedoch metabolisiert werden.

Der δ -6-Desaturase (D6D) wird bei der Generierung der LK-MUFS eine Schlüssel-funktion zugeschrieben, da sie den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt katalysiert.

Die Metabolite der LS sind die γ -Linolensäure (GLS), welche durch Desaturierung sehr rasch in Eicosatriensäure (DGLS) umgewandelt wird, die Arachidonsäure (AS) und die Docosatetraensäure (DTS).

Die LK-MUFS sind wichtige Bestandteile aller Biomembranen (Stubbs und Smith, 1990). Sie beeinflussen die Fluidität, die Dicke, indirekt die Funktionen von Rezeptoren, Enzymen, Signaltransduktion und Exzitabilität von Membranen (Hamosh 1998).

AS und DHS sind Hauptbestandteile von Leber-, Nerven- und Netzhautgewebe. Für die molekularen Prozesse bei der Lichtabsorption der Retina sind die MUFS unentbehrlich (Clandinin et al., 1989).

Einige LK-MUFS der ω -3 und ω -6-Reihe mit 20 C-Atomen sind ihrerseits Vorstufen für die Bildung von kurzlebigen Eicosanoidhormonen.

Dies sind biologisch hoch aktive Substanzen mit Wirkungen, z.B. auf die glatte Muskulatur, den Blutdruck und die Magensaftsekretion. Sie agieren auch als Entzündungsmediatoren (Samuelsson, 1986).

Aus den LK-MUFS DGLS, AS und EPS werden durch Cyclooxygenase und Lipoxigenase-Enzymsysteme Prostaglandine, Prostazykline, Thromboxane und Leukotriene synthetisiert (Horrobin, 1993).

Die LK-MUFS der ω -3 Reihe werden als wirksame diätetische Prophylaxe z.B. in Form von Fischöl gegen Arterioskleroseentwicklung angesehen (Kühn A, 1998).

1.1.4 Stoffwechsel der LK-MUFS

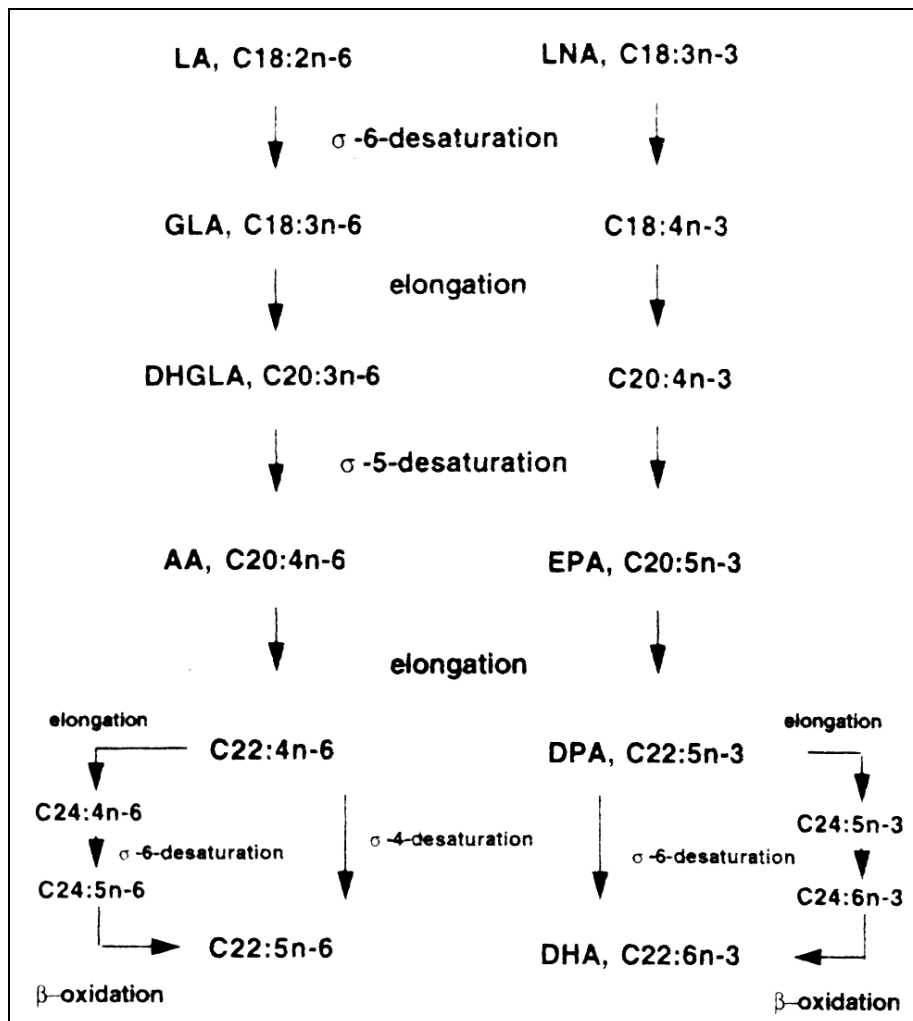


Abb. 1: Desaturierung und Elongation der MUFA LS und ALS (nach Yu et al., 1998)

Legende:

LA = LS; GLA = GLS; DHGLA = DGLS; AA = AS.

LNA = ALS; EPA = EPS; DPA = DPS; DHA = DHS.

1.2 Physiologie der Muttermilch

Die Zusammensetzung der Muttermilch ist artspezifisch und optimal auf den Energie- und Nährstoffbedarf, sowie die Verdauungs-, Stoffwechsel- und Ausscheidungskapazität des Säuglings abgestimmt.

1.2.1 Reifestadien der Muttermilch

Man unterscheidet Kolostrum (1.- 4./5. Tag postpartum) von transitorischer Milch (4./5. bis 10. Tag postpartum) und reifer Milch (ab 10. Tag postpartum). Kolostrum (Erstmilch) wird bereits ab der 6. SSW in geringen Mengen, reichlicher in den ersten 3-5 Tagen („Milcheinschuss“) nach der Entbindung von der weiblichen Brustdrüse produziert.

1.2.2 Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch - Physiologische Veränderungen

Die Hauptkomponenten aus dem Plasma für die Synthese von Fett in der Milchdrüsenzelle sind

- 1) Glucose, als Malonyl-CoA oder Glyceraldehyd-3-phosphat.
- 2) Fettsäuren, die mittels Albumin oder durch Hydrolyse aus Chylomikronen zur Drüsenzelle gelangen, werden im Zytoplasma an das fettsäurebindende Protein gekoppelt (Fettsäurepool), oder direkt zur Triglyceridsynthese verwendet werden. (Neville und Picciano, 1997).

Es gibt drei Quellen der Milchfettsäuren:

- 1) Nahrung (Hauptanteil).
- 2) Fettgewebe und andere Gewebe durch Lipolyse.
- 3) Synthese in der Brustdrüse. (Jensen, 1996)

Muttermilch enthält mittelkettige und langkettige gesättigte Fettsäuren, einfach ungesättigte Fettsäuren und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (MUFS) der ω -6 und der ω -3 Reihe (Yu et al., 1998; Koletzko et al., 1988).

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren setzen sich aus den essentiellen Fettsäuren LS und ALS, sowie kleinen Mengen von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LK-MUFS) zusammen, welche von besonderer Bedeutung für den Säugling sind (siehe 1.2.5).

Neville und Picciano (1997), die die Milchbildung bei Milchkühen untersuchten, berichten, dass sowohl gesättigte, als auch ungesättigte, langkettige FS über das Plasma in die Milchdrüsenzelle gelangen .

Wie in menschlichen Mammaepithelzellkulturen beobachtet wurde, werden die essentiellen Fettsäuren LS und ALS hauptsächlich in der Leber (Jensen, 1996), aber auch in der Drüsenzelle desaturiert und elongiert .

Unklar ist jedoch, welcher Anteil der LK-MUFS in vivo aus dem Plasma stammt, und welcher von Mammaalveolarzellen synthetisiert wird.

MUFS, die aus im Blut enthaltenen Lipoprotein-Triglyceriden stammen, gelangen mittels Lipoproteinlipase gesteuerten Hydrolyse am Kapillarendothelium in die Brustdrüse. Da die Serumspiegel dieser Fettsäuren höher liegen, hängt ihre Konzentration in der Muttermilch zum einen vom Transfermechanismus am Kapillarendothel und zum anderen von der Serumkonzentration ab (Yu et al.1998).

Etwa bis zum 30. Tag der Laktation gelangt ein Anteil der LK-MUFS aus dem Fettgewebe in die Muttermilch (Martin et al.,1993).

Im Vergleich zu reifer Milch hat Kolostrum einen niedrigeren Gehalt an gesättigten Fettsäuren und den essentiellen Fettsäuren LS und GLS. Es enthält größere Mengen ihrer Metabolite, den LK-MUFS und höhere Konzentrationen der einfach ungesättigten Fettsäuren (Yu et al.,1998).

Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch ergeben sich durch folgende Einflussfaktoren:

- 1) Mütterliche Körperfettpeicher

Das Körperfett liefert LK-MUFS für die Laktogenese, besonders für Kolostrum (Martin et al., 1993).

- 2) Gestationsalter (Yu et al., 1998)

3) Tageszeit

Es kommt nur zu geringen tageszeitlichen Schwankungen in der Fettsäurezusammensetzung (Harzer et al., 1983).

4) Stillmahlzeit

Während eines Stillvorgangs (Vormilch zu Nachmilch) verdoppelt sich der Fettgehalt der Muttermilch annähernd, die Fettsäurekomposition dagegen bleibt unverändert (Hall, 1979; Martin et al., 1993).

5) Reife der Milch: Kolostrum und reife Milch

Mit zunehmender Reife gibt es große Veränderungen (Makrides et al., 1995). Kolostrum unterscheidet sich in der Zusammensetzung von reifer Muttermilch durch einen niedrigeren Anteil an gesättigten Fettsäuren (inklusive der mittelkettigen Fettsäuren) und einen höheren Anteil an MUFS. Innerhalb der MUFS sind im Kolostrum die essentiellen Fettsäuren LS und ALS erniedrigt, während deren Metabolite, die LK-MUFS erhöht sind (Boersma et al., 1991).

Die Veränderungen in der Zusammensetzung von reifer Milch bestehen nach Lukkainen et al. (1994) während den ersten 6 Monaten in einer Vermehrung der essentiellen Fettsäuren und einer Verminderung einiger LK-MUFS, nach Makrides et al. bleiben die Konzentrationen für LS und ALS allerdings konstant, obwohl es zu signifikanten Veränderungen bei ihren Metaboliten kommt.

6) Mütterliche Ernährung (Koletzko et al., 1992)

Die Fettsäurekomposition wird durch mütterliche Ernährungsgewohnheiten beeinflusst, vor allem bei vegetarischer Kost oder hohem Fischkonsum (Koletzko et al., 1992).

1.2.3 Einflussgrößen der Milchproduktion

Rasmussen zeigte 1992, dass die Milchproduktion primär von der mütterlichen Ernährung (Zusammensetzung und Menge), ihrem Ernährungszustand (Fettspeicher), der Milchbildungskapazität des Brustdrüsengewebes (abhängig von genetischen Gegebenheiten, Alter und Brustwachstum in der Schwangerschaft), sowie von den kindlichen Trinkgewohnheiten in Verbindung mit dessen Wachstum, abhängt.

1.2.4 Zusammenfassung der Veränderungen bezüglich der LK-MUFS

Die Veränderungen der LK-MUFS Spiegel lassen sich überwiegend als eine Funktion von Länge der Stillzeit und mütterlicher Ernährung darstellen.

Die ω -3 LK-MUFS, besonders die DHS ist nach 2-3 Monaten deutlich vermindert, während die ω -6 LK-MUFS, inklusive der AS relativ konstant bleiben (Hamosh 1998). (Rueda et al., 1998) Die mütterliche Ernährung scheint auf den LK-MUFS Gehalt nur geringe Auswirkungen zu haben.

1.2.5 Bedeutung der LK-MUFS für den Säugling

Im Gegensatz zu Kuhmilch ist Muttermilch reich an LK-MUFS der ω -3 und ω -6 Reihe, welche alle durch die δ -6-Desaturierung generiert werden. Diese sind für Entwicklung und Wachstum des Säuglings essentiell (Horrobin, 1993; Yu et al., 1998; Hamosh 1998). Obwohl schon in der Pränatalperiode ein ausgeprägter, diaplazentarer Transfer von LK-MUFS besteht, vermutlich aufgrund der großen Affinität von α -Fetoprotein zu den LK-MUFS, ist die postnatale Versorgung über die Muttermilch wegen der fortschreitenden Myelinisation und Synaptogenese ebenfalls von großer Bedeutung. Horrobin berichtet 1993, dass das Desaturase-Enzymsystem von Neugeborenen vermutlich zu unreif ist, um selbst ausreichende Mengen an LK-MUFS, speziell AS und DHS zu generieren. Die inadäquate Desaturierung spielt möglicherweise auch eine Rolle bei der Manifestation von atopischen Erkrankungen (Businco et al., 1993; Yu et al., 1998).

Allerdings berichtete Hamosh 1998, dass Säuglinge selbst in der Lage sind Fettsäuren mit 18 Kohlenstoffatomen zu desaturieren und elongieren. Insbesondere gilt dies für die Fettsäuren der ω -6 Reihe.

1.3 Atopie

Definition:

Atopie leitet sich ab von dem griechischen Wort „atopos“, das verrückt, seltsam, „nicht an der richtigen Stelle“ bedeutet. Das aus griechisch-neulateinischen Wurzeln stammende Synonym ist Idiosynkrasie, also die angeborene Überempfindlichkeit gegen bestimmte Stoffe und Reize.

Medizinisch versteht man unter Atopie das gehäufte Auftreten von atopischer Dermatitis, Rhinoconjunctivitis allergica, und allergischem Asthma bronchiale.

1.3.1 Multifaktorielle Ätiologie und Pathogenese:

Die Basis der atopischen Diathese (griechisch: besondere Bereitschaft des Organismus zu bestimmten krankhaften Reaktionen) ist genetisch bedingt (genetische Prädisposition).

Der Vererbungsmodus kommt dem der multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert am nächsten: hierbei wird die atopische Disposition als Summe aller in eine Richtung weisenden Gene (additive Polygenie) angenommen.

Wird ein von Umweltfaktoren abhängiger, individuell variabler Schwellenwert überschritten, kommt es zur phänotypischen Manifestation.

Genetische Determination:

A besitzen eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung gegen verschiedene Antigene, wobei das verantwortliche Gen vermutlich außerhalb des MHC (major histocompatibility complex - die hier lokalisierten Gene kodieren Proteine, die für die immunologische Individualität des Menschen verantwortlich sind) auf dem Chromosom 11 lokalisiert ist. Damit in Verbindung steht eine gestörte T-Zellfunktion, insbesondere der T-Suppressorzellen. Störungen im vegetativen Nervensystem, einhergehend mit einem erhöhten Vasokonstriktorentonus und einer inadäquaten Schweißsekretion werden durch die Hypothese von Szentivanyi (1968) erklärt. Er postulierte eine Verstärkung alpha-adrenerger und cholinergischer Reaktionen als Folge einer endogenen Blockade der Betarezeptoren .

Ca. 2/3 der Erkrankten stammen aus einer mit Atopie belasteten Familie (Ruiz et al., 1992).

Ist ein Elternteil betroffen, liegt das Atopierisiko des Kindes bei 20-40 %. Sind beide Eltern A, so beträgt das kindliche Risiko 40-60%. Liegt darüber hinaus die selbe atopische Manifestation bei beiden Eltern vor, steigt das Risiko des Kindes auf 50-80% (Cantani und Businco, 1991). Eine Atopie der Mutter führt zu einem höheren kindlichen Atopierisiko, als eine Atopie des Vaters (Ruiz et al., 1992).

Zwillingsstudien ergeben, dass Vererbung und Umwelteinflüsse zu je ungefähr 50% zur phänotypischen Ausprägung einer allergischen Erkrankung beitragen (Vandenplas, 1995).

Umweltbedingte Auslöser atopischer Erkrankungen:

Ob, wie schwer und wann sich die atopischen Krankheitsbilder manifestieren, hängt auch von verschiedenen exogenen und endogenen Faktoren ab.

Entscheidend sind allgegenwärtige Antigene. Mit der Zahl der Antigenkontakte steigt das Risiko einer Sensibilisierung und damit einer Allergie. Das gilt eingeschränkt auch für die Menge des präsentierten Antigens. Häufige Allergene sind Pollen, Pilzsporen, Hausstaubmilbenkot, Tierepithelien, Textilfasern, Nahrungsmittelstäube.

Durch Meiden häufiger Nahrungsmittelallergene durch die stillende Mutter und ihr Kind lässt sich, besonders im 1. Lebensjahr eine Nahrungsmittelallergie, z. B gegen Hühnerei vorbeugen.

Auf die Manifestation von atopischen Erkrankungen hat diese Maßnahme jedoch ohne die Vermeidung von Aeroallergenen bis zum Alter von 7 Jahren keinen Einfluss (Zeiger und Heller, 1995). Auch die Jahreszeit des Geburtstages kann eine Rolle spielen: Kinder, die in der Pollenflugzeit geboren wurden, leiden häufiger an Pollenallergie.

Hinzu kommen Faktoren wie z.B. akute und chronische psychische Belastung und Gesellschaftszugehörigkeit (Burr et al., 1993).

1.3.2 Atopische Krankheitsbilder

Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine bevorzugt im Kleinkindesalter auftretende, chronisch-rezidivierende Hauterkrankung mit den Leitsymptomen Juckreiz und trockene Haut.

Das Erscheinungsbild ist polymorph und unterliegt einem sich mit dem Lebensalter änderndem, stadienhaftem Verlauf. Ungefähr 70% der Patienten erkranken im ersten Lebensjahr, wobei es in 50% der Fälle zu einer Spontanremission kommt. Prädilektionsstellen der vorwiegend ekzematösen, exsudativen Papulovesikel sind Konvexitäten, wie Gesicht und Kapillitium. Nach dem zweiten Lebensjahr finden sich bevorzugt in den Gelenkbeugen eher subakut-chronisch ekzematöse Herde mit pruriginös und/oder papulöser Komponente im Zusammenspiel mit Lichenifikation. Ab dem 13. Lebensjahr werden die Schübe meist milder. Etwa 75% der Patienten haben nach Abschluss der Pubertät keine oder nur noch geringe Hauterscheinungen. Häufige Effloreszenzen sind Papeln auf urtikariellem Grund mit Übergang zu pruriginösen Knötchen in Gesicht, Hals und Oberkörper.

Die Ausprägung reicht von diskreten, lokalisierten Manifestationen, z.B. am Ohrläppchenansatz oder einem dyshidrosiformen Handekzem bis zur atopischen Erythrodermie.

Allergische Rhinitis und allergisches Asthma

Im Respirationstrakt manifestiert sich die Atopie als allergische Rhinitis (AR) (et Conjunctivitis allergica) oder als allergisches Asthma (AA). Es handelt sich um eine allergische Reaktion der Schleimhäute vom Sofort-Typ. Ausgelöst wird diese durch verschiedene Allergene, wie Pollen, Hausstaub (Kot der Hausstaubmilben) und Tierepithelien.

Begleitend kann eine Nahrungsmittelallergie bestehen. Dazu kommt es am häufigsten durch Kuhmilch, Hühnerei, Fisch und Nüsse, die eine allergische Soforttyp-Reaktion der Gastrointestinalschleimhaut auslösen.

1.3.3 Bedeutung der atopischen Erkrankungen

Intraindividuell:

Die Krankheit gewinnt erheblich an Bedeutung mit zunehmendem Schweregrad durch Krankheitssymptome, Komplikationen, chronischen Verlauf und psychosozialen Folgen.

Interindividuell:

Das Atopiesyndrom ist bei bis zu 15% der Bevölkerung manifest, die Prävalenz der AD liegt bei 4% der Bevölkerung, ihre Inzidenz nimmt zu.

Die Prävalenz von AD, AA und respiratorischen Manifestationen von Atopie stieg kontinuierlich innerhalb der letzten Jahrzehnte (Croner 1992).

1.3.4 Screening der Atopie

Wahn et al., fanden 1998 einen Zusammenhang zwischen erhöhtem spezifischem IgE im Serum ($>2\text{kU/l}$) gegen Hühnerei in Kombination mit einer positiven Familienanamnese und nachfolgender Sensibilisierung durch Haus- und Umweltallergene im Alter von 3 Jahren. Der positive Vorhersagewert lag bei 78%. Ein hochspezifischer laborchemischer Nachweisparameter wurde jedoch noch nicht entdeckt.

Das unspezifische IgE im Nabelschnurblut und die Familienanamnese wurden als Früherkennungszeichen einer atopischen Diathese des Säuglings diskutiert, die Vorhersagekapazität stellte sich allerdings auch aufgrund von Fehleranfälligkeit der Methode (z. B. durch Vermischung mit mütterlichem Blut), als zu gering heraus (Zeiger und Heller, 1995; Wahn et al., 1998).

1.4 Warum diese Studie? Da der Entwurf der Pathogenese der Atopie noch unvollständig ist, erscheint es als besonders bedeutsam, inwieweit Umweltfaktoren, denen der genetisch vorbelastete Säugling ausgesetzt ist, zur möglichen Manifestation atopischer Erkrankungen beitragen und welche präventiven Möglichkeiten bestehen.

Dabei richtete sich das Augenmerk in der letzten Zeit verstärkt auf die Ernährung des Säuglings: Welche Rolle spielen die enthaltenen LK-MUFS für das kindliche Immun-

system? Ist Muttermilch von atopischen Frauen bezüglich der Fettsäuren anders, eventuell für die Entwicklung des Kindes ungünstiger zusammengesetzt?

Spiegelt die Fettsäurezusammensetzung damit auch die Atopie der Mutter wieder (siehe Diskussion 4.3.1)?

1.4.1 Ist der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Muttermilch bei Frauen mit Atopie verändert?

Störungen im ω -6-FS- und Prostaglandin-Metabolismus fördern das Auftreten von atopischen Erkrankungen (Horrobin 1993, Hamosh 1998).

Ein gestörter Fettsäuremetabolismus als ein Pathogenesemechanismus für Atopie wurde postuliert. Hierbei sollen erniedrigte Spiegel von ω -3 und ω -6 Fettsäuren und deren Metabolite, den Eicosanoiden im Plasma zu Störungen der Hautphysiologie und der Entzündungsreaktion führen.

Zuführung von GLS in Form von Pflanzenöl verbesserte die Symptome der atopischen Dermatitis bei therapieresistenten Patienten (Antila und Westermarck, 1996).

Diese Imbalance der Fettsäuren wurde auch in der Muttermilch beobachtet. Vandenplas schreibt (1997), dass Muttermilch von Müttern von Kindern mit atopischer Dermatitis reduzierte Spiegel an LK-MUFS enthält.

Cant et al. berichten 1991, dass die Substitution stillender Mütter mit Nachtkerzenöl signifikante Anstiege der essentiellen FS und der LK-MUFS zur Folge hat.

1.4.2 Perspektiven für diese Arbeit

Untersucht werden soll, ob sich das Fettsäuremuster in der Muttermilch, mit besonderem Augenmerk auf die Fettsäuren der ω -6 (LS, GLS, DGLS, AS, DTS) und ω -3 Reihe (ALS, EPS, DPS, DHS) von Atopikerinnen (A) und Nicht-Atopikerinnen (NA) unterscheidet:

Kann das Fettsäuremuster gar als Marker für die Atopie der Mutter verwendet werden?

Gibt es Unterschiede des Fettsäuremusters bei den unterschiedlichen atopischen Krankheitsbildern?

Neugeborene mit genetischer Prädisposition für Atopie, deren Enzyme zur Metabolisierung der essentiellen Fettsäuren noch nicht voll ausgereift sind, benötigen eine adäquate Zufuhr dieser Fettsäuren durch ihre Ernährung.

Werden den Säuglingen von A über die Muttermilch ausreichende Mengen an essentiellen Fettsäuren und LK-MUFS bereitgestellt?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Auf der geburtshilflichen Station des Kreiskrankenhauses Herrenberg wurden im Zeitraum von 31.08.1998 bis 03.11.1998 alle stillenden Mütter zwischen dem 3. –5. Lebenstag ihres Kindes über diese Studie aufgeklärt und um Teilnahme gebeten. Zehn Probandinnen wurden nachträglich selektiv mit aufgenommen, mit bekannter Atopie. Kinderkrankenschwestern informierten die Mütter vorab über die Studie und halfen bei der Sammlung der Proben.

Voraussetzungen waren ein regelrechter Milcheinschuss, die Bereitschaft 2-5 ml Muttermilch für die Studie zur Verfügung zu stellen, sowie Fragen zur atopischen Anamnese zu beantworten. Der Zeitpunkt der Anamneseerhebung und der Probengewinnung wurde flexibel gestaltet. Ausschlusskriterien waren frühzeitiges Abstillen, in Relation zu den kindlichen Bedürfnissen zu wenig Muttermilch, reduzierter Allgemeinzustand der Mutter, z.B. infolge einer schweren Infektion oder einer EPH-Gestose und sprachliche Hindernisse.

Das Probandinnenkollektiv bestand aus insgesamt 89 Frauen im Alter zwischen 19 und 41 Jahren. Das Geburtsdatum wurde nur von 71 Frauen erfasst, deren Durchschnittsalter bei 30 Jahren lag. Unter den Müttern befanden sich 50 Erstgebärende und 39 Zweit- oder Mehrfachgebärende.

2.1.1 Gewinnung der Muttermilchproben

Mittels einer Milchpumpe oder durch manuelle Expression wurden ein bis zwei Röhrchen (je 2ml Volumen) Muttermilch gewonnen und sofort bei -20°C eingefroren. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Mamillen nicht mit Rückständen von Johanniskrautöl oder Dextrose-Salbe behaftet waren.

Es wurde entweder eine Vormilch- oder Nachmilch-Probe gesammelt (siehe 1.2.2)

Die Aufbewahrungstemperatur gewährleistet eine gute Haltbarkeit der Proben und eine Hemmung der Lipase-Aktivität (siehe auch 4.6), welche zu einer partiellen Hydrolyse der veresterten Fettsäuren führen würde (Liebich HM, persönliche Mitteilung).

2.1.2 Atopiekriterien

Es erfolgt eine sich an den Atopiekriterien nach Hanifin und Rajika (1980) orientierende Anamnese, sowie eine „prima vista“-Erfassung der klinischen Zeichen für eine atopische Diathese.

Hauptkriterien:

- 1) Juckreiz
- 2) Chronische oder chronisch-rezidivierende Dermatitis
- 3) Typische Lokalisation der Effloreszenzen (Bei Säuglingen und Kleinkindern Konvexität, später Körperfalten, Beugen, Nacken).
- 4) Positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen.
- 5) Allergische Rhinitis (AR)
- 6) Allergisches Asthma (AA)

Nebenkriterien:

- 1) Xerosis der Haut , „zu wenig schwitzen können“.
- 2) Juckreiz beim Schwitzen.
- 3) Vermehrtes Schwitzen in den Beugen, Stirn, Handflächen, Fußsohlen.
- 4) Nahrungsmittelunverträglichkeit.
- 5) Wolle-Intoleranz .
- 6) Einfluss von umweltbedingten oder seelischen Faktoren auf Hauterscheinungen.
- 7) Positiver Allergie-Test/ erhöhtes unspezifisches oder spezifisches Serum-IgE.
- 8) Neigung zu Hautinfektionen.
- 9) Trockene Cheilitis (Pseudo-Parrot-Furchen).
- 10) Brustwarzenekzem.
- 11) Rezidivierende Konjunktividen.

Prima vista

- 1) Weißer Dermographismus.
- 2) Latente Ichthyosis-Hand.

- 3) Doppelte Unterlidfalte (Dennie-Morgan-Zeichen).
- 4) Vordere Halsfalte.
- 5) Trockene Cheilitis (Pseudo-Parrot-Furchen).
- 6) Halonierte Augen.
- 7) Pelzkappenartiger Haaransatz.
- 8) Pityriasis alba.
- 9) Glanznägel.
- 10) Hertoghe-Zeichen (Ausgedünnte laterale Augenbrauen).
- 11) Keratosis pilaris.

2.1.3 Gruppenzuordnung

I) Untergruppen (Anzahl der Probandinnen pro Untergruppe)

Als A wurden eingestuft: (insgesamt 35 Mütter, entspricht 39,3% der Probandinnen)

- a) Von den Hauptkriterien 1-4 mindestens 3, sowie mindestens 3 der Nebenkriterien / prima vista Zeichen
→ Untergruppe AD = Atopische Dermatitis (22 Mütter, 24,7% aller Probandinnen, 62,9% der A)
- b) Hauptkriterium 5 und beliebig viele Nebenkriterien / prima vista Zeichen
→ Untergruppe AR = Allergische Rhinitis (22 Mütter, 24,7% aller Probandinnen, 62,9% der A)
- c) Hauptkriterium 6 und beliebig viele Nebenkriterien / prima vista Zeichen
→ Untergruppe AA = Allergisches Asthma (15 Mütter, 16,9% aller Probandinnen, 42,9% der A)

II) Überschneidungen der Untergruppen (Anzahl der Probandinnen mit einem, zwei oder drei atopischen Krankheitsbildern)

- d) AD und AR (3 Mütter, 8,6% der A)
- e) AD und AA war nicht vertreten.
- f) AR und AA (7 Mütter, 20% der A)
- g) AD und AR und AA (6 Mütter, 17,1% der A).

15 Frauen (42,9%) hatten nur eine atopische Erkrankung, 16 Frauen (45,7%) zwei oder drei. 22 Frauen (62,9%) hatten eine positive Familienanamnese. 27 Frauen (77,1%) hatten schon einmal oder mehrfach einen Allergietest durchführen lassen, der sich bei 26 Frauen als positiv erwies.

Symptome, die nicht nach Schweregrad eingeteilt wurden, bestanden zum Anamnesezeitpunkt bei 19 Frauen (54% der A).

2.2 Chemikalien und Geräte

2.2.1 Material zum Aufarbeiten der Muttermilchproben

Merck (Darmstadt): Methanol; Toluol; n-Hexan; Acetylchlorid; Kaliumcarbonat

Sigma Chemie (Deisenhofen): Referenzfettsäuren zur Identifizierung der Peaks.

Vetter (Ammerbuch): PYREX[®]-Reagenzgläser mit teflonbeschichteten Schraubdeckeln.

Bender-Hobein (Heidelberg): Reakti-Therm Heiz-Rührer.

Hettich (Tuttlingen): Zentrifuge Rotanta.

Hewlett-Packard (Avondale, USA): Gaschromatograph HP 5890 A mit Flammenionisationsdetektor (FID), automatischem Probengeber und Controller HP 7673 A, Integrator HP3396 A, Diskettenstation HP 9114 B.

Machery-Nagel: Free-fatty-acid-phase Quarz-Kapillarsäule (FFAP-DF).

Ziemer GmbH (Mannheim): 1ml GC-Injektionsfläschchen mit 0,1 ml und 0,3 ml Glas-microeinsätzen.

Heidolph Reax 2000: Vortex.

2.2.2 Aufarbeiten der Muttermilchproben: Bestimmung der Gesamtfettsäuren

Die Methode zur Aufarbeitung der Muttermilchproben war analog zur Aufarbeitung von Serumproben (H.M. Liebich et al., 1991). Sie basiert auf der Methode von Lepage und Roy (1988).

Methanol und Toluol im Mischungsverhältnis 4:1 sowie 13,16,19-Docosatriensäure in einer Konzentration von 20 µg je ml dienten als Standardgemisch zur Bestimmung der „Gesamtfettsäuren“ (die Summe der frei vorliegenden und veresterten Fettsäuren in der Muttermilch, die bestimmt wurden; siehe 2.2.4).

Zu 2 ml des Standardgemischs wurden 200 µl Acetylchlorid pipettiert, dieser Ansatz mit 50 µl Muttermilch versetzt. Anschließend wurde das Gemisch für 1h im Heiz-Rührgerät bei 100 °C inkubiert. Die Probe wurde anschließend annähernd auf 0°C abgekühlt und mit 5ml 6%iger Kaliumcarbonatlösung versetzt

Nach 2-minütigem kräftigem Schütteln erfolgte die Zentrifugation der Ansätze bei 4000 U/min während 10 min, woraufhin die Toluolphase in 0,3 ml GC-Vials abpipettiert werden konnte.

2.2.3 Gaschromatographische Analyse

Die Trennung und Quantifizierung der FS-Methylester erfolgte mittels Gaschromatographie (GC) unter den folgenden Bedingungen:

1) **Ofentemperaturen:**

Injektorblock: 200 °C

Heizprogramm:

Anfangstemperatur: 80 °C

Heizrate 1: 6° C/min bis 180 °C, für 5 min isotherm

Heizrate 2: 0,5 °C/min bis 200 °C, für 15 min isotherm

Ausheiztemperatur: 10 °C/min bis 240 °C, für 45 min isotherm

Detektortemperatur: 250 °C

2) **Trägergas:** Helium

3) **Splitverhältnis:** 1:10

4) **Brenngase:** Wasserstoff 5.0 und synthetische Luft (bestehend aus Stickstoff 5.0 und Sauerstoff 3.5)

Die Aufzeichnung des Chromatogrammes sowie die Berechnung der einzelnen Peakflächen erfolgte unter Zuhilfenahme des HP Integrators HP3396 A. Das Programm für die Peakzuordnung und Quantifizierung der Fettsäuren stammt von A. Kühn (1998).

2.2.4 Identifizierung der Fettsäuren

Die Identifizierung der einzelnen Fettsäuren basiert auf Vorarbeiten von J. Schoppet und A. Kühn, die Poolseren mit folgenden Referenzfettsäuren spiketen:

Gesättigte Fettsäuren

Laurinsäure C12:0

Myristinsäure C14:0

n-Pentadecansäure C15:0

Palmitinsäure C16:0

Margarinsäure C17:0

Stearinsäure C18:0

Arachinsäure C20:0

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Ölsäure C18:1n-9

Octadecensäure C18:1n-7

Palmitoleinsäure C16:1n-7

ω -6 Reihe mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Linolsäure C18:2n-6

Linolensäure C18:3n-6

Eicosadiensäure C20:2n-6

Eicosatriensäure C20:3n-6

Arachidonsäure C20:4n-6

Docosatetraensäure C22:4n-6

ω -3-Reihe mehrfach ungesättigt Fettsäuren

Alpha-Linolensäure C18:3n-3

Eicosapentaensäure C20:5n-3

Docosapentaensäure C22:5n-3

Docosahexaensäure C22:6n-3.

2.2.5 Quantifizierung der Fettsäuren

Um Fettsäuren zu quantifizieren wurde ein Interner Standard (IS) benutzt, welcher der Standardlösung zugegeben wurde, aber nicht in den Muttermilchproben enthalten sein durfte. Hierbei handelte es sich um die cis,cis,cis-13,16,19-Docosatriensäure. Eine weitere Forderung war, dass der IS sich ähnlich wie die Fettsäuren verhalten sollte, d.h. er sollte sich in einem mittleren Konzentrationsbereich bewegen und eine mittlere Retentionszeit aufweisen.

Die Fettsäurekonzentration wurde aus dem Quotienten [Peakfläche der Fettsäure zur Peakfläche des in seiner Konzentration bekannten IS], multipliziert mit einem individuellen Eichfaktor bestimmt. Die Verwendung des IS ist erforderlich, um eventuelle systematische Veränderungen der Trennbedingungen und Geräteparameter auszugleichen. Die Eichfaktoren ebenso wie die Wahl der cis,cis,cis-13,16,19-Docosatriensäure als IS beruhen auf Vorarbeiten von A. Kühn und wurden übernommen.

Die Eichfaktoren der einzelnen Fettsäuren wurden aus Eichkurven ermittelt. Hierzu wurden Poolserien mit Referenzfettsäuren als externe Standards gespiket. Vom Verhältnis (Peakfläche einer gespiketen Fettsäure zum IS) wurde das Verhältnis (Peakfläche des Fettsäure im ungespiketen Zustand zum IS) subtrahiert. Dieses Verhältnis wurde nun gegen die zugegebene Fettsäuremenge aufgetragen. Aus den so ermittelten Regressionsgeraden wurden die Kehrwerte ihrer Steigungen als Eichfaktoren eingesetzt.

2.2.6 Die Auswertung der Chromatogramme

Der HP-Integrator 3396 A arbeitet mit dem Programm „GCCalc“, welches die Kalkulation von GC-Läufen ermöglicht (A. Kühn, 1998).

Durch Festlegung der fettsäurespezifischen Retentionszeiten (Zeit vom Einspritzen bis zum Peakmaximum) innerhalb eines kleinen Zeitfensters (bei 10 min 0,103 min, bei 100 min 0,4 min) wurden die Peaks richtig zugeordnet. So erhält man am Ende der GC-Läufe jeweils die errechnete Konzentration der in der Muttermilchprobe enthaltenen Fettsäuren. Wenn mehr als zwei Peaks innerhalb des Zeitfensters lagen oder eine Fettsäure nicht gefunden wurde, erschien ein Sicherheitshinweis, so dass am Ende noch eine Nachbearbeitung erfolgen konnte.

Um letzte Sicherheit zu erhalten, wurden die Ausdrücke der GC- Läufe, unter Beachtung der leichten Verkürzung der Retentionszeiten der Läufe, mit dem Lauf der Referenzfettsäuren verglichen.

Die untere Nachweisgrenze der einzelnen Substanzen ist abhängig vom FID, sowie der Gerätekonstellation in GC und lag geschätzt bei 0,1 mg/dl.

2.2.7 Fehlerquellen

Der Wahrscheinlichkeit des Auftretens nach geordnet:

- 1) Inkonstanz des „Split“ (Prozentualer Anteil der Probe, der auf die Kapillarsäule gelangt)
- 2) Lecks im Septum des Einspritzblocks
- 3) Verschmutzungen
- 4) Änderungen in den Gasflüssen (Wasserstoff) sind normalerweise unmerklich klein
- 5) Elektronische Bauteile können auf starke Raumtemperaturänderungen empfindlich reagieren. Im Labor war diese jedoch weitgehend konstant
- 6) Pipettierfehler

2.2.8 Haltbarkeit der Muttermilch und der aufgearbeiteten Proben

Es konnten keine Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung bei Läufen einer aufgearbeiteten Probe zu verschiedenen Zeitpunkten (sofort nach dem Aufarbeiten, einigen Tage bis maximal 8 Wochen nach Einfrieren bei -20°C) festgestellt werden.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP, SAS-Institute Inc., Version 3.2

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich folgender Fragestellungen untersucht:

2.3.1 Fragestellungen

1. Gibt es Unterschiede in den Absolutkonzentrationen und Relativkonzentrationen (Konzentration einer Fettsäure im Verhältnis zur Summe aller Konzentration der bestimmten Fettsäuren einer Probe, siehe unten) der im Stoffwechsel funktionell hintereinander geschalteten ω -6 Fettsäuren LS, GLS, DGLS, AS und DTS in der Muttermilch von A und NA ? Gibt es Unterschiede bei den Fettsäuren der ω -3 Reihe (ALS, EPS, DPS, DHS) bei A und NA? (Test Nr.1)
2. Sind darüber hinaus Unterschiede der Fettsäurekonzentrationen der FS der ω -6 Reihe bei den verschiedenen atopischen Krankheitsbildern AD, AR, AA auszumachen? Bestehen diesbezüglich Unterschiede bei den Fettsäuren der ω -3 Reihe? (Test Nr.2)
3. Wie ist die Häufigkeit der „Nullwerte“ („*“ = unter der Nachweisgrenze 0,1 mg/dl) der GLS und gibt es Untergruppen von denen sie beeinflusst wird? (Test Nr.4)
4. Wie korrelieren die ω -6-FS (LS, GLS, DGLS, AS, DTS) in den Muttermilchproben von A und NA? (Test Nr.3)
5. Wie korrelieren die ω -3-FS (ALS, EPS, DPS, DHS) in den Muttermilchproben von A und NA? (Test Nr.3)
6. Wie verhält sich der Quotient aus ω -6-LK-MUFS und ω -3-LK-MUFS in der Muttermilch bei A und NA? (Test Nr.1)
7. Wie verhält sich der Quotient aus LS durch GLS+DGLS+AS (spiegelt indirekt die Aktivität der D6D wider) bei A und NA, sowie bei AD, AR und AA ? (Test Nr.1 und Nr.2)

8. Wie verhalten sich die Quotienten aus AS und DHS, AS und DPS, AS und DHS bei A und NA (Duchen et al.,1998)? (Test Nr.1)

Die einzelnen Fettsäurekonzentrationen wurden auch als Relativwerte angegeben. Zur Berechnung des Relativwerts einer Fettsäure wurde ihr prozentualer Anteil an der Summe der Konzentrationen der unter 2.2.4 aufgelisteten 20 Fettsäuren bestimmt.

Schätzungsweise wurden ca. 95% aller Peaks rechnerisch erfasst, wobei die Peaks, welche in den ersten 5 min des GC-Laufs erschienen (v.a. der Lösungsmittel-Peak und kurzkettige Fettsäuren, wie die Carbonsäure) nicht in die Summe der Konzentrationen aller bestimmten Fettsäuren eingingen.

Weiterhin wurden Proben, bei denen Peaks am Ende des GC-Laufs nicht mehr integriert werden konnten, da sie außerhalb des Messfensters lagen, nicht in Relativwerten angegeben.

2.3.2 Statistische Tests

1. t-test: bei 2 nominalen Ausprägungen einer Einflussgröße und einer kontinuierlichen Zielgröße.
2. Varianzanalyse ANOVA: angewendet wird sie bei mehr als 2 Ausprägungen einer nominalen Einflussgröße. Sie ist eine Verallgemeinerung des t-tests, der nur im 2-Stichproben-Vergleich angewandt werden kann. Verglichen wird die Variabilität zwischen den Gruppen mit der Variabilität zwischen den Individuen. Ist erstere deutlich größer als letztere spricht das für einen Unterschied zwischen den Gruppen. In der Regel wurden die Ränge der Zielgrößen (Rangfolge der Daten) verwendet zur „Varianzstabilisierung“ der linkslastigen Daten.
3. Regressionsanalyse: bei einer kontinuierlichen Einflussgröße und einer nominalen Zielgröße. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (von -1 bis 1) ist ein Maß für die Reduktion der Variabilität. Er beschreibt hier die Streuung der Messwerte einer bestimmten Fettsäure innerhalb einer Müttergruppe. Eine gute Korrelation zweier FS besteht, wenn $r \geq 0.8$ (Würde eine FS mit „sich selbst“ korreliert, ergäbe sich $r=1$).

4. Vierfeldertafel und „Fisher`s Exact test“ (zweiseitig) nach Dichotomisierung einer kontinuierlichen Zielgröße in zwei nominale Ausprägungen.

3 Ergebnisse

3.1 Variabilität der Fettsäurekonzentration in vier Ebenen:

3.1.1 Präzision in der Serie

Hierfür wurde eine Probe 7 mal nacheinander aufgearbeitet, eingefroren und am folgenden Tag gemessen.

Der Variationskoeffizient (CV) (Standardabweichung/ Mittelwert) der Mess-Serie ist ~5% (siehe auch Tabelle 1).

3.1.2 Präzision von Tag zu Tag

An 5 aufeinander folgenden Tagen wurde jeweils eine Muttermilchprobe aufgearbeitet und eingefroren. Am letzten Tag wurde die gaschromatographische Analyse durchgeführt.

In dieser Messreihe wurden für die EPS ausschließlich Nullwerte gemessen. Weil diese Empfindlichkeitsminderung in allen GC-Läufen gleich war, kann der berechnete CV (Variationskoeffizient) 8% als vertrauenswürdig angesehen werden. Bei der DHS betrug der CV 10%, da diese als hochsiedende Fettsäure am Ende erscheint und bei den ersten GC-Läufen noch außerhalb des Messbereichs lag. Deshalb konnte die Konzentration der DHS in diesen Läufen nicht bestimmt werden (siehe auch Tabelle 2).

3.1.3 Präzision innerhalb aller Muttermilchproben

Hier war die Variabilität groß. Für die GLS lag der CV (Standardabweichung/ Mittelwert) über 100%. Bei den meisten Fettsäuren betrug er > 50%.

3.1.4 Präzision in den Gruppen und Untergruppen

In Untergruppen mit 3 Frauen und weniger ist der CV nicht vertrauenswürdig.

3.2 Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch

Legende :

1) zu den statistischen Kennzahlen

- MW = Mittelwert (Arithmetisches Mittel)
- SA = Standardabweichung
- SF MW = Standardfehler des Mittelwertes
- O 95% KI = Oberes 95%-Konfidenzintervall um den Mittelwert
- U 95% KI = Unteres 95%- Konfidenzintervall um den Mittelwert

2) zu den Histogrammen

- Dimension der x-Achse: Konzentration der FS in mg/dl
- Dimension der y-Achse: Anteil an der Probengesamtzahl (0,5 entspricht 50%)

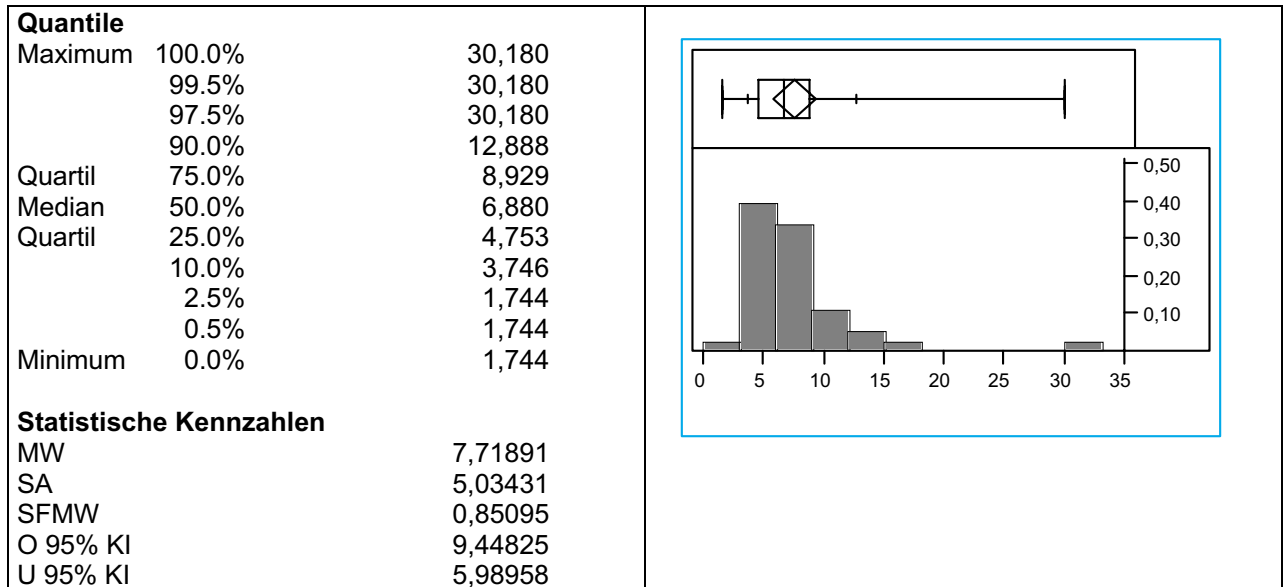
3) „Box-Plots“ über den Histogrammen illustrieren die Quantile

- Vertikale Linien rechts und links außen: Minimum und Maximum
- Vertikale Linien rechts und links des Quadrats: Quantileinteilung
- Quadrat mit linker und rechter Begrenzung sowie der Mittellinie: 25%- und 75%- Quartil, sowie Median
- „Diamant“ im Quadrat: Mittelwert mit seinen 95%-Konfidenzintervallen

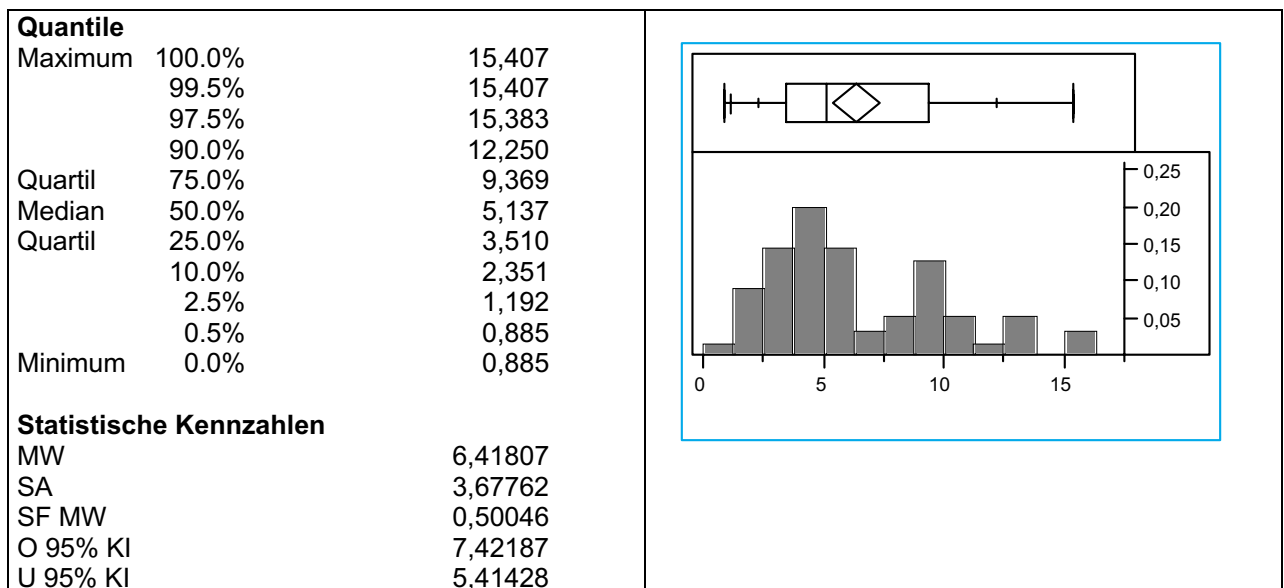
3.2.1 ω -3 Fettsäuren

3.2.1.1 α -Linolensäure (ALS)

Atopiker:

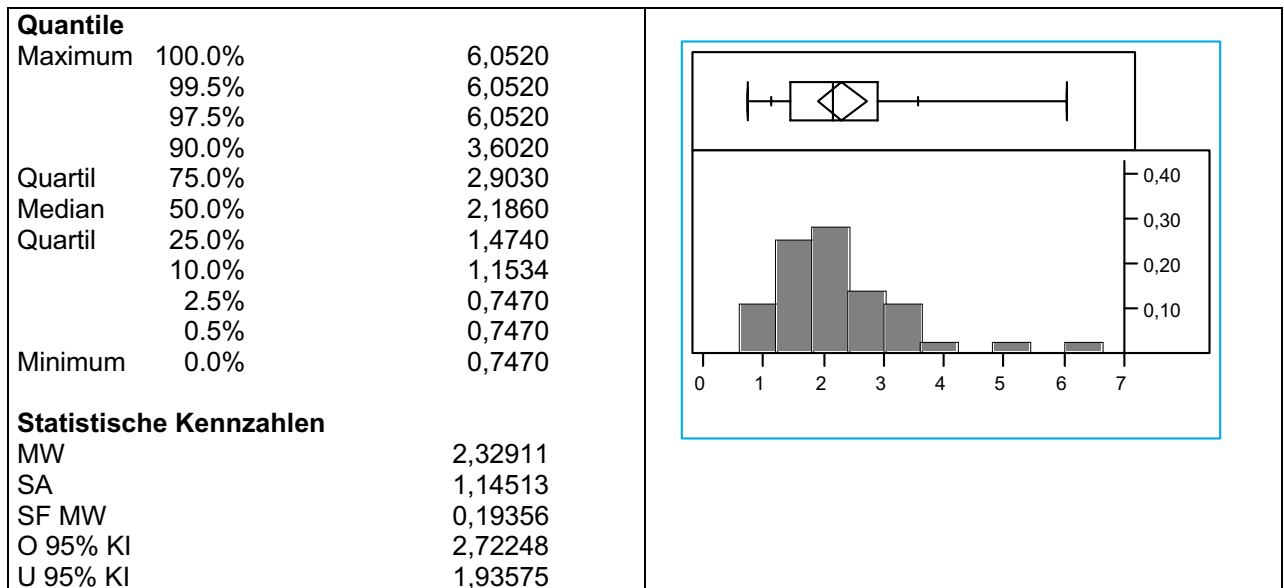


Nicht-Atopiker:

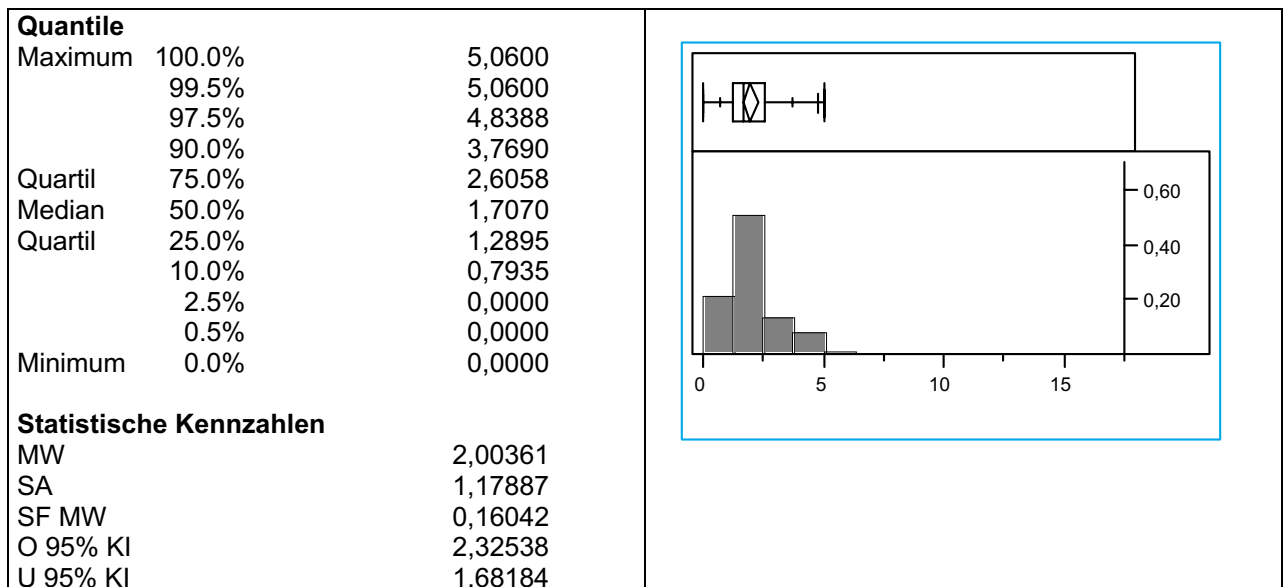


3.2.1.2 Eicosapentaensäure (EPS)

Atopiker:

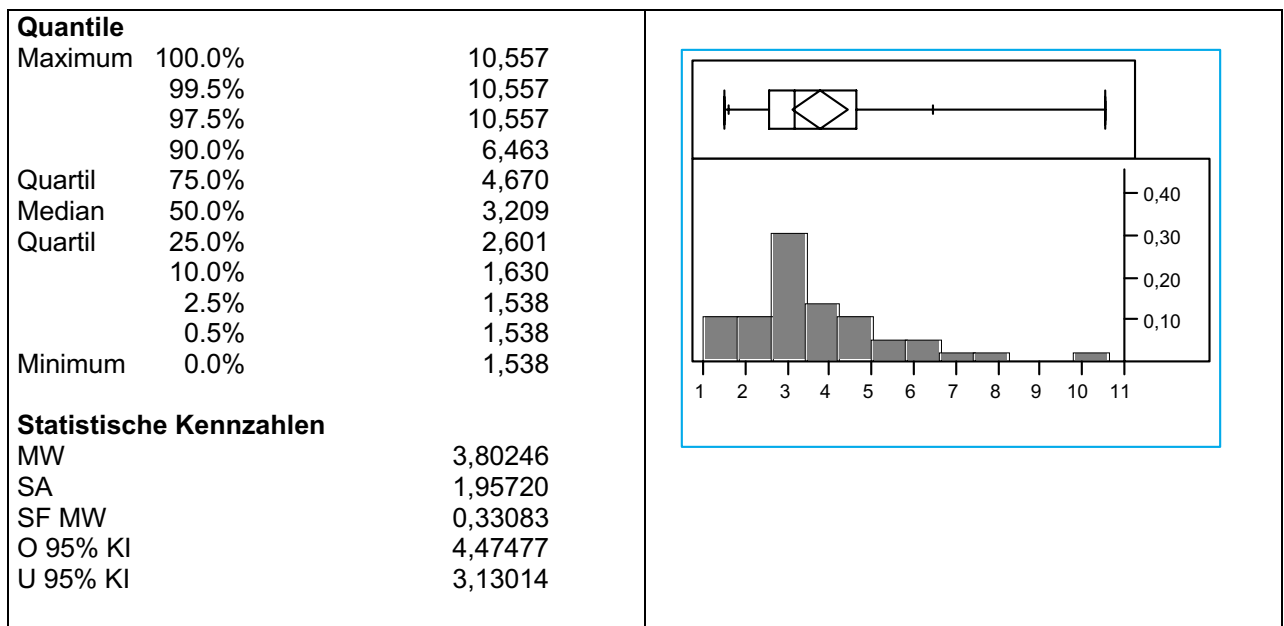


Nicht-Atopiker:

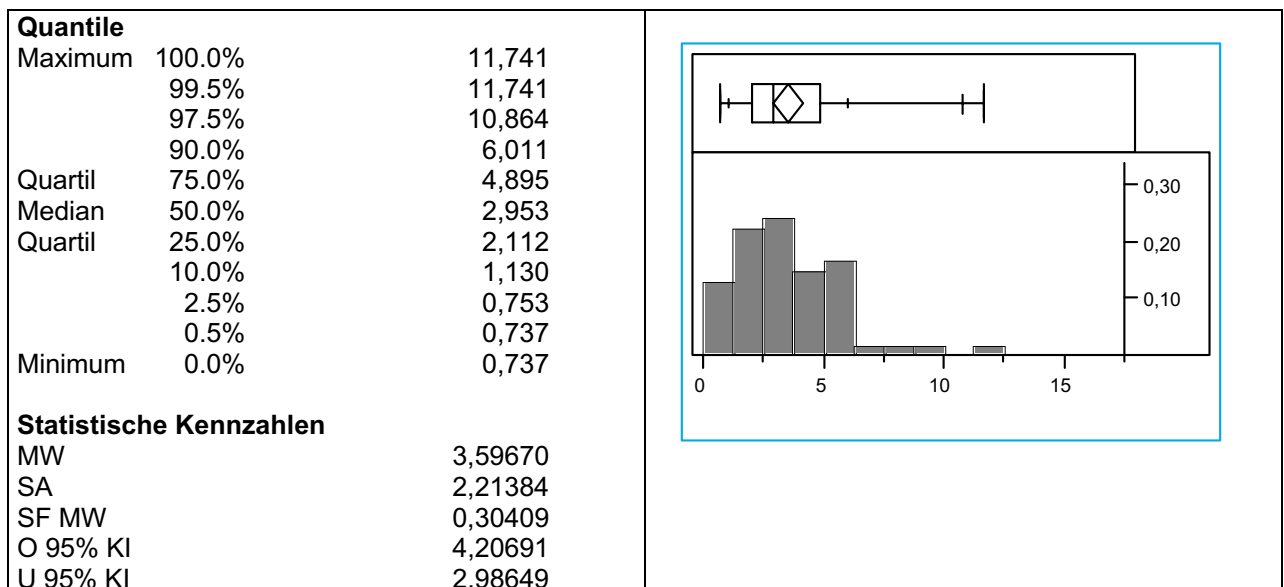


3.2.1.3 Docosapentaensäure (DPS)

Atopiker:

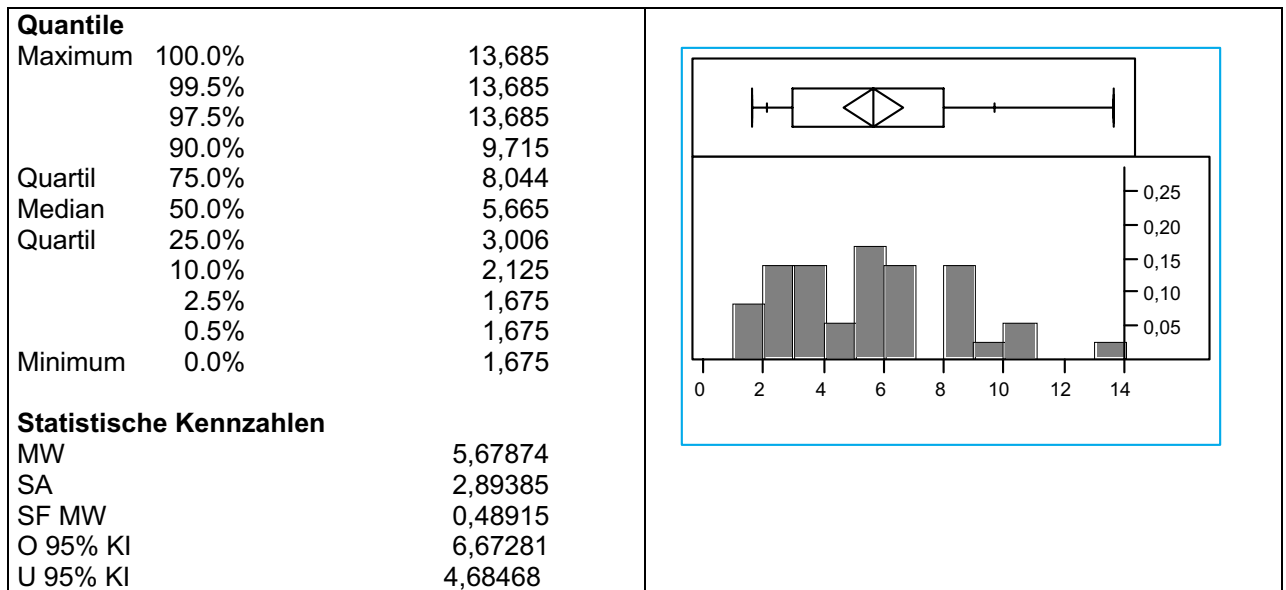


Nicht-Atopiker:

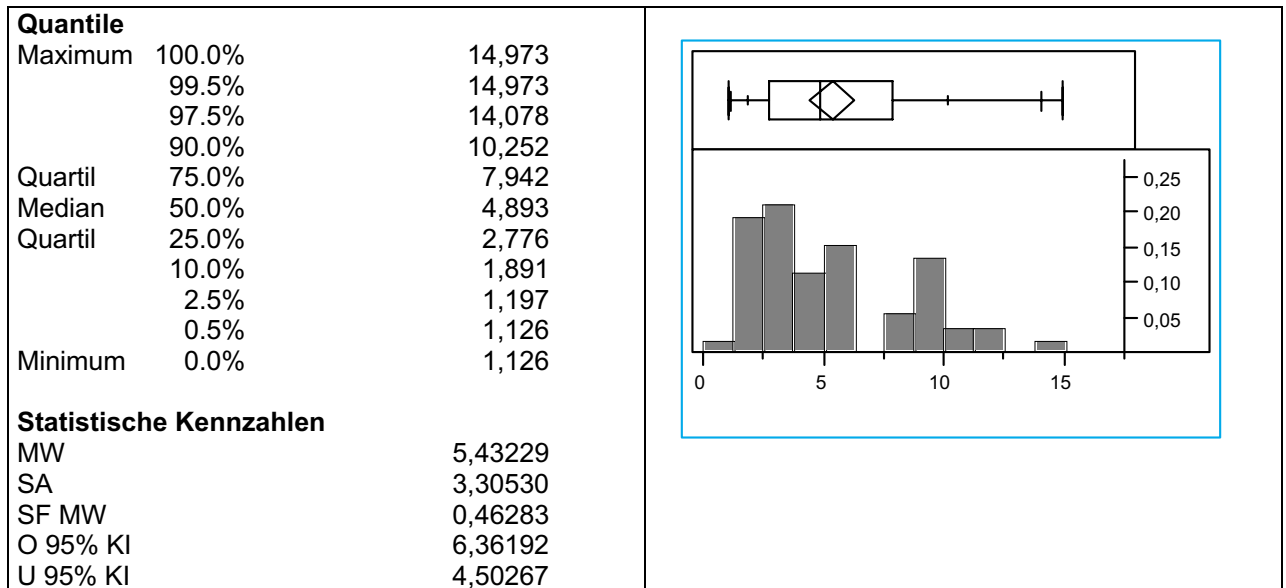


3.2.1.4 Docosahexaensäure (DHS)

Atopiker:



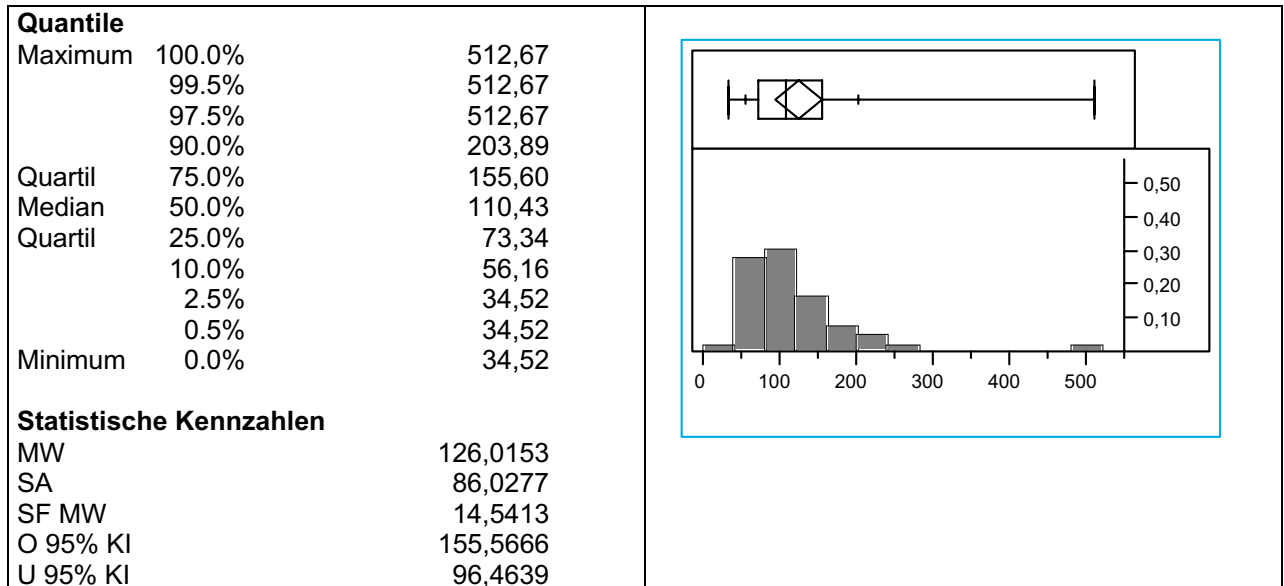
Nicht-Atopiker:



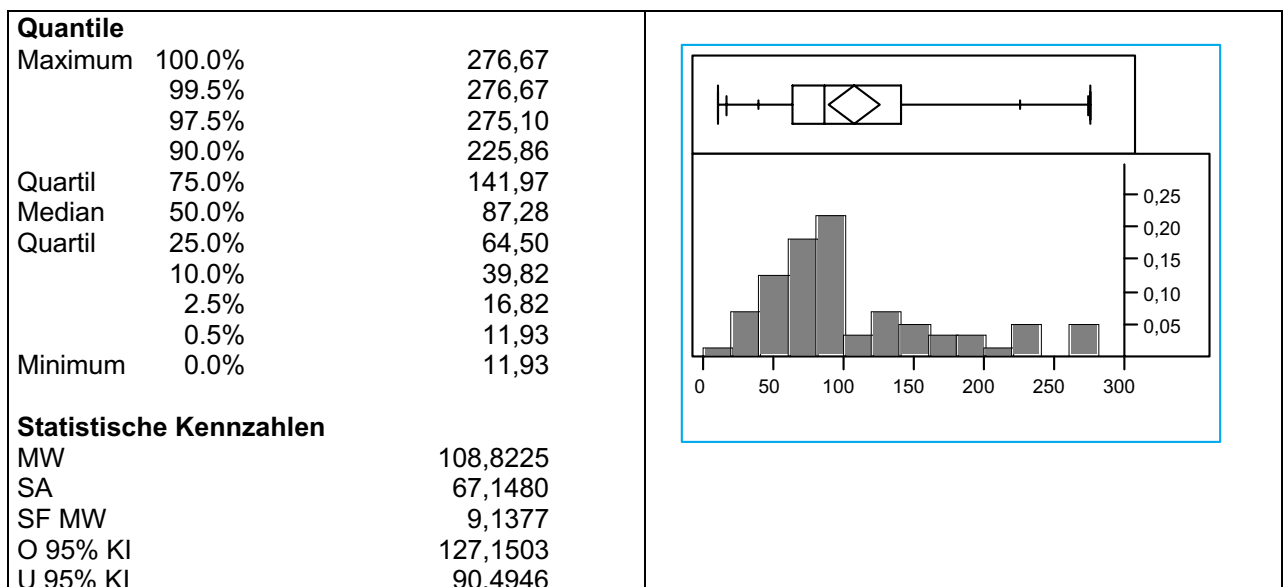
3.2.2 ω-6 Fettsäuren

3.2.2.1 Linolsäure (LS)

Atopiker:

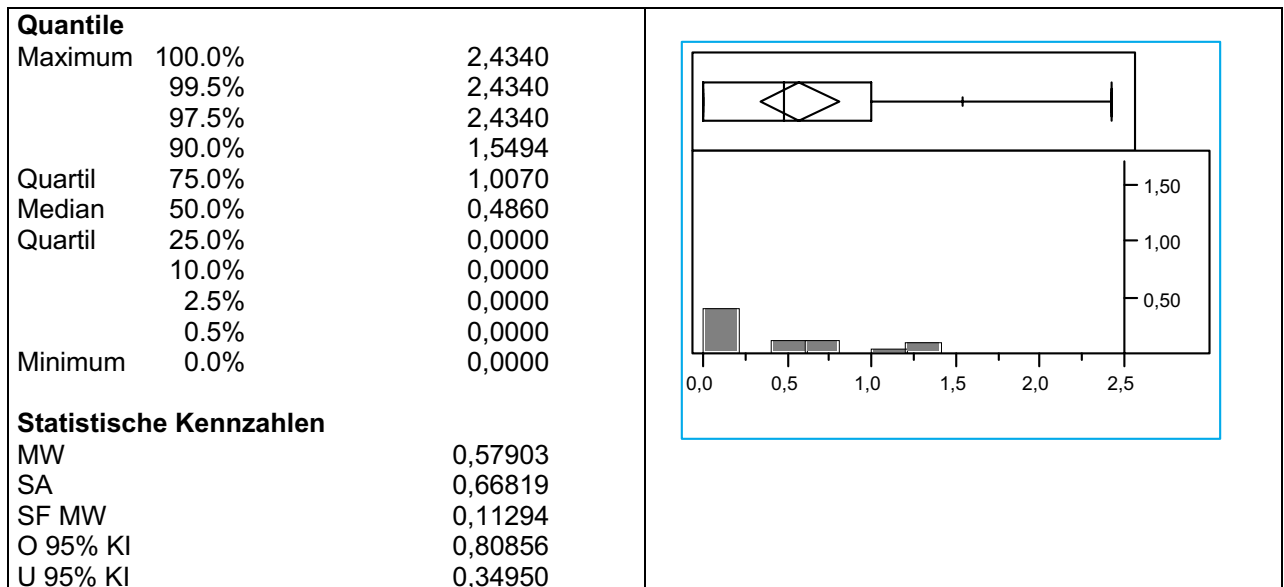


Nicht-Atopiker:

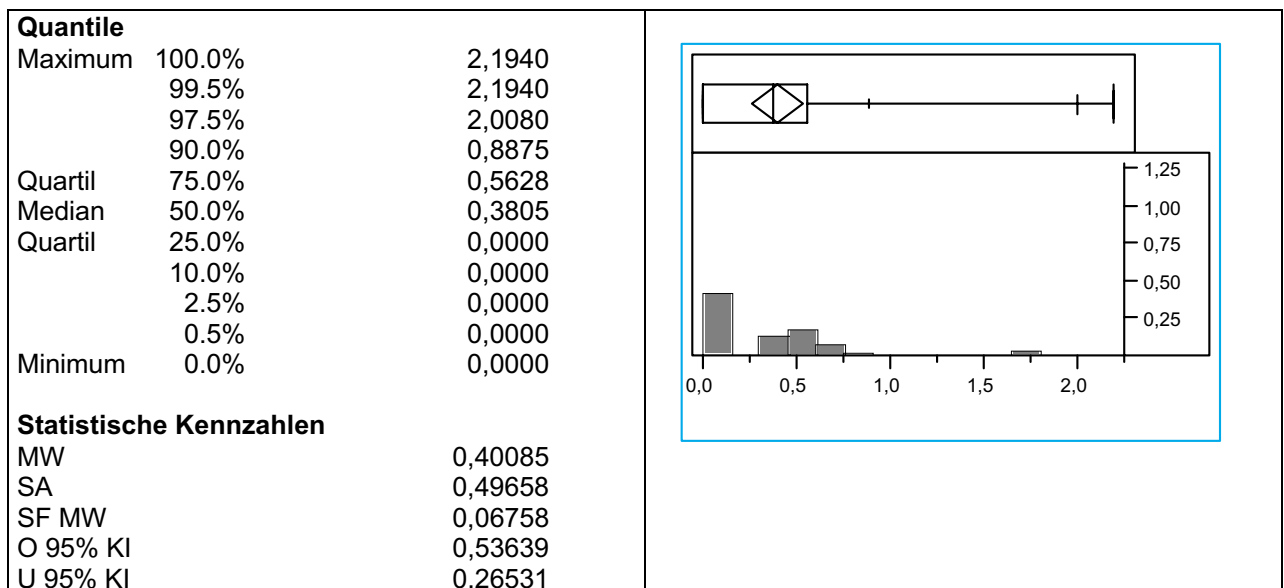


3.2.2.2 γ -Linolensäure (GLS)

Atopiker:

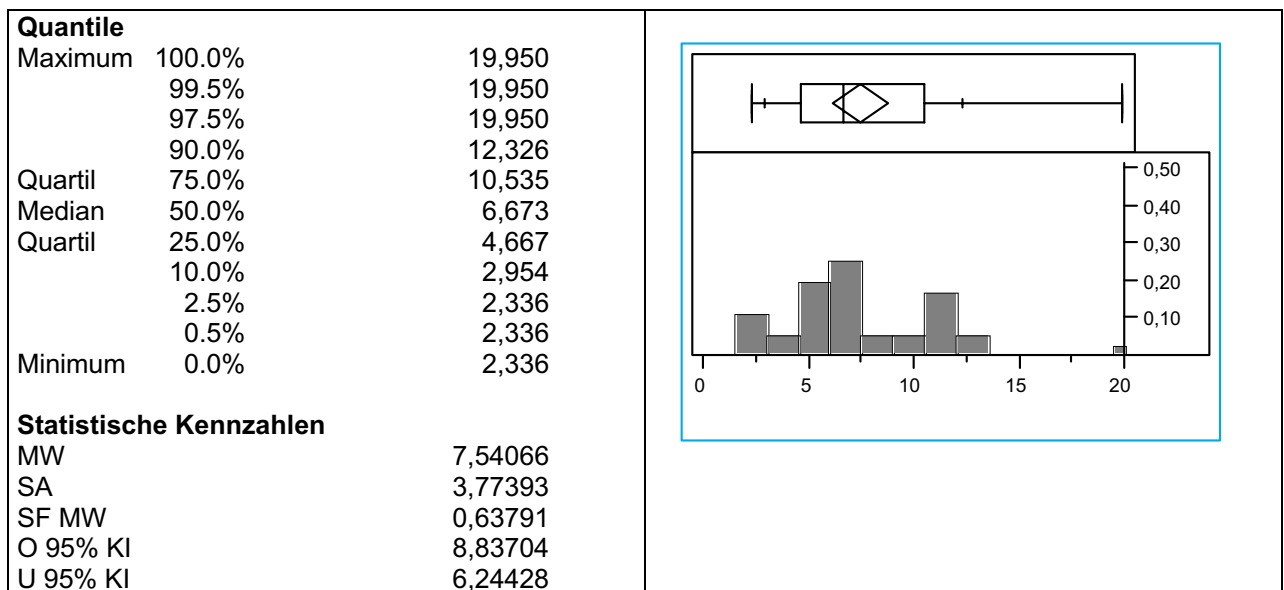


Nicht-Atopiker:

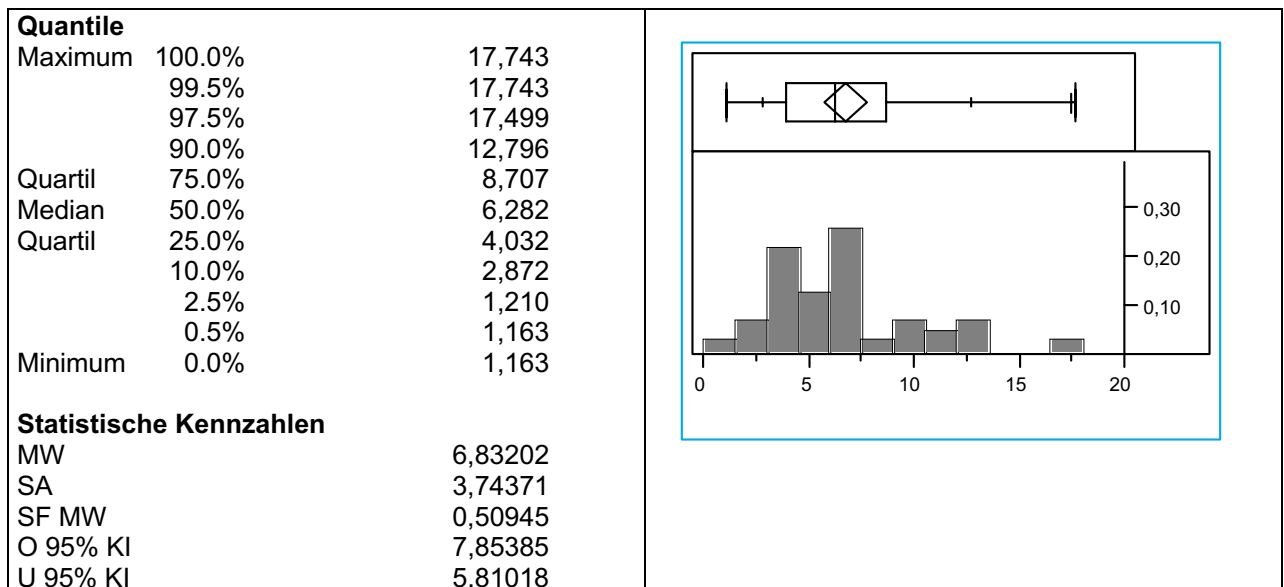


3.2.2.3 Eicosatriensäure (DGLS)

Atopiker:

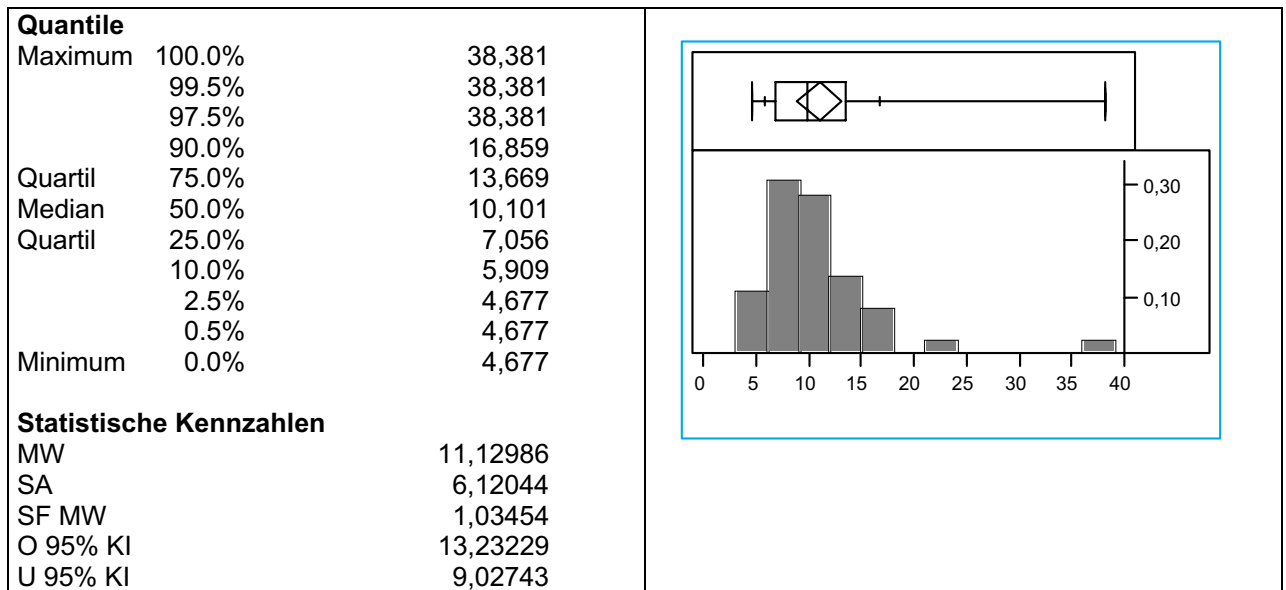


Nicht-Atopiker:

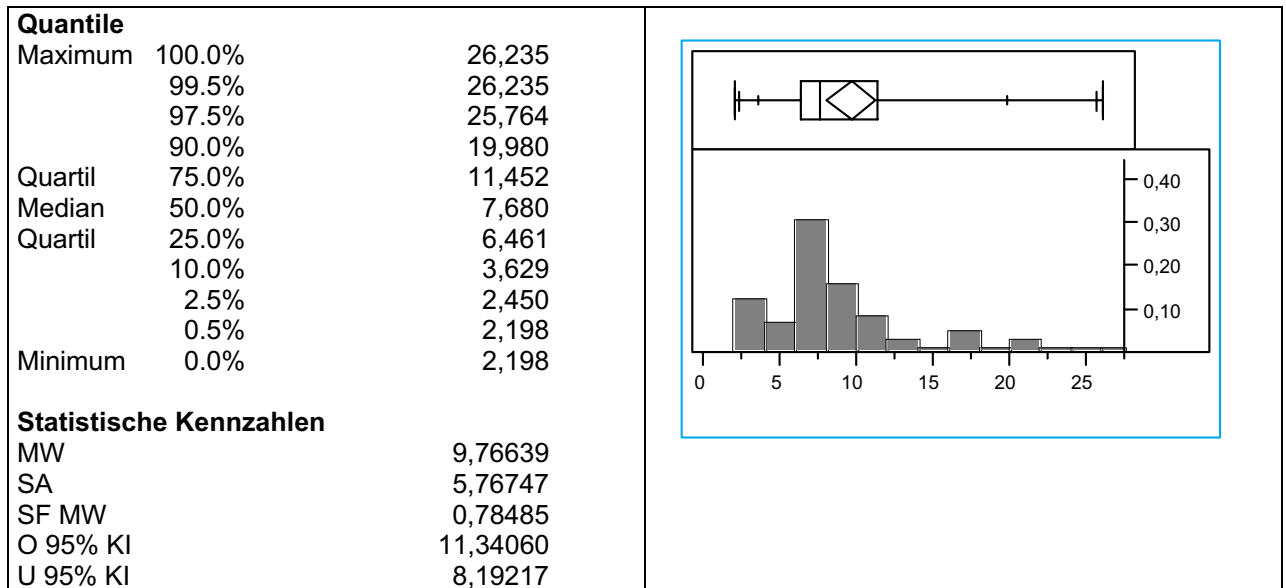


3.2.2.4 Arachidonsäure (AS)

Atopiker:

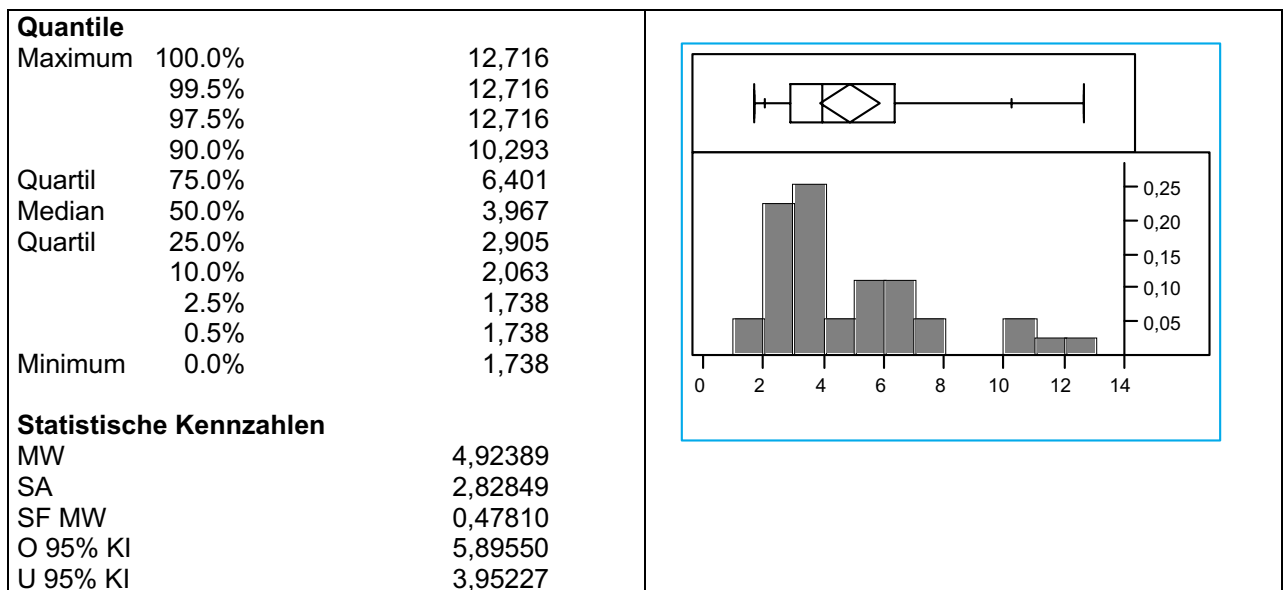


Nicht-Atopiker:

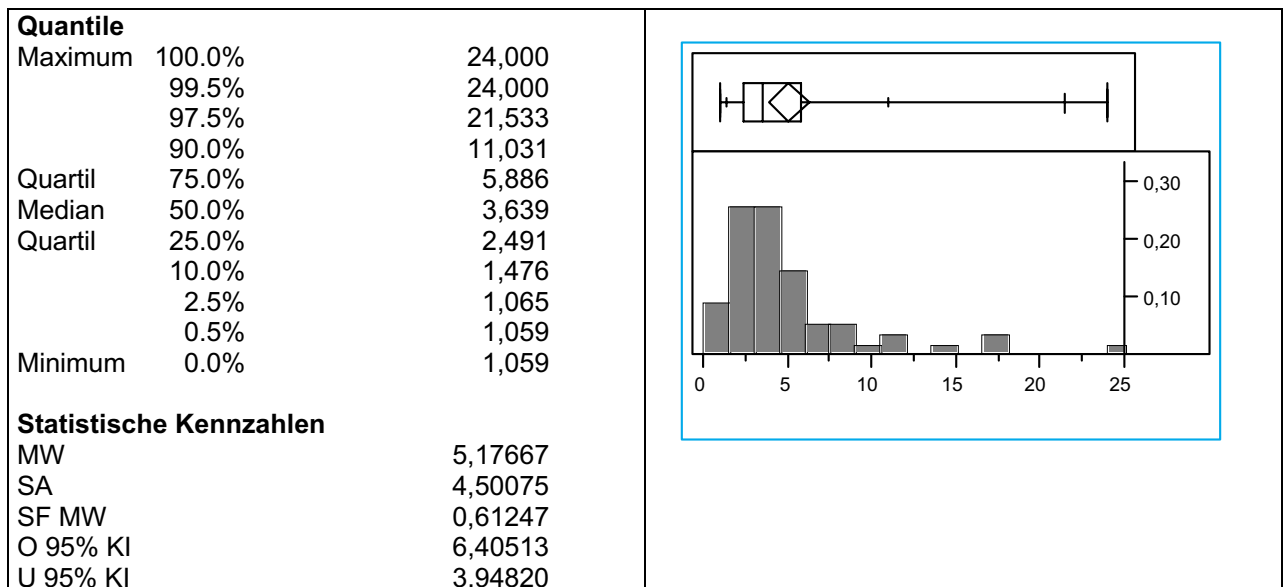


3.2.2.5 Docosatetraensäure (DTS)

Atopiker:



Nicht-Atopiker:



3.2.3 Andere einfach ungesättigte Fettsäuren und gesättigte Fettsäuren

Untersucht wurden auch die folgenden Fettsäuren: Ölsäure, Octadecensäure, Palmitoleinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, n-Pentadecensäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure (ohne Graphik).

Da die Verteilung der Messwerte durchgehend leicht linkslastig ist, wurden für die weiteren statistischen Analysen die Ränge der Messwerte errechnet.

3.3 Statistische Auswertung der Daten bezüglich der Fragestellungen 1-8 (siehe auch 2.3.1)

Legende zu den folgenden Ergebnissen:

- Nicht signifikant: $0,95 \leq p < 0,05$
- Signifikant: $0,05 \leq p < 0,001$
- Hoch signifikant: $p \leq 0,001$

3.3.1 Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen bei Atopikern und Nicht-Atopikern

Durchgeführt wurde eine Varianzanalyse auf den Rängen der jeweiligen FS-Konzentrationen mit den Einflussfaktoren A und NA. Alle Einflussfaktoren wurden binär kodiert (Ja/Nein).

Als Zielgrößen dienten die Konzentrationen der Fettsäuren LS, GLS, DGLS, AS, sowie ALS, EPS, DPS, DHS. Zur Normalisierung der Varianzen in den einzelnen Untergruppen wurden die Ränge der FS-Meßwerte ermittelt. Diese wiederum wurden in der Varianzanalyse ausgewertet.

Eine Signifikanz wurde angenommen, wenn sich die Mediane der einen Gruppe wesentlich von denen der anderen unterscheiden würden.

Bezüglich der untersuchten Einflussgrößen A und NA ergaben sich in der Varianzanalyse keine Signifikanzen (kritischer p -Wert = 0,05) unter Berücksichtigung aller Messwerte, weder für absolute noch für relative Fettsäurekonzentrationen der ω -3 und der ω -6 Reihe.

3.3.2 Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen innerhalb der atopischen Untergruppen

Die Varianzanalyse auf den Rängen der FS-Konzentrationen mit den Einflussfaktoren AD, AR und AA wurde durchgeführt. AD, AR und AA stellen die verschiedenen klinischen Ausprägungen der Atopie dar.

Die alleinige Betrachtung der Messwerte der A, aufgeteilt in Untergruppen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen. Für die AS ergab sich eine Tendenz ($p = 0,081$) zu erhöhten Messwerten bei der Untergruppe AA.

Eine Analyse der Relativwerte dieser Fettsäuren wurde nicht durchgeführt.

3.3.3 Einfluss der atopischen Diathese auf die Nachweisbarkeit der GLS

Für die GLS gilt: Eine Auswertung der Absolutmeßwerte würde nicht zu vertrauenswürdigen Ergebnissen führen, weil die GLS-Konzentration in einer Milchprobe zu häufig unter der Nachweisgrenze (geschätzt 0,1 mg/dl, technisch bedingt) lag. Dies war bei den A in 15 von 35 Proben (entspricht 42,8%), bei den NA in 23 von 54 Proben (entspricht 42,6%) der Fall.

Als alternative Auswertung erfolgte zum einen eine Dichotomisierung der GLS in positive und negative (unter der Nachweisgrenze) Werte. Eine Vierfeldertafel wurde erstellt: für A und NA wurde die Anzahl der positiven und negativen Befunde eingetragen. Die Vierfeldertafel wurde mittels des „Fisher`s exact test“ ausgewertet. In einer logistischen Regression wurde untersucht, ob die Wahrscheinlichkeit, mit der verschiedene Ausprägungen der GLS (ja/nein) auftreten, beeinflusst wird durch Atopie (Haupteffektvariable).

Es ergab sich eine gleiche Häufigkeit der Nullwerte für GLS bei A und NA. Die Werte des „Fisher`s exact test“ lagen bei +/- 0,3 .

Innerhalb der verschiedenen Untergruppen der A konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Nullwerte für GLS festgestellt werden. Hierbei konnten Proben auch doppelt oder dreifach zugeordnet werden, z.B. Untergruppe AR und Untergruppe AR und AD.

Ein Einfluss von Atopie auf die Abwesenheit von GLS, bzw. Einfluss von Gesundheit auf die Anwesenheit von GLS konnte demnach nicht festgestellt werden.

3.3.4 Korrelationen der ω -6 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA

In die Analyse einbezogen wurden die LS, die DGLS, die AS und die DTS. Da die GLS zu häufig unter der Nachweisgrenze lag, wurde sie nicht berücksichtigt.

Die FS der ω -6-Reihe korrelierten in der A- und in der NA-Gruppe positiv (Korrelationskoeffizient „r“ >0). Eine gute Korrelation zweier FS besteht, wenn $r \geq 0,8$.

Korrelationen der ω -6 FS bei Atopikerinnen (A)

Am besten korrelierte die LS mit der AS ($r=0,917$), gefolgt von DGLS/AS ($r=0,883$), AS/DTS ($r=0,867$) und LS/DGLS ($r=0,854$). Der Korrelationskoeffizient r von DGLS/DTS war $< 0,8$. Am kleinsten war $r=0,679$ bei LS/DTS (siehe Abb. 2).

Korrelationen der ω -6 FS bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Am besten korrelierte die LS mit der AS ($r=0,891$), gefolgt von DGLS/AS ($r=0,886$) und LS/DGLS ($r=0,839$). Mit $r < 0,8$ korrelierten in deszendierender Reihenfolge AS/DTS, DGLS/DTS, und LS/DTS ($r=0,513$) war am kleinsten (siehe Abb. 3).

3.3.5 Korrelationen der ω -3 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA

Einbezogen wurden die ω -3 FS ALS, EPS, DPS und DHS. Es ergaben sich sowohl in der A- als auch in der NA-Gruppe nur positive Werte für r .

Korrelationen der ω -3 FS bei Atopikerinnen (A)

Am besten korrelierte ALS/EPS mit $r=0,864$. Alle anderen Werte waren $< 0,8$. Auf ALS/DPS ($r=0,796$) folgten EPS/DPS ($r=0,753$). Am kleinsten war $r=0,445$ für ALS/DHS (siehe Abb. 4).

Korrelationen der ω -3 FS bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Mit $r=0,814$ korrelierten EPS und DHS hier am besten. Auch EPS/DPS ($r=0,822$) und ALS/EPS ($r=0,804$) korrelierten gut. Die Korrelationskoeffizienten für DPS/DHS ($r=0,797$), ALS/DPS ($r=0,728$) und ALS/DHS ($r=0,74$) waren $< 0,8$ (siehe Abb. 5).

3.3.6 Der Quotient aus ω -6 LK-MUFS und ω -3 LK-MUFS bei A und bei NA

Der Quotient aus den ω -6-LK-MUFS (GLS, DGLS, AS) und den ω -3-LK-MUFS (EPS, DPS, DHS) verhielt sich nicht signifikant unterschiedlich bei A / NA.

3.3.7 Der Quotient der LS und der Summe aus GLS, DGLS und AS

Es ergaben sich bezüglich des Quotienten aus LS durch Metabolite GLS, DGLS, AS keine signifikanten Unterschiede bei A und NA. Jedoch zeigte sich in der Untergruppe AR eine signifikante Erhöhung ($p=0,0018$) unter Einbezug nur der A. Werden A und NA einbezogen ist $p=0,0173$.

3.3.8 Quotienten, die AS-Konzentrationen enthalten

Die Quotienten aus AS und EPS, AS und DPS, AS und DHS unterschieden sich nicht signifikant bei A und NA.

Variable	LS	DGLS	AS	DTS
LS	1,000	0,854	0,917	0,680
DGLS	0,854	1,000	0,883	0,777
AS	0,917	0,883	1,000	0,867
DTS	0,680	0,777	0,867	1,000

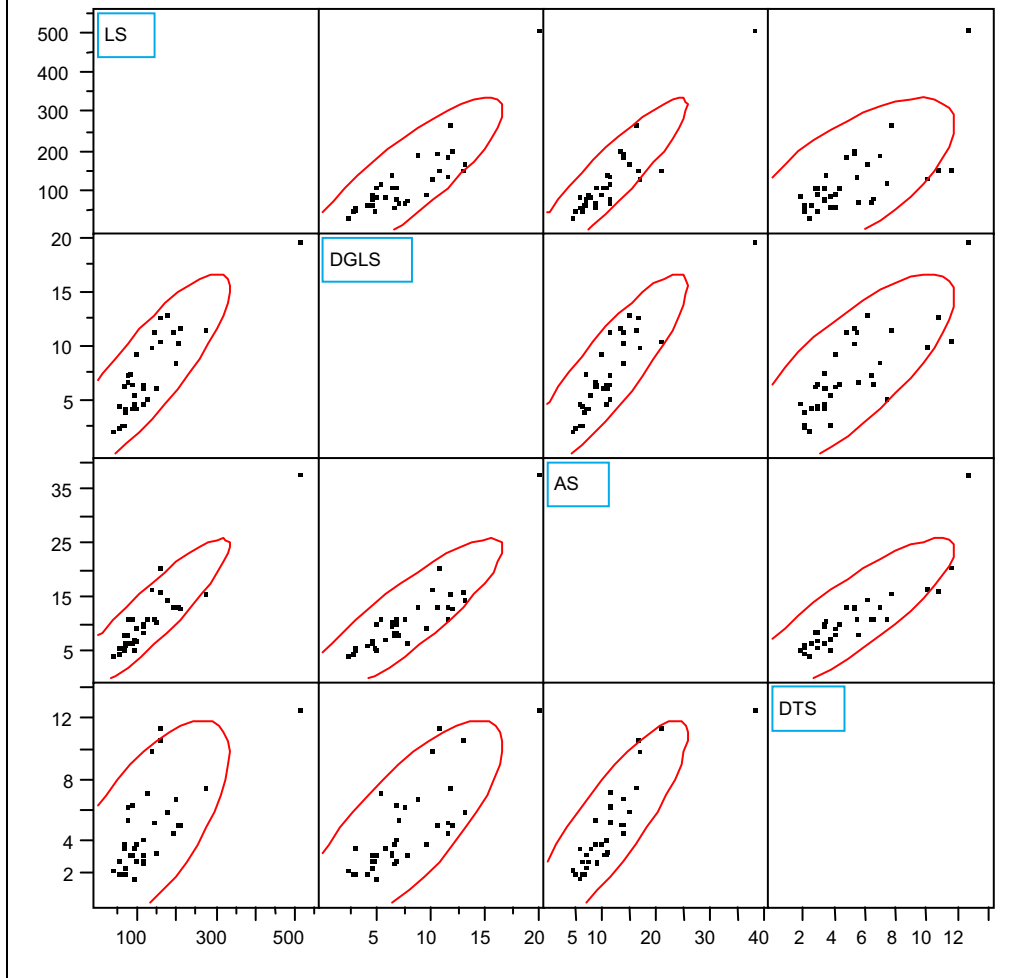


Abb. 2: Regressionsanalyse der ω -3 FS bei A¹

¹ Die Wertepaare jeweils zweier FS einer Probe werden durch einen Punkt in einem Koordinatensystem abgebildet. Dadurch entsteht eine Punktwolke, an der visuell erfassbar ist, ob ein Zusammenhang besteht und wie stark er ist. Je mehr die Ellipse sich einer Geraden annähert, desto näher liegt „r“ bei 1.

Variable	LS	DGLS	AS	DTS
LS	1,000	0,839	0,891	0,513
DGLS	0,839	1,000	0,886	0,622
AS	0,891	0,886	1,000	0,653
DTS	0,513	0,622	0,653	1,000

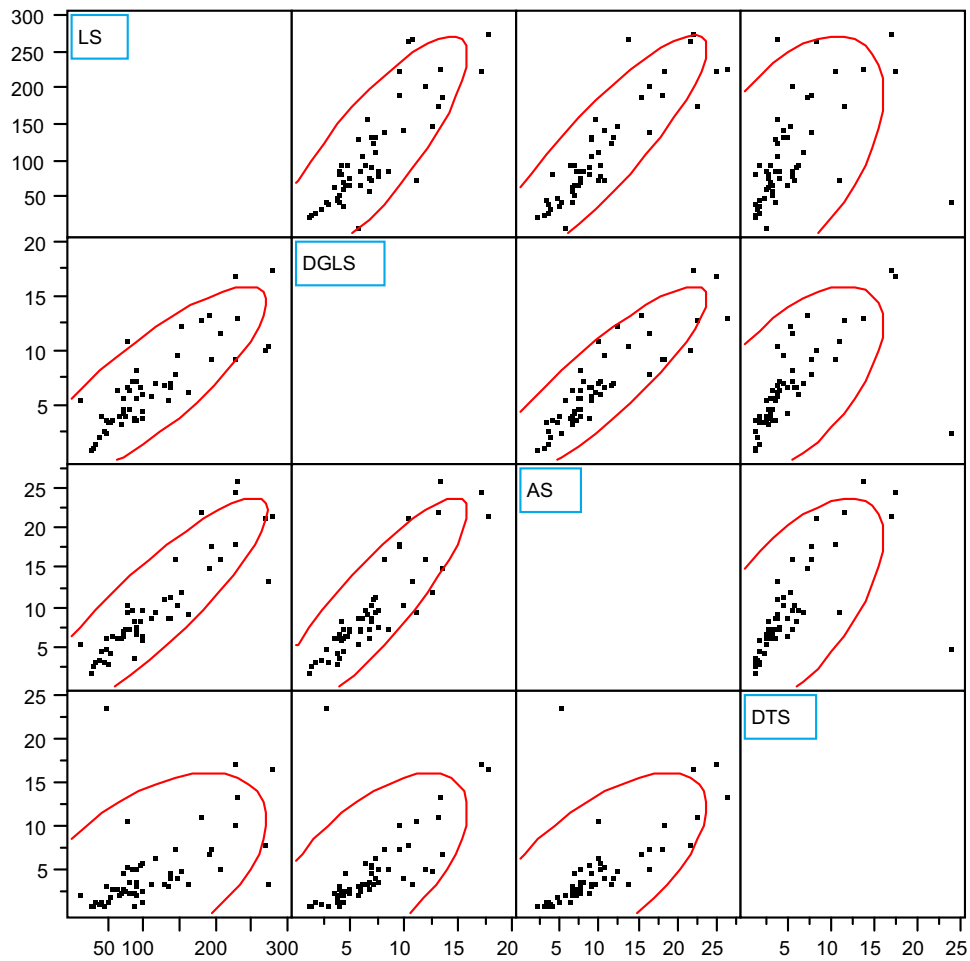


Abb. 3: Regressionsanalyse der ω -6 FS bei NA

Variable	ALS	EPS	DPS	DHS
ALS	1,000	0,864	0,796	0,445
EPS	0,864	1,000	0,753	0,586
DPS	0,796	0,753	1,000	0,695
DHS	0,445	0,586	0,695	1,000

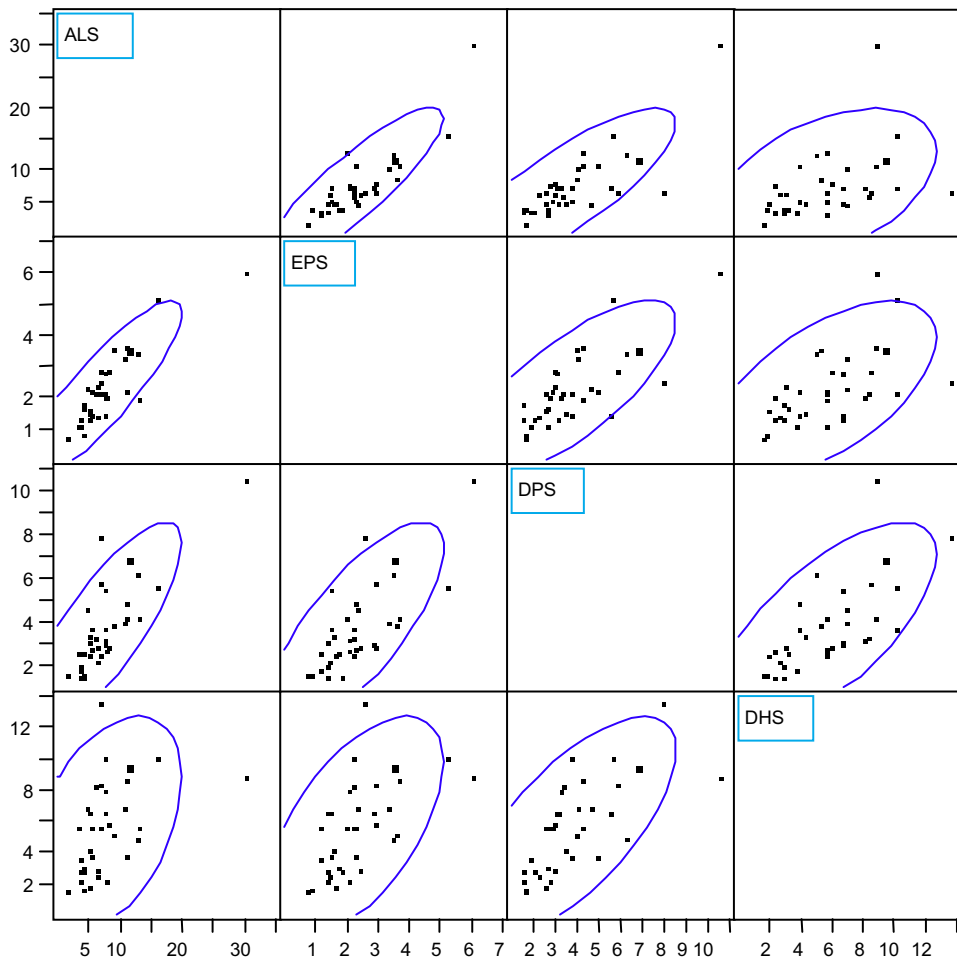


Abb. 4: Regressionsanalyse der ω -3 FS bei A

Variable	ALS	EPS	DPS	DHS
ALS	1,000	0,814	0,728	0,704
EPS	0,814	1,000	0,822	0,828
DPS	0,728	0,822	1,000	0,797
DHS	0,704	0,828	0,797	1,000

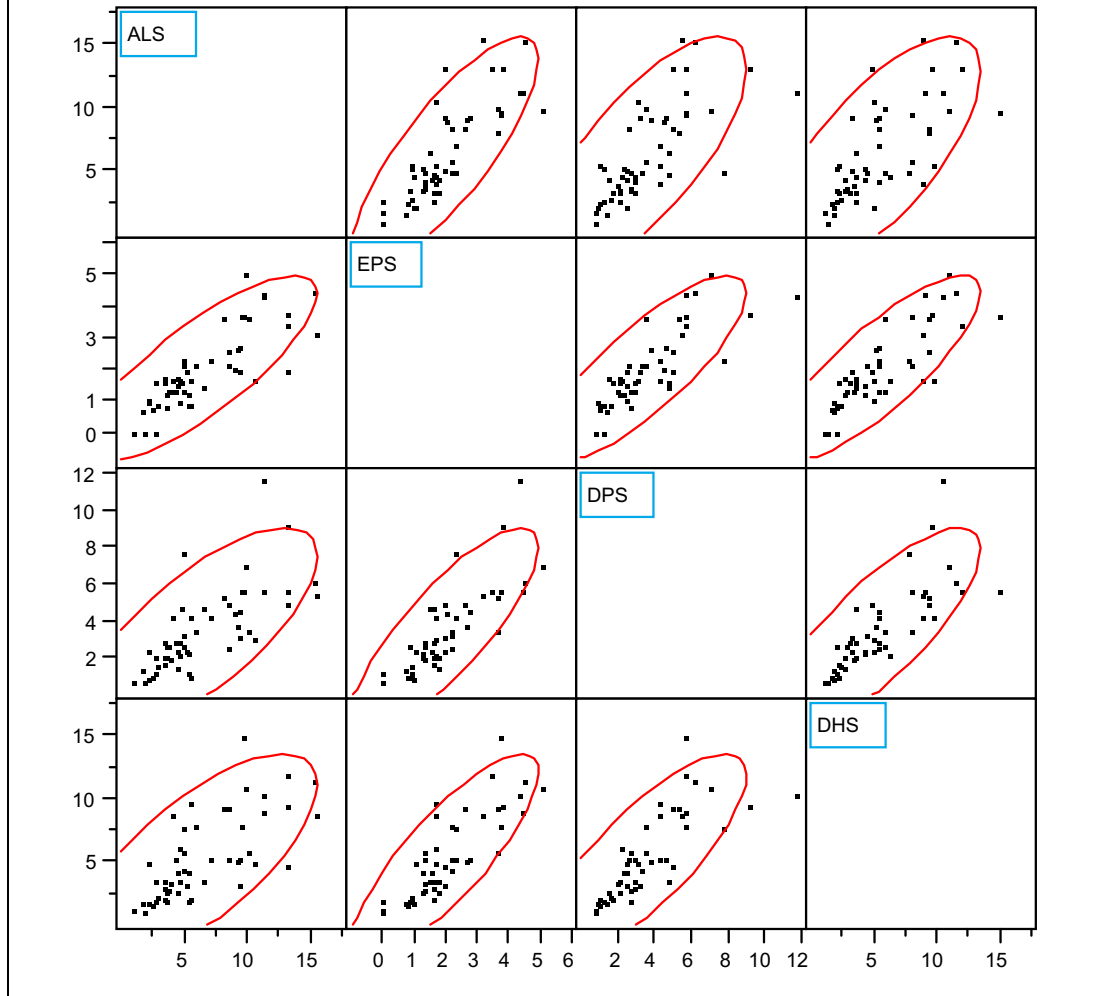


Abb. 5: Regressionsanalyse der ω -3 FS bei NA

4 Diskussion

4.1 Erforschung der Bedeutung von ungesättigten Fettsäuren

Das Wissen um den Zusammenhang zwischen einer Stoffwechselstörung der essentiellen Fettsäuren und Atopie ist ebenso alt, wie das Wissen um die essentiellen Fettsäuren selbst. Eine Dermatitis ist bei Mensch und Tier das erste klinische Zeichen eines Mangels an essentiellen Fettsäuren (Horrobin 1993; Hamosh 1998).

So berichtete schon 1930 einer der Techniker der Burrs (sie hatten die essentiellen Fettsäuren „entdeckt“), dass sich sein Handekzem unter erhöhter Zufuhr von essentiellen Fettsäuren verbesserte.

Hansen, ein mit den Burrs befreundeter Kinderarzt, beobachtete eine Ähnlichkeit zwischen der Dermatitis von an essentiellen Fettsäuren-Mangel leidenden Ratten und der atopischen Dermatitis seiner Kinder (Hansen, 1937).

Viele Studien zu essentiellen Fettsäuren und Dermatitis folgten, die zeigten, dass die essentiellen Fettsäuren-Spiegel im Blut von Patienten mit AD erniedrigt waren, und dass sich der Mangel an LS durch Zufuhr von hohen LS-Dosen (20-50 g/Tag) beheben lies, nicht aber der Mangel an AS (Brown und Hansen 1937; Hansen et al., 1947). Diese Beobachtung wurde im nachhinein, im Wissen um die Metabolisierung der LS im Körper zu AS, als Stoffwechselstörung bewertet und weitere Studien schlossen sich an.

Bis 1955, als die topischen Steroide mit ihren sehr guten palliativen Eigenschaften eingeführt wurden, galt die Applikation von LS in hohen Dosen als eine der Behandlungsstandards der AD (Horrobin, 1993).

25 Jahre später wurde im Zusammenhang mit neuen Untersuchungen zum Thema „essentielle Fettsäuren und Haut“ der diätetische Therapieansatz nochmals aufgegriffen; unbefriedigend war, dass die Steroide den Krankheitsverlauf nicht beeinflussten und Nebenwirkungen mit sich brachten.

Manku et al. (1982, 1984, 1988) stellten vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Fettsäurezusammensetzung der Plasma-Phospholipide von erwachsenen A mit AD und gesunden Kontrollpersonen an.

Die LS-Spiegel waren bei den A normal bis leicht erhöht, was auf eine regelrechte Aufnahme über die Nahrung und Resorption schließen lässt. Die GLS, DGLS und AS-Spiegel waren jedoch unterhalb der Normalwerte.

4.2 Hypothese zur Pathogenese der Atopie

Es galt folgende neue Hypothese zu verifizieren oder falsifizieren: bei Patienten mit atopischer Dermatitis liegt entweder eine verminderte D6D-Aktivität oder ein gesteigerter Verbrauch der Metabolite vor. Dieser kann nicht durch das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ausgeglichen werden (Manku et al., 1982, 1984, 1988).

Die verminderte D6D-Aktivität in den Plasmaphospholipiden von A führte zu gesteigerten LS-Werten und verminderter Produktion der LK-MUFS.

Dieser Defekt könnte die Störungen in der zellulären und humoralen Immunität, die Störungen im Mediatorenstoffwechsel erklären. Die Entzündungsneigung atopischer Haut wurde auf eine verminderte Prostaglandin E₁ Produktion zurückgeführt.

Die Membranviskosität ist durch eine Reduktion der Doppelbindungen innerhalb der Membran erhöht, wodurch z.B. die Funktion der Adenylatcyclase und der ATPasen gestört ist.

Melnik und Plewig (1989, 1991, 1992, 1993) folgerten aus dem Mangel an ω -6-FS bei A eine verminderte Bildung von Prostaglandin E₁ und E₂, welche, der Physiologie gemäß über eine cAMP vermittelte Reaktion die T-Suppressor-Zell-Funktion aktivieren.

Sowohl die Fettsäuren der ω -3 als auch die ω -6 Reihe sind betroffen, da sie von den selben Enzymen umgesetzt werden und die Substrate somit in Konkurrenz stehen. Die Fettsäuren der ω -3 Reihe haben eine stärkere Affinität zu den Enzymen.

Dies gilt allerdings nicht für die D6D, wie Galland (1986) schreibt, sondern nur für alle nachfolgenden Enzyme (Elongasen, δ -5-Desaturase).

Weitere Studien unterstützten die Hypothese (Brenner, 1982).

Das veränderte FS-Muster wurde auch bei Kindern mit atopischer Dermatitis (Wright und Bolton 1989; Strannegrad et al, 1987), im Nabelschnurblut und dessen Lymphozyten atopisch erblich vorbelasteten Kindern (Wright und Bolton, 1989; Galli et al., 1989;

Ioppi et al., 1994), in Phospholipidfraktion der roten Blutkörperchen und der Haut von A (Schäfer und Kragballe, 1991) gefunden.

Wright und Bolton (1989) fanden dieses Fettsäuremuster erstmals auch in Triglyceriden der Muttermilch von Frauen mit AD. Melnik und Plewig (1992) konnten es bei Frauen mit einer positiven Atopie-Anamnese nachweisen.

Da die Störung des Metabolismus der essentiellen Fettsäuren schon in Monozyten im Nabelschnurblut (Ioppi et al., 1994) und den Lymphozyten zu beobachten ist, also dem Auftreten des Ekzems voraus geht, unterstützt sie die Hypothese von Manku et al..

Auch im Serum von Säuglingen, bei denen sich eine Atopie manifestiert hatte, waren die mehrfach ungesättigten Fettsäuren DGLS und AS nach 1 bis 12 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe vermindert.

Galli et al., (1993) schlugen die MUFS im Nabelschnurblut und im Serum als Marker für Atopierisiko vor, da die Veränderungen dort einem möglichen Nachweis von IgE vorausgeht.

Eine Studie fand einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen von LS im Serumlecithin und nachweisbarem IgE im Nabelschnurblut. Säuglinge mit erhöhtem IgE wiesen signifikant höhere LS Konzentrationen auf (Strannegard et al., 1987).

Lindskov und Holmer (1992) untersuchten die Fettsäurezusammensetzung der Phospholipide des Plasmas, der Membranen der Erythrozyten und der mononukleären Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis und fanden zwar leichte Störungen, welche aber nicht eindeutig den postulierten Pathomechanismus unterstützten. In Erythrozyten von A ist die Konzentration der DGLS vermindert. Signifikant vermindert ist in atopischen mononukleären Zellen der Quotient aus AS und DGLS. Keine Störung besteht hingegen bei den Plasmaphospholipiden, was als Hinweis für eine intakte Verstoffwechslung der essentiellen Fettsäuren in der Leber gedeutet werden kann. Sie halten resultierende immunologische Defekte, Beeinflussung der Membranstruktur und der Enzymkinetik für möglich.

Leichsenring et al. (1995) untersuchten die Plasmaphospholipide von Kindern mit Bronchialasthma und fanden zwar signifikant erhöhte LS und AS Spiegel, aber keine Unterschiede der GLS und DGLS Spiegel. Der fehlende Beweis für den biochemischen Defekt der D6D lässt eine Zufuhr von GLS sinnlos erscheinen.

Man könnte anzunehmen, dass der Defekt z.B. nur in einem Zellsystem wie den Leukozyten besteht (Rocklin et al., 1986).

Es ist allerdings an mangelernährten Kindern festgestellt worden, dass eine gestörte D6D- Aktivität de facto zu Veränderungen der FS-Zusammensetzung der Plasmaphospholipide führt (Leichsenring et al., 1992).

4.3 Diskussion der Studienergebnisse: Fettsäurestoffwechsel der Laktogenese – Unterschiede durch atopische Disposition?

Ein generell gestörter Metabolismus der essentiellen FS in den Brustdrüsenzellen der laktierenden Mammae von A, wie sie von Wright und Bolton, (1989) postuliert wurde, konnte bei dieser Untersuchung nicht festgestellt werden.

Es zeigten sich lediglich Tendenzen, welche auf Unregelmäßigkeiten in der enzymatischen Verstoffwechslung der ω -3 FS bei A hindeuten.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen keine Rückschlüsse auf Vorgänge im Plasma zu.

Im folgenden werden die Ergebnisse (entsprechen 3.3.1 bis 3.3.8) diskutiert:

4.3.1 Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen bei Atopikern und Nicht-Atopikern

Hier wird Bezug genommen auf die Milchefettsäuren der ω -3 und der ω -6 Reihe bei A und NA. Es galt die postulierte verminderte Aktivität der D6D bzw. den erhöhten Verbrauch der LK-MUFS bei A zu überprüfen (Horrobin, 1993). Es ist durch diese Untersuchung keine Trennung der beiden Pathomechanismen möglich.

Da sich weder die LK-MUFS der ω -6 noch die ω -3 Reihe von A und NA signifikant unterschieden, kann kein relevanter Defekt der D6D bei A beschrieben werden.

Duchén et al. fanden (1998) ebenfalls, dass der Gehalt an Gesamt- ω -6 Fettsäuren bei A und NA im Kolostrum ähnlich war (nicht im Tabellenanhang aufgeführt). Hingegen berichteten sie, dass ein gestörtes Verhältnis der ω -6 Fettsäuren die Atopie der Mutter widerspiegeln (Yu et al, 1998), was diese Studie nicht verifizieren konnte.

Auch die Ergebnisse von Hamosh (1998), der über verminderte Konzentrationen der Metabolite der LS in der Muttermilch atopischer Frauen schreibt, werden nicht bestätigt.

Schroten et al., (1992) verglichen die Milchfettsäurespiegel von 23 Müttern mit positiver atopischer Anamnese (AR, AA, AD) mit denen von 29 NA. Die Konzentrationen der Fettsäuren waren wie in dieser Studie bezüglich der Mittelwerte, der 95% Konfidenzintervalle und der Mittelwerte und Ränge der individuellen Fettsäurewerte bei den einzelnen Gruppen nahezu identisch.

Die Konzentrationen der Gesamt- ω -3 FS waren im Kolostrum von A und NA vergleichbar, komparabel mit den Ergebnissen von Duchén et al.(1998).

Allerdings müssen die zeitlichen Veränderungen beachtet werden: Hamosh, (1998) verglich verschiedene Perioden des Stillens: Die Abnahme der ω -3 LK-MUFS geht bei A schneller. Daraus resultieren erhöhte Spiegel proentzündlicher und erniedrigte Spiegel antientzündlicher Mediatoren. Bei beiden Gruppen waren die LK-MUFS der ω -3 und der ω -6 Reihe im Kolostrum (2.-4. Tag postpartum) höher als in reifer Milch (ab 1 Monat postpartum). Nach einem Monat bestanden nach Yu et al., (1998) folgende Unterschiede: Bei A waren die DGLS (ω -6 FS), EPS, DPS, DHS (ω -3 FS) erniedrigt. In dieser Studie wurde kein longitudinaler Vergleich bei einer Mutter angestellt.

4.3.2 Vergleich der LK-MUFS-Konzentrationen innerhalb der atopischen Untergruppen

Gefragt wurde nach Unterschieden der Fettsäurekonzentrationen bei Frauen mit verschiedenen atopischen Manifestationen.

Frauen mit AA hatten tendentiell erhöhte AS-Werte. Über die Ursachen kann nur spekuliert werden. Zu beachten ist hierbei, dass die GLS als Zwischenprodukt jedoch rasch zur DGLS elongiert wird. Diese wird durch die δ -5-Desaturase langsamer zur AS metabolisiert. Denkbar wäre, dass sich bei den 15 Frauen mit allergischem Asthma zum Milchabnahmezeitpunkt in der physiologischen Stoffwechsellkaskade gerade leicht erhöhte AS-Mengen vorhanden waren, was als physiologische Verschiebung des Gleichgewichts gedeutet werden könnte. Über die genauen Enzymaktivitäten kann jedoch hier keine Aussage gemacht werden.

Weitere Nachforschungen zur Pathogenese der Atopie und zur enzymatischen Verstoffwechslung der essentiellen Fettsäuren im Plasma und in der Muttermilch sollten zur vollständigen Klärung der Zusammenhänge angestellt werden.

4.3.3 Einfluss der atopischen Diathese auf die Nachweisbarkeit der GLS

Ist die Häufigkeit der GLS-Werte unter der Nachweisgrenze (geschätzt bei 0,1 mg/dl) bei den Gruppen unterschiedlich?

Dichotomisierung und Vierfeldertafel zeigten keine Unterschiede in der Verteilung der gemessenen Nullwerte bei A und NA. Es zeigt sich also kein Einfluß durch A.

Zu bedenken ist, dass es sich bei der GLS um ein im Organismus äußerst instabiles Zwischenprodukt handelt. GLS wird von der Elongase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym der Kaskade schnell in die DGLS umgesetzt. Deshalb ist sie oft nur noch in so geringen Spuren in der Muttermilch vorhanden, dass sie sich mit gaschromatographischen Mitteln nicht mehr nachweisen lässt.

Dies kann als Hinweis verstanden werden, dass die D6D, die LS zu GLS metabolisiert gemäß noch unbekanntem Gesetzen bei allen Müttern gleichmäßig variiert.

4.3.4 Korrelationen der ω -6 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA

Im Rahmen einer Regressionsanalyse der ω -6 FS konnten bei A wie bei NA nur positive Korrelationskoeffizienten („r“) errechnet werden.

Einschränkungen diesbezüglich fand Hamosh (1998): die DGLS korreliert gut mit ihren Metaboliten AS und DTS, die AS wiederum gut mit ihrem Metaboliten DTS in der Gruppe der NA, schlecht dagegen innerhalb der A.

Duchén et al.(1998) fanden zwar bei den NA positive Korrelationskoeffizienten (die Konzentrationen der AS, der DTS und der DPS korrelierten positiv mit einem r zwischen 0,61 und 0,97), nicht aber bei den meisten A.

Diese Aussagen können die hier erzielten Ergebnisse nicht voll bestätigen.

Die Korrelationskoeffizienten waren in der Atopikergruppe sogar durchschnittlich um 0,01 größer als bei den NA.

Die höchste Korrelation bestand sowohl bei A wie auch bei NA zwischen der LS und der

AS ($r=0,891$ bei den NA, $r=0,917$ bei den A). Dies kann als Hinweis auf einen, bis zum Produkt AS gleichmäßigen Metabolismus der LS verstanden werden. Die DGLS, als Metabolit „dazwischen“ korreliert sehr gut ($r\geq 0,8$) mit der LS und der AS. Die Folge-metabolite DTS hingegen korreliert schlechter ($r<0,8$) mit der LS, der DGLS und der AS, was auf ein Hinweis auf mögliche Störfaktoren an dieser Stelle des ω -6 LK-MUFS Stoffwechsel sein könnte.

Zusammenfassend geht die Verstoffwechslung von LS über GLS zu DGLS, AS und, eingeschränkt der DTS bei A und NA in etwa vergleichbarem, physiologischem Ausmaß vonstatten.

4.3.5 Korrelationen der ω -3 LK-MUFS-Konzentrationen bei A und bei NA

Die Regressionsanalyse der ω -3 FS ergab ebenfalls keine Hinweise auf relevante Veränderungen im ω -3 Fettsäurestoffwechsel.

Über positive Korrelationskoeffizienten bei NA und A wurde von Hamosh (1998) berichtet, wobei die Werte der A eine größere Streuung zeigten. Diese Beobachtung konnte in dieser Studie ebenfalls gemacht werden

Es besteht Übereinstimmung mit Duchén et al., (1998), die berichteten, dass die ALS- und die EPS-Werte der A positiv korrelierten (r zwischen 0,61 und 0,88).

Die hier vorliegenden Ergebnisse liefern ebenfalls durchgehend positive Korrelationskoeffizienten. Allerdings wurden bei den A kleinere Werte für r berechnet, als sie Duchén et al fanden ($r=0,86$ bei Duchén versus $r=0,586$ für EPS/DHS; $r=0,78$ bei Duchén versus $r=0,445$ für ALS/DHS). Von den 6 bestimmten Korrelationskoeffizienten waren 5 $<0,8$. Am besten korrelierte die ALS mit der EPS, die in der Stoffwechselkaskade aufeinander folgen.

Bei den NA waren die errechneten Werte alle $r >0,7$. 3 r -Werte waren $\geq 0,8$: Am besten korrelierte EPS/DHS ($r=0,828$), obwohl diese auf dem Weg des ω -3 FS-Stoffwechsels nicht direkt auseinander hervorgehen, sondern die EPS zunächst zur DPS metabolisiert wird.

Die FS des ω -3-Stoffwechsels der NA korrelieren folglich besser: r war im Mittel um 0,09 größer als bei den A. Die kleineren Korrelationskoeffizienten bei den A könnten auf Unregelmäßigkeiten im Stoffwechsel zurückzuführen sein.

4.3.6 Der Quotient aus ω -6 LK-MUFS und ω -3 LK-MUFS bei A und bei NA

Gebildet wurde der Quotient aus ω -6 und ω -3 Fettsäuren, für welchen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten.

Wieder soll auf den longitudinalen Aspekt verwiesen werden: der Quotient aus den ω -6 und den ω -3 LK-MUFS ist in der Muttermilch von A erst nach einem Monat erhöht (Yu et al.,1998), woraus erhöhte Spiegel proentzündlicher und erniedrigte Spiegel anti-entzündlicher Mediatoren resultieren können. Da hier nur Muttermilch zwischen dem 3.-6. Tag postpartum untersucht wurde, kann hierzu nicht Stellung genommen werden. Für Kolostrum fand sich in der Literatur keine vergleichbare Beobachtung.

4.3.7 Der Quotient der LS und der Summe aus GLS, DGLS und AS

Der Quotient aus LS und GLS+DGLS+AS wird als ein indirektes Maß für die D6D-Aktivität angesehen (Schroten et al.,1992). Durch den Einflussfaktor Atopie wurde kein signifikanter Unterschied erzielt.

In der Studie von Schroten et al. (1992) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied des Quotient aus der Konzentration der LS und der DGLS addiert mit der AS, wobei die GLS hier allerdings nicht zum Zähler addiert wurde. Die Ergebnisse erscheinen deswegen nur eingeschränkt vergleichbar.

Der Einflußfaktor AR ergab hier eine signifikante Erhöhung des Quotienten ($p=0,0018$ innerhalb der Untergruppen, bzw. $p=0,0173$ unter Einbezug auch der NA). Dies läßt auf eine verminderte Aktivität der D6D der Untergruppe AR schließen. Da für alle drei Manifestationsformen der Atopie vermutlich die gleiche Ätiologie besteht, ist für diesen Unterschied keine klinische Ursache bekannt.

Businco et al. (1993) beschrieben diesen Quotient bei Müttern von Kindern die gerade eine AD entwickelt hatten als signifikant erhöht (11,78 versus 9,02 prozentualer Anteil an der Gesamtfettsäuremenge), was in einer Folgestudie zu verifizieren wäre.

4.3.8 Quotienten, die AS-Konzentrationen enthalten

Die AS wurde dividiert durch verschiedene einzelne LK-MUFS, wobei sich keine Signifikanzen ergaben.

Es wird angenommen, dass das Verhältnis von DHS und AS ausschlaggebend für Entwicklung und Wachstums des Gehirns und des Nervensystems während des letzten Trimenons und der Neugeborenen- und Säuglingsperiode ist (Martinez, 1992).

Muttermilch atopischer Frauen bietet dem Säugling diesbezüglich keine Nachteile.

4.4 Substitution mit Gammalinolensäure (GLS) – Widersprüchliche Resultate

Unter der Annahme, eine selektive Gabe der bei A potentiell verminderten GLS könnten die atopischen Symptome abgeschwächt, oder sogar ganz unterdrückt werden wurden zahlreiche placebokontrollierten Studien durchgeführt. Auch erhoffte man sich diesbezüglich Veränderungen des Plasma- und Muttermilch-Fettsäure-Spiegels.

Der Desaturationsschritt wird durch Verabreichung von GLS in Form von Pflanzenöl in verschiedenen Dosierungen umgangen.

Das häufig verwendete Nachtkerzenöl (*Oenothera biennis oleum*) enthält 8,9% GLS, 74,7% cis-LS, 6,8% Palmitinsäure, 7,7% Ölsäure und 1,9% Stearinsäure (Kerscher und Korting, 1992). Um Plasma oder Muttermilch mit LK-MUFS anzureichern sind Öle mit hohem GLS-Gehalt, wie z.B. Nachtkerzenöl, Borretschöl oder das Öl der schwarzen Johannisbeere am besten geeignet. Keine Erhöhung der LK-MUFS Spiegel ergab sich durch Gabe von z.B. Leinöl, das hohe LS-Spiegel enthält (Gibson und Rassias, 1990).

Als geeignete Placebosubstanz empfahlen Horrobin et al. (1991) flüssiges Paraffin, da es den Fettsäuremetabolismus nicht beeinflusst.

4.4.1 Positive klinische Resultate

Cant et al., (1991) schlagen vor, Nachtkerzenöl allgemein Stillenden zu verordnen, da es dem physiologisch auftretenden Abfall der essentiellen FS und LK-MUFS (Yu et al., 1998) entgegenwirkt (siehe auch 4.3 I und II). Signifikante Anstiege von LS, GLS und DGLS in der Muttermilch wurden erzielt.

Einige Autoren berichteten über eine vollständige oder teilweise Verbesserung der klinischen Symptome bei Erwachsenen oder Kindern mit atopischer Dermatitis in verschiedenen Schweregraden (Lovell et al., 1981; Wright und Burton, 1982; Manku et al.,

1982, 1984, 1988; Wright, 1985; Schalin Karrila et al., 1987; Guenther und Wexler, 1987; Schalin-Karrila M et al., 1987; Meigel et al., 1987; Morse et al., 1989; Stewart et al., 1991; Nissen et al., 1988; Bordoni et al., 1988; Biagi et al., 1988, 1994; Rippe, 1993; Korsch et al., 1993; Tronnier et al., 1994; Fiocchi et al., 1994; Hollmann et al., 1996, Antila und Westermarck, 1996; Andreassi et al., 1997), verlängerte rezidivfreie Intervalle und bessere therapeutische Erfolge bei Rezidiven (Wehrmann et al., 1987), Milderung der prämenstruellen Ekzemschübe (Humphreys et al., 1994).

Aus von Manku et al. (1982, 1984, 1988) durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studien resultierte eine teilweise Normalisierung der Phospholipidzusammensetzung: Die GLS war leicht erhöht, eine signifikante Erhöhung zeigte sich bei der DGLS. In Folgestudien wurde auch eine signifikante Erhöhung der AS erzielt. Außerdem wurde eine Normalisierung der Prostaglandin E₁-Synthese beobachtet. Aus der Metaanalyse von Morse et al., (1989) geht hervor, dass in 9 Studien mit gleichem Studiendesign eine deutliche Besserung der AD besteht ($p < 0,0001$). Der Beurteilung wurde das Ausmaß der Entzündung, der Hauttrockenheit, der Abschuppung und der allgemeine Schweregrad zugrundegelegt. Am besten konnte der Juckreiz beeinflusst werden.

In Studien, in denen das FS-Muster der Plasmaphospholipide bestimmt wurde, gab es eine positive Korrelation des Anstiegs der DGLS und AS Plasmaspiegel und der Besserung der klinischen Symptome.

Die GLS-Substitution ergab eine signifikante Reduktion der Steroide (Wright und Burton, 1982; Schalin-Karrila et al., 1987; Stewart et al., 1991; Korsch et al., 1993), sowie eine signifikante Verbesserung der typischen rauhen Haut (Nissen et al., 1988).

Iversen et al., (1992) erklärten die Verbesserung der Entzündung durch erhöhte DGLS-Spiegel. Der Abbau von DGLS im Plasma und in der Haut unter dem Einfluss der aus Leukozyten stammenden Enzyme Cyclooxygenase und Lipooxygenase führt zur selektiven Hemmung des entzündungsfördernden Leukotriens LTB₄. Verantwortlich ist vermutlich der DGLS Metaboliten 15-HETE.

4.4.2 Keine Verbesserung durch GLS-Substitution

Andere Studien konnten die oben genannten Erfolge nicht bestätigen.

Bamford et al., (1985) und Skogh M, (1986) berichteten über ausgebliebene oder nur sehr geringe klinische Verbesserung der AD. Die LK-MUFS im Plasma zeigten keinen signifikanten Anstieg.

Bamford untersuchte in einer doppelblinden Crossover-Studie 123 Patienten mit atopischer Dermatitis mittleren Grades unter einer 6-monatigen oralen Nachtkerzenöl- bzw. Paraffinöl Substitution. 13 Patienten litten unter Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Blähungen.

Berth-Jones und Graham-Brown, (1993) fanden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie weder Wirkungen auf den klinischen Status, noch auf den Steroidverbrauch. Der klinische Status wurde sowohl vom Untersucher als auch vom Patienten selbst beurteilt.

Whitaker et al., (1996) überprüften die Wirkung von NKÖ bei chronischem Handekzem und fanden im Vergleich zum Placebo keine signifikante Besserung des Hautzustandes.

Ebden et al. (1991) fanden zwar eine Erhöhung der GLS und DGLS Konzentrationen, dagegen keine Beeinflussung der AS Konzentrationen. Vermutlich ist durch die hohen GLS Dosen die D6D herunter reguliert.

Leichsenring et al. (1995) wiesen auf die noch unerforschten, aber wahrscheinlichen Nebenwirkungen eines andauernden Konsums von GLS-Präparaten hin. Große Mengen der DGLS, der potenten Vorstufe der hoch aktiven Eicosanoidhormone, können zu einem iatrogen herbeigeführten Ungleichgewicht in LK-MUFS enthaltenden Membranen führen, einhergehend mit gesteigerter Empfindlichkeit für Oxidationsschäden.

4.5 Stillen und Atopie

4.5.1 Positive Effekte des Stillens

Stillen bewahrt den Säugling zum einen von in Ersatznahrung enthaltenen Allergenen und ist allgemein als Schutz vor der Entwicklung von Allergien anerkannt (Saarinen et al., 1979). Es unterstützt zum anderen sein kindliches Immunsystem passiv durch Antikörperbereitstellung und aktiv durch Förderung dessen Reifung. Muttermilchernährung reduziert wegen ihres hohen Gehalts an spezifischem sekretorischem IgA das kindliche Infektionsrisiko. Dieser Schutz ist bei nicht-atopischen Kindern ausgeprägter, als bei

atopischen Kindern. Kolostrum und reife Milch fördern die Darmreifung und bieten Schutz vor Bakterien und Allergenen. Die für die kindliche Reifung entscheidenden LK-MUFS gelangen über Hydrolyse durch die Lipoproteinlipase aus Lipoproteintriglyceriden in die Muttermilch

Die Konstellation einer stillenden atopischen Mutter wird kontrovers diskutiert. Vandenaspland berichtete (1997), dass es keine bessere hypoallergene Nahrung als Muttermilch gibt. Die Häufigkeit des Auftretens einer Kuhmilchallergie wird durch Stillen vermindert: Bei ausschließlich gestillten Kindern beträgt die Inzidenz 0.5-1.7 % im Gegensatz zu 2-3 % bei mit Kuhmilch gefütterten Kindern. Die geringen Mengen an Betalactoglobulin, die in die Muttermilch übertreten, führen eher zu Toleranz als zu Sensibilisierung.

Die meisten Studien berichteten, dass ausschließliches Stillen während mindestens eines Monats, sowohl bei einer unselektierten als auch bei einer Hochrisikopopulation der Entwicklung einer Kuhmilchallergie (Chandra et al., 1985; Hattevig et al., 1989; Saarienen et al., 1979 und 1997) wie auch der Inzidenz anderer atopischer Manifestationen bis zum Alter von 3 Jahren (Saarinen et al., 1979; Juto et al., 1982) bzw. 7 Jahren (Burr et al., 1993) entgegenwirkt. Dieser Schutzeffekt ist in den ersten 12 Lebensmonaten am stärksten ausgeprägt (Marini et al., 1996) und wird durch Meiden von Nahrungsalergenen, wie Kuhmilch, Hühnereier, Erdnüsse seitens der Mutter und des Kindes, sowie durch Schutz vor schädigenden Umwelteinflüssen noch unterstützt (Hide et al., 1996; Zeiger und Heller, 1995).

Stillen in Kombination mit einer Diät (nicht mehr als ein Ei pro Woche und 200 ml Kuhmilch pro Tag, keine Tomaten, Nüsse oder andere Nahrungsmittel, die bei der Mutter eine Allergie auslösen) bis zum 6. Monat schützt oder verzögert die Manifestation einer Atopie bei Risikokindern (Bardare, 1993).

Saarinen et al. (1997) zeigte, dass langes Stillen als Prophylaxe gegen alle atopischen Manifestationen bis zum Alter von 17 Jahren zu betrachten ist.

Juvonen et al. (1996) untersuchten den Einfluss der Nahrung (im Bezug auf enthaltene Antigene und Fettsäuren). Es erfolgte eine zufällige Verteilung von drei verschiedenen Diäten (Muttermilch, Ersatznahrung mit Kuhmilch, Kasein-Hydrolysatersatznahrung) am 1.-3. Lebenstag von Neugeborenen. Die Ernährung verursachte keine Unterschiede bezüglich der allergischen Manifestationen. Die Dauer des Stillens hatte keine signifi-

kanten Auswirkungen auf das Auftreten von Allergien und Infektionen sowie das Serum IgE.

Einige Autoren vertreten die Meinung, dass sich Stillen allein nicht präventiv bezüglich atopischen Erkrankungen auswirkt (Juvonen et al., 1996; Wjst et al., 1992) und auch keinen Einfluss auf erhöhte IgE Spiegel hat (Gordon et al., 1982).

4.5.2 „Negative“ Effekte des Stillens

Bei Kindern können sich auch während ausschließlichen Stillens allergische Erkrankungen manifestieren. Darum wurde der Einfluss des Abstillens bei 100 Kindern mit AD und Wachstumsverzögerung untersucht. Es zeigte sich ein signifikant positiver Einfluss auf den Schweregrad des Ekzems und die Wachstumsverzögerung. Auch durch Eliminationsdiät der Mutter konnte in einigen Fällen eine Besserung erzielt werden (Iso-lauri, 1999). Sie vertreten die Ansicht, dass Stillen zwar als primäre Prävention gegen Häufigkeit und Schweregrad von Allergien empfohlen werden sollte, bei Kindern aber, die schon eine allergische Erkrankung aufweisen aus dem Grunde der Allergenmeidung aufgegeben werden sollte.

Goldman (1999) diskutierte die Entstehung von Allergien bei gestillten Kindern. Was sind zusätzlich zur genetischen Disposition die Hauptauslöser für atopische Manifestationen bei Säuglingen? In Frage kommen Nahrungsmittelallergene, die entweder direkt oder über die Muttermilch zugeführt werden, ein Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder eine negative Selektion im Rahmen der Evolution.

4.5.3 Schlussfolgerung: Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch als Grundlage einer Stillempfehlung?

Studien, wie die von Duchén et al. (1998) berichteten über ein gestörtes Verhältnis der ω -6 Fettsäuren atopischer Mütter verbunden mit erhöhten LS-Werten und verminderten Konzentrationen der Metabolite der LS in deren Muttermilch-Triglyceriden (Wright und Bolton, 1989; Melnik und Plewig, 1992). Diese Effekte sollen auf dem postulierten Enzymdefekt der D6D basieren (Manku et al., 1982, 1984, 1988).

Diese Ergebnisse konnte die vorliegende Studie nicht erhärten. Somit lassen sich die Fettsäurekonzentrationen bzw. ihre Korrelationen zueinander nicht generell als Marker für eine Atopieerkrankung der Mutter verwenden.

In Anbetracht des normal variierenden Milch-Fettsäurenmusters im Kolostrum von A kann diesbezüglich kein Abraten des Stillens erfolgen, denn es bestehen keine, auf Fettsäurekonzentrationen zurückzuführenden Nachteile atopischer Milch.

Übereinstimmend mit Schroten et al. (1992), die die Fettsäurespiegel von 23 Müttern mit positiver atopischer Anamnese mit denen von 29 NA verglichen, wurden annähernd identische Konzentrationen der Fettsäuren bezüglich der Mittelwerte, der 95% Konfidenzintervalle und der Mittelwerte und Ränge erfasst.

Im Kolostrum sind keine Unterschiede der Konzentrationen der LS und ALS, der Gesamt- ω -3 und ω -6 Fettsäuren und der einzelnen LK-MUFS zwischen A und NA zu finden. (Hamosh, 1998).

Die These, das gestörte Verhältnis der ω -6 Fettsäuren spiegele die Atopie der Mutter wider, wie sie Duchon et al. (1998) vertreten, lässt sich nicht verifizieren.

In dieser Untersuchung wiesen Frauen mit allergischem Asthma sogar eine Tendenz zu erhöhten AS-Spiegeln ($p=0,081$) auf. Daraus kann auch für diese Gruppe keine eindeutige Empfehlung zur, durch die Industrie empfohlenen Substitution mit GLS-haltigen Pflanzenölkapseln während der Stillzeit ausgesprochen werden.

Die gute Korrelation der LK-MUFS der ω -6-Reihe, sowohl bei A als auch bei NA lässt eine weitgehend gleichmäßige Verstoffwechslung der LS vermuten.

Alle Korrelationskoeffizienten der FS der ω -3-Reihe bei A und NA waren positiv. Bei den A korrelierten die FS im Mittel jedoch um 0,09 schlechter. Dies könnte ein Hinweis auf einen störanfälligeren Metabolismus bei den A sein. Diese Beobachtung wiederholt sich allerdings nicht durch signifikant veränderte ω -3-FS-Konzentrationen bei den A.

Bei den Müttern mit AR ließ sich ein signifikant erhöhter D6D-Quotient nachweisen ($p=0,0018$ innerhalb der Untergruppen, bzw. $p=0,0173$ unter Einbezug auch der NA). Es sind keine pathogenetischen Unterschiede der verschiedenen atopischen Manifestationsformen bekannt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Fettsäurezusammensetzung in dieser Untergruppe beobachtet. Also finden sich keine klinischen Auswirkungen des erhöhten D6D-Quotienten.

Bestehen also für gestillte Kinder atopischer Mütter keine Nachteile?

Decsi berichtet (1995), dass reife Säuglinge, die ausschließlich mit der Flasche ernährt wurden, im Alter von 2 und 4 Wochen signifikant erniedrigte AS Werte, mit 8 Wochen signifikant erniedrigte DHS Werte in den Plasmaphospholipiden hatten. Die Ersatznah-

zung hatte den gleichen Gehalt an LS und ALS wie Muttermilch, enthielt jedoch keine LK-MUFS. Der ω -3 und ω -6 Fettsäurestoffwechsel ist im Gegensatz zu dem von vollgestillten Säuglingen nicht ausreichend. In Anbetracht dieser Ergebnisse ist im Hinblick auf eine adäquate Versorgung mit LK-MUFS Stillen auch durch atopische Mütter im ersten Monat auf jeden Fall vorzuziehen.

Zusätzlich wurde die Annahme, die Enzymsysteme von Säuglingen seien für die eigenständige Desaturation und Elongation der essentiellen Fettsäuren zu unreif, von Hamosh (1998) angezweifelt: Nach neueren Erkenntnissen sind LK-MUFS nicht essentielle Nahrungsbestandteile für den Säugling. Säuglinge sind in der Lage, diese aus den 18 Kohlenstoffatome enthaltenden Vorstufen durch die Desaturierung und Elongation in ausreichenden Mengen selbst zu synthetisieren. Dies gilt insbesondere für die ω -6 FS. Die Muttermilch würde nicht als die einzige Quelle für die LK-MUFS angesehen. Die physiologischen Schwankungen im Stoffwechsel der LK-MUFS rühren zum großen Teil aus der Stilldauer und den mütterlichen Körperfettspeichern her, hingegen in geringerem Ausmaß von der mütterlichen Ernährung (Rueda et al., 1998) (siehe 1.2.4). Die ω -3 LK-MUFS sind nach 2-3 Monaten deutlich vermindert, während die ω -6 LK-MUFS, inklusive der AS relativ konstant bleiben (Hamosh 1998).

Die oft empfohlene Substitution mit GLS-haltigen Pflanzenölen während der Schwangerschaft und des Stillens im ersten Monat erscheint im Hinblick auf den Wunsch nach Behebung vermuteter Fettsäure-Defizite der Muttermilch atopischer Mütter nicht sinnvoll.

Allerdings kann hier keine Aussage zum Fettsäuremuster der Milch einer späteren Stillphase gemacht werden, in der eine Substitution möglicherweise von Nutzen wäre (siehe 4.3.1 und 4.3.2; Yu et al., 1998).

4.6 Fehlerquellen

Lipasen und Lipolyse:

Weder Einfrieren bei -20°C noch bei -70°C schützt vor Lipolyse. Jedoch wurde versucht, dieser Prozess durch zügige Aufarbeitung der Milchproben gering zu halten.

Wiederholtes Einfrieren und Auftauen aktiviert die Lipasen, was zu niedrigeren Werten für Triglyceride, und zu höheren Werten für Di- und Monoglyceride, sowie für freie Fettsäuren führt (Bitman et al., 1983). Das Milchfett wird hydrolysiert. Dadurch erfolgt ein Anstieg der freien Fettsäuren bis auf das Doppelte ihrer Ausgangskonzentration. Das Milchfettkügelchen ist nahezu resistent gegen Lipolyse, solange seine Struktur erhalten bleibt. Diese wird durch Einfrieren und Auftauen jedoch zerstört (Berkow et al., 1984). Dies war in einzelnen Fällen nötig, wenn sich z.B. ein Fehler bei der 1. chemischen Aufarbeitung der Muttermilchprobe ereignete.

Die Lipasenaktivität variiert außerdem stark interindividuell, was durch laborchemische Methoden nicht auszugleichen ist.

Studienaufbau, chemische Aufarbeitung und Statistik:

Die zum Vergleich herangezogenen Studien hatten oft unterschiedliche Studiendesigns. Die Zeit der Probengewinnung variierte (Schroten et al., 1992).

Die Angabe der Fettsäurekonzentrationen in Relativwerten erscheint nicht sinnvoll, da in den verschiedenen Studien unterschiedlich viele Fettsäuren zu der Gesamtfettsäuremenge mit einbezogen wurden. Es kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen, was auch eine mögliche Erklärung für die breit gestreuten Ergebnisse der einzelnen Studien liefern könnte. Unter Schaffung von identischen Ausgangsbedingungen wäre bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Anamnese:

Durch eine hohe Motivation an der Studienteilnahme der meisten Frauen war es anamnestisch in einzelnen Fällen schwierig zu entscheiden, ob tatsächlich eine Atopie vorlag, oder es sich um z.B. pseudoallergische Reaktionen, Kontaktallergien oder sonstige Erkrankungen handelte. Zumal nur 19 (54%) der 35 als A eingestuften Frauen zum Anamnesezeitpunkt Symptome aufwiesen.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war eine Analyse des Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Muttermilch von Müttern mit und ohne Atopie. Dabei wurden die einzelnen Fettsäuren hinsichtlich ihrer Absolutkonzentrationen, ihrer Anteile am Gesamtfettgehalt einer Muttermilchprobe, sowie ihrer Position in der zugehörigen Stoffwechselkaskade (ω -3 und ω -6 -Reihe) verglichen. Die Gruppe der A wurde zusätzlich in verschiedene atopische Manifestationsformen untergliedert (AA, AR, AD).

Es galt, einen postulierten Defekt des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms D6D im atopischen Organismus zu untersuchen. Dieser würde sich in einem gestörten ω -3 und ω -6 Fettsäurestoffwechsel widerspiegeln. Reduzierte Konzentrationen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden als ein pathogenetisches Prinzip der Atopie angesehen. Von 35 Frauen mit einer oder mehreren atopischen Erkrankungen sowie von 54 nicht-atopischen Müttern wurde jeweils eine Muttermilchprobe zwischen dem 3. und 5. Tag postpartum gewonnen. Als Analysemethode der bei -20°C tiefgefrorenen Proben wurde nach einer chemischen Aufbereitung nach Lepage die GC gewählt. Die Messergebnisse wurden anschließend mit den Anamnesen verglichen und statistisch aufgearbeitet.

Es zeigte sich annäherungsweise eine Normalverteilung der Konzentrationen der einzelnen Fettsäuren bei A und bei NA mit einer leichten Linksverschiebung..

Für die LS, die ALS, die Gesamt- ω -3 und ω -6 - Fettsäuren sowie der einzelnen langkettigen mehrfach ungesättigten FS ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen A und NA.

Mütter mit AA wiesen tendentiell erhöhte AS-Konzentrationen auf.

Die FS der ω -3 und der ω - 6 Reihen korrelierten in beiden Gruppen positiv miteinander.

Die Korrelationskoeffizienten der ω - 6-FS waren für beide Gruppen durchschnittlich $r > 0,8$ und korrelierten damit gut. Am besten korrelierte in beiden Gruppen LS mit AS.

Dies lässt auf eine weitgehend gleichmäßige Verstoffwechslung der LS schließen

Die FS des ω -3-Stoffwechsels hingegen korrelierten mit durchschnittlich $r < 0,8$ bei den A und den NA schlechter. Bei den A korrelierte nur AS mit EPS gut. Die Korrelationskoeffizienten der folgenden FS waren alle $r < 0,8$ (durchschnittlich $r = 0,69$). Bei den NA korrelierten die ω -3-FS mit durchschnittlich $r = 0,78$ besser. Folglich kann ein leicht ver-

änderter Metabolismus bei den A postuliert werden

Die „Nullwerte“ für die GLS stehen in keinem Zusammenhang mit dem Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Atopie.

Der postulierte Enzymdefekt der D6D bei A, welche sowohl im ω -3 als auch im ω -6 Fettsäurestoffwechsel eine Schlüsselfunktion einnimmt, lässt sich in der Art und Weise, wie er von den Autoren postuliert wurde, nicht bestätigen. Jedoch zeigte sich in der Untergruppe AR ein signifikant erhöhter D6D-Quotient, der auf eine verminderte Aktivität dieses Enzyms schließen lässt. Allerdings finden sich keine Störungen der Fettsäurezusammensetzung in der Muttermilch dieser Mütter

Es bestehen keine auf Fettsäurekonzentrationen zurückzuführenden Nachteile atopischer Milch. Somit erscheint eine Substitution mit GLS-haltigen Ölen für schwangere und stillende A mit dem Ziel einer adäquaten Versorgung des Kindes nicht sinnvoll. Dies gilt zumindest für den 1. Monat postpartum.

Um zu klären, ob die leichten Unterschiede der Fettsäurezusammensetzung in der Untergruppe AA und die schlechtere Korrelation der ω -3-LK-MUFS der A auf endogenen Pathogenesemechanismen oder exogenen Einflussfaktoren beruhen, bedarf es weiterer Nachforschung.

6 Tabellenanhang

Tabelle 1: Präzision der FS-Konzentrationen in der Serie (in mg/dl)

Fettsäure	Formel	MW	SD	CV
Laurinsäure	C12:0	69,841	4,426	0,063
Myristinsäure	C14:0	65,798	3,359	0,051
Pentadecansäure	C15:0	2,765	0,112	0,041
Palmitinsäure	C16:0	226,464	10,803	0,048
Palmitoleinsäure	C16:1 n7	20,348	0,960	0,047
Margarinsäure	C17:0	3,697	0,155	0,042
Stearinsäure	C18:0	70,218	3,151	0,045
Ölsäure	C18:1 n9	358,764	16,332	0,046
Octadecensäure	C18:1 n7	24,907	0,720	0,029
Linolsäure	C18:2 n6	157,718	7,764	0,049
gamma-Linolensäure	C18:3 n6	1,283	0,035	0,027
alpha-Linolensäure	C18:3 n3	14,290	0,662	0,046
Arachinsäure	C20:0	2,398	0,118	0,049
Eicosadiensäure	C20:2 n6	5,108	0,250	0,049
Eicosatriensäure	C20:3 n6	4,647	0,207	0,045
Arachidonsäure	C20:4 n6	6,732	0,290	0,043
Eicosapentaensäure	C20:5 n3	0,473	0,024	0,050
Docosatetraensäure	C22:4 n6	1,661	0,079	0,047
Docosapentaensäure	C22:5 n3	1,827	0,125	0,069
Docosahexaensäure	C22:6 n3	2,226	0,254	0,114

Legende:

* = In dieser Probe war die Fettsäurekonzentration < ca. 0,1 mg/dl und konnte deshalb nicht nachgewiesen werden.

** = Diese Fettsäure-Peaks konnten nicht integriert werden, da sie nach dem eingestellten Zeitfenster eluiert wurden. Bei Fehlen einer Fettsäure wurden keine RW oder/und Quotienten errechnet.

MW = Mittelwert.

SD = Standardabweichung.

CV = Variationskoeffizient

RW = Relativwert einer Fettsäurekonzentration im Verhältnis zur Konzentration aller bestimmten Fettsäuren einer Muttermilchprobe.

Tabelle 2: Präzision der FS-Konzentrationen von Tag zu Tag (in mg/dl)

Fettsäure	Formel	MW	SD	CV
Laurinsäure	C12:0	50,871	4,382	0,086
Myristinsäure	C14:0	47,977	4,292	0,089
Pentadecansäure	C15:0	2,087	0,141	0,068
Palmitinsäure	C16:0	167,254	14,835	0,089
Palmitoleinsäure	C16:1 n7	15,015	1,362	0,091
Margarinsäure	C17:0	2,773	0,244	0,088
Stearinsäure	C18:0	52,846	4,443	0,084
Ölsäure	C18:1 n9	266,427	23,978	0,090
Octadecensäure	C18:1 n7	19,009	1,668	0,088
Linolsäure	C18:2 n6	116,256	10,497	0,090
gamma-Linolensäure	C18:3 n6	1,065	0,066	0,062
alpha-Linolensäure	C18:3 n3	10,644	0,944	0,089
Arachinsäure	C20:0	1,885	0,124	0,066
Eicosadiensäure	C20:2 n6	3,793	0,342	0,090
Eicosatriensäure	C20:3 n6	3,525	0,280	0,079
Arachidonsäure	C20:4 n6	5,192	0,411	0,079
Eicosapentaensäure	C20:5 n3	0,000	0,000	0,000
Docosatetraensäure	C22:4 n6	1,202	0,181	0,151
Docosapentaensäure	C22:5 n3	1,342	0,128	0,095
Docosahexaensäure	C22:6 n3	1,869	0,191	0,102

Tabelle 3: Messdaten der ω -6 FS bei Atopikerinnen (A) (in mg/dl)

Nr.	Atopie	LS	GLS	DGLS	AS	DTS
1	1	93,757	1,268	9,513	9,979	3,996
2	23	148,202	1,263	6,377	10,923	3,414
3	1	137,802	1,295	11,597	11,575	5,373
12	23	172,306	2,135	13,024	14,894	6,114
16	2	49,992	*	2,759	5,203	2,085
22	3	134,648	*	10,129	17,182	10,059
24	2	95,639	*	4,441	7,495	2,920
26	123	158,189	0,449	12,999	16,643	10,644
28	2	207,778	1,931	11,877	13,506	5,298
29	23	201,299	0,761	10,535	13,669	5,225
31	12	273,809	1,007	11,708	16,263	7,670
34	23	197,941	0,593	8,721	13,839	6,943
38	23	87,336	*	6,778	11,461	6,516
41	12	110,433	0,785	6,237	10,101	3,363
42	123	68,404	0,510	4,044	6,709	1,970
51	2	90,491	*	5,619	7,816	3,730
53	3	73,338	0,486	7,428	11,340	6,401
59	2	86,651	*	4,546	6,856	3,281
64	2	54,874	*	4,667	6,210	2,905
66	2	113,086	*	4,851	10,582	3,321
67	2	187,566	1,206	11,480	13,817	4,738
68	1	113,900	0,701	6,673	10,674	4,279
70	123	63,732	*	2,978	5,869	3,666
74	123	125,505	*	5,209	11,287	7,299
78	2	110,755	0,799	6,755	8,897	2,836
81	123	74,122	0,387	6,923	8,482	5,566
82	23	155,596	*	10,703	21,006	11,576
84	2	69,218	*	4,528	7,117	2,412
85	2	57,020	*	2,918	6,247	2,029
86	1	64,794	0,639	6,578	8,725	3,967
87	1	34,523	*	2,336	4,677	2,354
88	123	113,978	0,569	6,551	9,129	2,690
89	12	77,845	1,048	7,660	7,056	3,242
90	2	512,672	2,434	19,950	38,381	12,716
91	2	93,333	*	4,831	5,935	1,738

Legende:

„Atopie“ ist aufgeteilt in die Untergruppen:

1= Atopische Dermatitis; **2**= Allergische Rhinitis; **3**= Allergisches Asthma

12= Zugehörigkeit zu Untergruppe **1 und 2**

123 = Zugehörigkeit zu Untergruppe **1 und 2 und 3**

* = In dieser Probe war die Fettsäurekonzentration < ca. 0,1 mg/dl und konnte deshalb nicht nachgewiesen werden.

** = Diese Fettsäure-Peaks konnten nicht integriert werden, da sie nach dem eingestellten Zeitfenster eluiert wurden. Bei Fehlen einer Fettsäure wurden keine RW oder/und Quotienten errechnet.

Nr.	LS	GLS	DGLS	AS	DTS
4	226,376	0,851	17,092	24,979	17,422
5	70,597	*	4,875	7,257	3,035
6	110,456	*	6,175	8,821	3,538
7	84,447	*	3,941	3,951	1,208
9	27,515	0,167	1,289	2,871	1,075
10	48,224	*	3,749	3,066	1,702
11	71,276	*	4,503	6,837	4,785
13	151,204	1,681	12,573	12,351	5,22
14	206,331	2,194	11,85	16,312	5,494
15	74,193	*	4,383	7,616	2,866
17	228,292	*	13,279	26,235	13,626
18	77,279	0,352	11,156	9,811	10,795
19	267,948	0,638	10,291	21,539	8,192
20	56,883	*	3,997	6,69	3,235
21	97,74	*	6,389	10,126	6,055
23	135,799	0,545	6,998	8,911	4,847
25	128,287	*	7,185	11,408	3,656
27	192,182	0,418	9,426	17,893	7,515
30	225,35	0,302	9,595	18,421	10,355
32	46,231	*	3,912	6,6	3,491
33	87,08	*	8,468	7,65	5,479
35	116,895	0,456	7,396	9,75	6,539
36	88,216	0,924	7,484	7,71	3,922
37	144,166	0,842	9,821	10,544	4,382
39	141,238	0,401	8,084	16,448	7,679
40	161,745	0,637	6,57	9,554	3,622
43	67,452	*	3,557	6,59	2,633
44	38,165	*	2,216	3,776	1,369
45	96,969	0,746	4,044	6,101	1,682
46	177,614	0,508	13,019	22,424	11,266
47	24,971	*	1,163	2,198	1,059
48	137,399	*	7,312	11,583	4,348
49	41,467	*	4,239	4,806	1,655
50	133,442	0,565	5,779	8,999	3,487
53	89,703	*	3,981	6,992	2,435
54	84,24	*	4,125	8,765	2,724
55	71,971	0,562	6	7,281	2,933
56	272,483	1,698	10,747	13,604	3,75
57	31,751	*	1,691	3,44	1,583
58	95,607	0,661	6,844	8,731	5,83
60	11,928	0,52	5,672	5,727	2,294
61	75,21	0,376	6,818	10,701	5,728
62	65,646	*	4,239	6,496	2,28
63	42,453	*	2,995	3,481	1,129
65	80,482	0,459	4,9	7,437	2,51
69	190,428	1,651	13,439	15,355	7,243
71	82,472	0,426	7,474	9,986	5,375
72	79,378	0,55	6,665	7,522	3,987
73	96,255	0,431	4,634	6,839	2,763
75	51,484	0,385	3,752	4,437	2,116
76	61,08	0,693	6,699	6,355	3,18
77	46,27	*	2,748	5,017	24
79	87,474	0,512	5,953	7,534	3,462
80	276,669	0,495	17,743	21,857	16,984

Tabelle 4: Messdaten der ω -6 FS bei Nichtatopikerinnen (NA) (in mg/dl)

Tabelle 5: Relativwerte der ω -6 FS, bezogen auf die Summe der Konzentrationen aller bestimmten Fettsäuren (in mg/dl) einer Muttermilchprobe bei Atopikerinnen (A)

Nr.	Atopie	RwLS	RwGLS	RwDGLS	RwAS
1	1	7,617	0,103	0,773	0,811
3	1	9,269	0,087	0,780	0,779
68	1	8,817	0,054	0,517	0,826
86	1	7,404	0,073	0,752	0,997
87	1	9,156	*	0,620	1,240
16	2	8,617	*	0,476	0,897
24	2	9,671	*	0,449	0,758
28	2	12,357	0,115	0,706	0,803
51	2	10,169	*	0,631	0,878
59	2	11,930	*	0,626	0,944
64	2	9,146	*	0,778	1,035
66	2	8,256	*	0,354	0,773
67	2	8,798	0,057	0,538	0,648
78	2	11,108	0,080	0,677	0,892
84	2	7,987	*	0,522	0,821
85	2	8,642	*	0,442	0,947
90	2	14,187	0,067	0,552	1,062
91	2	9,915	*	0,513	0,631
22	3	9,080	*	0,683	1,159
53	3	7,339	0,049	0,743	1,135
31	12	9,417	0,035	0,403	0,559
41	12	10,378	0,074	0,586	0,949
89	12	10,728	0,144	1,056	0,972
2	23	11,946	0,102	0,514	0,880
12	23	10,377	0,129	0,784	0,897
29	23	11,061	0,042	0,579	0,751
34	23	9,348	0,028	0,412	0,654
38	23	9,256	*	0,718	1,215
82	23	9,969	*	0,686	1,346
26	123	7,602	0,022	0,625	0,800
42	123	9,584	0,071	0,567	0,940
70	123	8,862	*	0,414	0,816
74	123	12,035	*	0,500	1,082
81	123	6,788	0,035	0,634	0,777
88	123	9,251	0,046	0,532	0,741

(Fehlende Messwerte der Docosahexaensäure (DHS) bei Proben-Nr. 33 und 40 , sowie der Docosapentaensäure- und DHS bei Probe Nr.58).

Tabelle 6: Relativwerte der ω -6 FS, bezogen auf die Summe der Konzentrationen aller bestimmten Fettsäuren (in mg/dl) einer Muttermilchprobe bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Nr.	RwLS	RwGLS	RwDGLS	RwAS
4	10,463	0,039	0,790	1,154
5	9,692	*	0,669	0,996
6	8,590	*	0,480	0,686
7	14,975	*	0,699	0,701
9	7,570	0,046	0,355	0,790
10	9,906	*	0,770	0,630
11	11,550	*	0,730	1,108
13	9,444	0,105	0,785	0,771
14	12,755	0,136	0,733	1,008
15	10,434	*	0,616	1,071
17	9,373	*	0,545	1,077
18	6,866	0,031	0,991	0,872
19	9,343	0,022	0,359	0,751
20	7,329	*	0,515	0,862
21	8,807	*	0,576	0,912
23	10,440	0,042	0,538	0,685
25	9,951	*	0,557	0,885
27	9,095	0,020	0,446	0,847
30	12,898	0,017	0,549	1,054
32	6,355	*	0,538	0,907
33	**	**	**	**
35	9,706	0,038	0,614	0,810
36	10,218	0,107	0,867	0,893
37	7,707	0,045	0,525	0,564
39	8,361	0,024	0,479	0,974
40	**	**	**	**
43	9,856	*	0,520	0,963
44	9,715	*	0,564	0,961
45	13,510	0,104	0,563	0,850
46	9,011	0,026	0,661	1,138
47	11,151	*	0,519	0,982
48	9,969	*	0,531	0,840
49	6,947	*	0,710	0,805
50	10,790	0,046	0,467	0,728
52	10,813	*	0,480	0,843
54	8,925	*	0,437	0,929
55	9,567	0,075	0,798	0,968
56	16,326	0,102	0,644	0,815
57	8,753	*	0,466	0,948
58	**	**	**	**
60	1,993	0,087	0,948	0,957
61	8,405	0,042	0,762	1,196
62	9,561	*	0,617	0,946
63	7,779	*	0,549	0,638
65	10,134	0,058	0,617	0,936
69	8,421	0,073	0,594	0,679
71	8,312	0,043	0,753	1,006
72	7,730	0,054	0,649	0,732
73	10,722	0,048	0,516	0,762
75	10,944	0,082	0,798	0,943
76	6,655	0,076	0,730	0,692
77	8,860	*	0,526	0,961
79	9,027	0,053	0,614	0,777
80	13,619	0,024	0,873	1,076

Tabelle 7: Messdaten der omega-3 FS bei Atopikerinnen (A) (in mg/dl)

Nr.	Atopie	ALS	EPS	DPS	DHS
1	1	5,503	1,512	3,717	3,880
2	23	7,792	2,070	2,767	2,250
3	1	10,995	2,265	4,955	3,880
12	23	13,085	1,996	4,253	5,722
16	2	3,943	0,858	1,638	1,724
22	3	6,880	2,903	5,897	8,425
24	2	5,274	2,283	2,885	5,653
26	123	11,591	3,569	6,813	9,421
28	2	8,929	3,572	3,977	5,276
29	23	10,580	3,346	4,059	6,993
31	12	15,785	5,226	5,677	10,157
34	23	12,757	3,479	6,229	4,999
38	23	4,753	2,362	4,670	6,889
41	12	7,520	2,804	3,010	6,714
42	123	3,890	1,842	1,596	2,897
51	2	5,254	1,575	3,478	4,224
53	3	7,707	1,474	5,542	6,613
59	2	5,225	1,395	3,103	6,624
64	2	3,171	1,145	2,639	5,731
66	2	8,274	2,926	2,976	5,927
67	2	10,893	3,647	4,270	8,741
68	1	7,701	2,211	3,749	10,215
70	123	3,852	1,159	1,855	3,777
74	123	7,555	2,085	3,209	8,044
78	2	6,932	2,186	2,601	5,665
81	123	5,967	2,207	3,327	8,307
82	23	6,885	2,569	7,912	13,685
84	2	4,974	1,667	2,584	1,937
85	2	3,764	1,384	1,538	2,310
86	1	4,201	1,710	2,693	3,131
87	1	1,744	0,747	1,618	1,675
88	123	6,479	2,450	2,959	3,006
89	12	3,718	1,390	2,062	2,871
90	2	30,180	6,052	10,557	8,828
91	2	6,409	1,453	2,271	2,565

Tabelle 8: Messdaten der omega-3 FS bei Nicht-Atopikerinnen (NA) (in mg/dl)

Nr.	ALS	EPS	DPS	DHS
4	11,214	4,322	11,741	10,375
5	3,512	1,282	2,103	2,776
6	9,349	1,944	3,203	3,264
7	5,524	0,941	1,067	2,138
9	1,831	*	0,737	1,126
10	2,706	*	1,225	1,997
11	3,504	0,827	2,718	2,014
13	7,170	2,317	4,219	5,280
14	9,430	2,727	4,661	5,380
15	3,815	1,339	2,671	2,869
17	13,299	3,780	9,235	9,579
18	5,027	2,347	7,781	7,852
19	11,352	4,428	5,708	8,972
20	3,466	1,611	2,953	3,077
21	4,909	2,157	3,297	4,513
23	10,576	1,682	3,064	4,936
25	8,489	2,196	2,562	5,400
27	15,342	4,470	6,205	11,493
30	8,180	3,622	5,385	9,437
32	2,643	1,602	2,126	3,645
33	4,783	1,640	4,683	*
35	9,201	2,650	3,804	5,146
36	4,495	1,582	2,514	4,237
37	10,024	3,663	3,565	5,899
39	9,469	3,702	5,654	7,942
40	9,074	2,055	4,520	*
43	3,344	1,768	2,122	3,633
44	2,206	1,025	0,942	1,865
45	4,453	1,778	1,479	2,744
46	9,824	5,060	7,073	10,891
47	0,885	*	0,783	1,363
48	8,457	2,591	5,015	9,443
49	3,370	1,645	1,749	2,179
50	13,147	1,984	5,026	4,893
52	6,621	1,517	4,775	3,662
54	5,248	1,951	2,413	3,159
55	4,582	1,644	2,933	3,549
56	15,407	3,190	5,516	8,783
57	1,705	0,698	1,342	1,835
58	4,681	0,998	**	**
60	5,361	0,936	1,232	2,025
61	4,072	1,696	4,262	8,853
62	4,208	1,337	2,952	5,408
63	2,471	0,760	0,981	1,647
65	3,857	1,335	1,995	3,428
69	13,158	3,426	5,667	11,990
71	5,591	1,718	4,236	9,761
72	5,002	1,327	2,732	5,843
73	5,320	1,292	2,386	4,349
75	2,908	0,909	1,608	2,401
76	4,621	1,727	2,225	6,215
77	2,230	1,039	2,479	4,922
79	5,824	2,200	3,582	7,886
80	9,639	3,758	5,719	14,973

Tabelle 9: Relativwerte der ω -3 FS, bezogen auf die Summe der Konzentrationen aller bestimmten Fettsäuren (in mg/dl) einer Muttermilchprobe bei Atopikerinnen (A)

Nr.	Atopie	RWALS	RWEPS	RwDPS	RwDHS
1	1	0,447	0,123	0,302	0,315
3	1	0,740	0,152	0,333	0,261
68	1	0,596	0,171	0,290	0,791
86	1	0,480	0,195	0,308	0,358
87	1	0,463	0,198	0,429	0,444
16	2	0,680	0,148	0,282	0,297
24	2	0,533	0,231	0,292	0,572
28	2	0,531	0,212	0,237	0,314
51	2	0,590	0,177	0,391	0,475
59	2	0,719	0,192	0,427	0,912
64	2	0,529	0,191	0,440	0,955
66	2	0,604	0,214	0,217	0,433
67	2	0,511	0,171	0,200	0,410
78	2	0,695	0,219	0,261	0,568
84	2	0,574	0,192	0,298	0,224
85	2	0,570	0,210	0,233	0,350
90	2	0,835	0,167	0,292	0,244
91	2	0,681	0,154	0,241	0,272
22	3	0,464	0,196	0,398	0,568
53	3	0,771	0,147	0,555	0,662
31	12	0,543	0,180	0,195	0,349
41	12	0,707	0,264	0,283	0,631
89	12	0,512	0,192	0,284	0,396
2	23	0,628	0,167	0,223	0,181
12	23	0,788	0,120	0,256	0,345
29	23	0,581	0,184	0,223	0,384
34	23	0,602	0,164	0,294	0,236
38	23	0,504	0,250	0,495	0,730
82	23	0,441	0,165	0,507	0,877
26	123	0,557	0,172	0,327	0,453
42	123	0,545	0,258	0,224	0,406
70	123	0,536	0,161	0,258	0,525
74	123	0,724	0,200	0,308	0,771
81	123	0,546	0,202	0,305	0,761
88	123	0,526	0,199	0,240	0,244

Tabelle 10: Relativwerte der ω -3 FS, bezogen auf die Summe der Konzentrationen aller bestimmten Fettsäuren (in mg/dl) einer Muttermilchprobe bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Nr.	RWALS	RWEPS	RwDPS	RwDHS
4	0,518	0,200	0,543	0,480
5	0,482	0,176	0,289	0,381
6	0,727	0,151	0,249	0,254
7	0,980	0,167	0,189	0,379
9	0,504	0,000	0,203	0,310
10	0,556	0,000	0,252	0,410
11	0,568	0,134	0,440	0,326
13	0,448	0,145	0,264	0,330
14	0,583	0,169	0,288	0,333
15	0,536	0,188	0,376	0,403
17	0,546	0,155	0,379	0,393
18	0,447	0,209	0,691	0,698
19	0,396	0,154	0,199	0,313
20	0,447	0,208	0,380	0,396
21	0,442	0,194	0,297	0,407
23	0,813	0,129	0,236	0,379
25	0,659	0,170	0,199	0,419
27	0,726	0,212	0,294	0,544
30	0,468	0,207	0,308	0,540
32	0,363	0,220	0,292	0,501
33	**	**	**	**
35	0,764	0,220	0,316	0,427
36	0,521	0,183	0,291	0,491
37	0,536	0,196	0,191	0,315
39	0,561	0,219	0,335	0,470
40	**	**	**	**
43	0,489	0,258	0,310	0,531
44	0,562	0,261	0,240	0,475
45	0,620	0,248	0,206	0,382
46	0,498	0,257	0,359	0,553
47	0,395	0,000	0,350	0,609
48	0,614	0,188	0,364	0,685
49	0,565	0,276	0,293	0,365
50	1,063	0,160	0,406	0,396
52	0,798	0,183	0,576	0,441
54	0,556	0,207	0,256	0,335
55	0,609	0,219	0,390	0,472
56	0,923	0,191	0,330	0,526
57	0,470	0,192	0,370	0,506
58	**	**	**	**
60	0,896	0,156	0,206	0,338
61	0,455	0,190	0,476	0,989
62	0,613	0,195	0,430	0,788
63	0,453	0,139	0,180	0,302
65	0,486	0,168	0,251	0,432
69	0,582	0,152	0,251	0,530
71	0,564	0,173	0,427	0,984
72	0,487	0,129	0,266	0,569
73	0,593	0,144	0,266	0,484
75	0,618	0,193	0,342	0,510
76	0,503	0,188	0,242	0,677
77	0,427	0,199	0,475	0,943
79	0,601	0,227	0,370	0,814
80	0,474	0,185	0,282	0,737

Tabelle 11: Quotient aus den omega-6 und omega-3 LK-MUFS sowie aus der LS und der omega-6 LK-MUFS bei Atopikerinnen (A)

Nr.	Atopie	GLS+DGLS+AS	EPS+DPS+DHS	GLS+DGLS+AS/ EPS+DPS+DHS	D6D
1	1	20,760	9,109	2,279	4,516
2	23	18,563	7,087	2,619	7,984
3	1	24,467	11,100	2,204	5,632
12	23	30,053	11,971	2,510	5,733
16	2	7,962	4,220	1,887	6,279
22	3	27,311	17,225	1,586	4,930
24	2	11,936	10,821	1,103	8,013
26	123	30,091	19,803	1,520	5,257
28	2	27,314	12,825	2,130	7,607
29	23	24,965	14,398	1,734	8,063
31	12	28,978	21,060	1,376	9,449
34	23	23,153	14,707	1,574	8,549
38	23	18,239	13,921	1,310	4,788
41	12	17,123	12,528	1,367	6,449
42	123	11,263	6,335	1,778	6,073
51	2	13,435	9,277	1,448	6,735
53	3	19,254	13,629	1,413	3,809
59	2	11,402	11,122	1,025	7,600
64	2	10,877	9,515	1,143	5,045
66	2	15,433	11,829	1,305	7,328
67	2	26,503	16,658	1,591	7,077
68	1	18,048	16,175	1,116	6,311
70	123	8,847	6,791	1,303	7,204
74	123	16,496	13,338	1,237	7,608
78	2	16,451	10,452	1,574	6,732
81	123	15,792	13,841	1,141	4,694
82	23	31,709	24,166	1,312	4,907
84	2	11,645	6,188	1,882	5,944
85	2	9,165	5,232	1,752	6,221
86	1	15,942	7,534	2,116	4,064
87	1	7,013	4,040	1,736	4,923
88	123	16,249	8,415	1,931	7,014
89	12	15,764	6,323	2,493	4,938
90	2	60,765	25,437	2,389	8,437
91	2	10,766	6,289	1,712	8,669

Tabelle 12: Quotienten aus den omega-6 und omega-3 LK-MUFS sowie der LS und der omega-6-LK-MUFS bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Nr.	GLS+DGLS+AS	EPS+DPS+DHS	GLS+DGLS+AS/ EPS+DPS+DHS	D6D
4	42,922	26,438	1,623	5,274
5	12,132	6,161	1,969	5,819
6	14,996	8,411	1,783	7,366
7	7,892	4,146	1,904	10,700
9	4,327	1,863	2,323	6,359
10	6,815	3,222	2,115	7,076
11	11,340	5,559	2,040	6,285
13	26,605	11,816	2,252	5,683
14	30,356	12,768	2,378	6,797
15	11,999	6,879	1,744	6,183
17	39,514	22,594	1,749	5,777
18	21,319	17,980	1,186	3,625
19	32,468	19,108	1,699	8,253
20	10,687	7,641	1,399	5,323
21	16,515	9,967	1,657	5,918
23	16,454	9,682	1,699	8,253
25	18,593	10,158	1,830	6,900
27	27,737	22,168	1,251	6,929
30	28,318	18,444	1,535	7,958
32	10,512	7,373	1,426	4,398
33	16,118	6,323	2,549	5,403
35	17,602	11,600	1,517	6,641
36	16,118	8,333	1,934	5,473
37	21,207	13,127	1,616	6,798
39	24,933	17,298	1,441	5,665
40	16,761	**	**	9,650
43	10,147	7,523	1,349	6,647
44	5,992	3,832	1,564	6,369
45	10,891	6,001	1,815	8,904
46	35,951	23,024	1,561	4,940
47	3,361	2,146	1,566	7,430
48	18,895	17,049	1,108	7,272
49	9,045	5,573	1,623	4,585
50	15,343	11,903	1,289	8,697
52	10,973	9,954	1,102	8,175
54	12,890	7,523	1,713	6,535
55	13,843	8,126	1,704	5,199
56	26,049	17,489	1,489	10,460
57	5,131	3,875	1,324	6,188
58	16,236	0,998	16,269	5,889
60	11,919	4,193	2,843	1,001
61	17,895	14,811	1,208	4,203
62	10,735	9,697	1,107	6,115
63	6,476	3,388	1,911	6,555
65	12,796	6,758	1,893	6,290
69	30,445	21,083	1,444	6,255
71	17,886	15,715	1,138	4,611
72	14,737	9,902	1,488	5,386
73	11,904	8,027	1,483	8,086
75	8,574	4,918	1,743	6,005
76	13,747	10,167	1,352	4,443
77	7,765	8,440	0,920	5,959
79	13,999	13,668	1,024	6,249
80	40,095	24,450	1,640	6,900

Tabelle 13: Quotient aus den Relativwerten der omega-6 und den omega-3 LK-MUFS bei Atopikerinnen (A)

Nr.	Atopie	GLS+DGLS+AS	EPS+DPS+DHS	GLS+DGLS+AS/ EPS+DPS+DHS
1	1	1,687	0,740	2,279
3	1	1,646	0,747	2,204
68	1	1,397	1,252	1,116
86	1	1,822	0,861	2,116
87	1	1,860	1,071	1,736
16	2	1,372	0,727	1,887
24	2	1,207	1,094	1,103
28	2	1,624	0,763	2,130
51	2	1,510	1,043	1,448
59	2	1,570	1,531	1,025
64	2	1,813	1,586	1,143
66	2	1,127	0,864	1,305
67	2	1,243	0,781	1,591
78	2	1,650	1,048	1,574
84	2	1,344	0,714	1,882
85	2	1,389	0,793	1,752
90	2	1,682	0,704	2,389
91	2	1,144	0,668	1,712
22	3	1,842	1,162	1,586
53	3	1,927	1,364	1,413
31	12	0,997	0,724	1,376
41	12	1,609	1,177	1,367
89	12	2,173	0,871	2,493
2	23	1,496	0,571	2,619
12	23	1,810	0,721	2,510
29	23	1,372	0,791	1,734
34	23	1,093	0,695	1,574
38	23	1,933	1,475	1,310
82	23	2,032	1,548	1,312
26	123	1,446	0,952	1,520
42	123	1,578	0,888	1,778
70	123	1,230	0,944	1,303
74	123	1,582	1,279	1,237
81	123	1,446	1,267	1,141
88	123	1,319	0,683	1,931

Tabelle 14: Quotient aus den Relativwerten der omega-6 und den omega-3 LK-MUFS bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Nr.	GLS+DGLS+AS	EPS+DPS+DHS	GLS+DGLS+AS/ EPS+DPS+DHS
4	1,984	1,222	1,623
5	1,665	0,846	1,969
6	1,166	0,654	1,783
7	1,400	0,735	1,904
9	1,190	0,513	2,323
10	1,400	0,662	2,115
11	1,838	0,901	2,040
13	1,662	0,738	2,252
14	1,877	0,789	2,378
15	1,687	0,967	1,744
17	1,622	0,928	1,749
18	1,894	1,597	1,186
19	1,132	0,666	1,699
20	1,377	0,984	1,399
21	1,488	0,898	1,657
23	1,265	0,744	1,699
25	1,442	0,788	1,830
27	1,313	1,049	1,251
30	1,621	1,056	1,535
32	1,445	1,014	1,426
33	**	**	**
35	1,461	0,963	1,517
36	1,867	0,965	1,934
37	1,134	0,702	1,616
39	1,476	1,024	1,441
40	**	**	**
43	1,483	1,099	1,349
44	1,525	0,975	1,564
45	1,517	0,836	1,815
46	1,824	1,168	1,561
47	1,501	0,958	1,566
48	1,371	1,237	1,108
49	1,515	0,934	1,623
50	1,241	0,962	1,289
52	1,323	1,200	1,102
54	1,366	0,797	1,713
55	1,840	1,080	1,704
56	1,561	1,048	1,489
57	1,415	1,068	1,324
58	**	**	**
60	1,992	0,701	2,843
61	2,000	1,655	1,208
62	1,564	1,412	1,107
63	1,187	0,621	1,911
65	1,611	0,851	1,893
69	1,346	0,932	1,444
71	1,803	1,584	1,138
72	1,435	0,964	1,488
73	1,326	0,894	1,483
75	1,823	1,045	1,743
76	1,498	1,108	1,352
77	1,487	1,616	0,920
79	1,445	1,410	1,024
80	1,974	1,204	1,640

Tabelle 15: Quotienten aus den Messdaten der AS und anderen FS bei Atopikerinnen (A)

Nr.	Atopie	RatioAS/EPS	RatioAS/DPS	RatioAS/DHS
1	1	6,600	2,685	2,572
3	1	5,110	2,336	2,983
68	1	4,828	2,847	1,045
86	1	5,102	3,240	2,787
87	1	6,261	2,891	2,792
16	2	6,064	3,176	3,018
24	2	3,283	2,598	1,326
28	2	3,781	3,396	2,560
51	2	4,963	2,247	1,850
59	2	4,915	2,209	1,035
64	2	5,424	2,353	1,084
66	2	3,617	3,556	1,785
67	2	3,789	3,236	1,581
78	2	4,070	3,421	1,571
84	2	4,269	2,754	3,674
85	2	4,514	4,062	2,704
90	2	6,342	3,636	4,348
91	2	4,085	2,613	2,314
22	3	5,919	2,914	2,039
53	3	7,693	2,046	1,715
31	12	3,112	2,865	1,601
41	12	3,602	3,356	1,504
89	12	5,076	3,422	2,458
2	23	5,277	3,948	4,855
12	23	7,462	3,502	2,603
29	23	4,085	3,368	1,955
34	23	3,978	2,222	2,768
38	23	4,852	2,454	1,664
82	23	8,177	2,655	1,535
26	123	4,663	2,443	1,767
42	123	3,642	4,204	2,316
70	123	5,064	3,164	1,554
74	123	5,413	3,517	1,403
81	123	3,843	2,549	1,021
88	123	3,726	3,085	3,037

Tabelle 16: Quotienten aus den Messdaten der AS und anderen FS bei Nicht-Atopikerinnen (NA)

Nr.	RatioAS/EPS	RatioAS/DPS	RatioAS/DHS
4	5,780	2,128	2,408
5	5,661	3,451	2,614
6	4,538	2,754	2,703
7	4,199	3,703	1,848
9	**	3,896	2,550
10	**	2,503	1,535
11	8,267	2,515	3,395
13	5,331	2,927	2,339
14	5,982	3,500	3,032
15	5,688	2,851	2,655
17	6,940	2,841	2,739
18	4,180	1,261	1,249
19	4,864	3,773	2,401
20	4,153	2,265	2,174
21	4,694	3,071	2,244
23	5,298	2,908	1,805
25	5,195	4,453	2,113
27	4,003	2,884	1,557
30	5,086	3,421	1,952
32	4,120	3,104	1,811
33	4,665	1,634	**
35	3,679	2,563	1,895
36	4,874	3,067	1,820
37	2,879	2,958	1,787
39	4,443	2,909	2,071
40	4,649	2,114	**
43	3,727	3,106	1,814
44	3,684	4,008	2,025
45	3,431	4,125	2,223
46	4,432	3,170	2,059
47	**	2,807	1,613
48	4,470	2,310	1,227
49	2,922	2,748	2,206
50	4,536	1,790	1,839
52	4,609	1,464	1,909
54	4,493	3,632	2,775
55	4,429	2,482	2,052
56	4,265	2,466	1,549
57	4,928	2,563	1,875
58	8,748	**	**
60	6,119	4,649	2,828
61	6,310	2,511	1,209
62	4,859	2,201	1,201
63	4,580	3,548	2,114
65	5,571	3,728	2,169
69	4,482	2,710	1,281
71	5,813	2,357	1,023
72	5,668	2,753	1,287
73	5,293	2,866	1,573
75	4,881	2,759	1,848
76	3,680	2,856	1,023
77	4,829	2,024	1,019
79	3,425	2,103	0,955
80	5,816	3,822	1,460

7 Literaturverzeichnis

- Andreassi M, Forleo P, Dilorio A, Masci S, Abate G, Amerio P** (1997): Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res*, 25:266-74
- Bamford JTM, Gibson RW, Renier CM** (1985): Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol*, 13:959-65
- Bardare M, Vaccari A, Allievi E, Brunelli L, Coco F, de Gaspari GC, Flauto U** (1993): Influence of dietary manipulation on incidence of atopic disease in infants at risk. *Ann Allergy*, 71(4):366-71
- Berkow SE, Freed LM, Bitman J, Wood DL, Happ B, Hamosh P** (1984): Lipases and lipids in human milk: effect of freeze-thawing and storage. *Pediatr Res*, 18(2):1257-62
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC** (1993): Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet*, 341:1557-60
- Biagi PL, Bordoni A, Hrelia S, Celadon M, Ricci GP, Cannella V, Patrizi A, Specchia F, Masi M** (1994): The effect of gamma-linolenic acid on clinical status, red cell fatty acid composition and membrane microviscosity in infants with atopic dermatitis. *Drugs Exp Clin Res*, XX(2):77-84
- Biagi PL, Bordoni A, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E** (1988): A long-term study on the use of evening primrose oil (EFAMOL) in atopic children. *Drugs Exp Clin Res*, XIV(4) 285-90
- Bitman J, Wood L, Hamosh M, Hamosh P, Metha NR** (1983): Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr*, 38(2):300-312
- Bordoni A, Biagi PL, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E** (1988): Evening primrose oil (EFAMOL) in the treatment of children with atopic eczema. *Drugs Exptl Clin Res*, 14(4):291-97
- Brenner RR** (1982): Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res*, 20:41-48
- Brown WR, Hansen AE** (1937): Arachidonic and linoleic acid of serum in normal and eczematous human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med*, 36:113-7
- Burr GO, Burr MM** (1930): On the nature of fatty acids essentials in nutrition. *J Biol Chem*, 36:587-99
- Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JCM, Merret TG** (1993): Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child*, 68:724-728
- Businco L, Ioppi M, Morse NL, Nisini R, Wright S** (1993): Breast milk from mothers of children with newly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Allergy Clin Immunol*, 91:1134-1139
- Cant A, Shay I, Horrobin DF** (1991): The effect of maternal supplementation with linoleic and gamma-linolenic acids on the fat composition and content of human milk : a placebo controlled trial. *J Nutr Sci Vitaminol Tokyo*, 37:573-579
- Cantani A, Businco L** (1991): Prevention of atopic disease in at risk newborns. *Allergie et Immunologie*, 23(9):387-390

- Chandra RK** (1997): Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr.*, 24:380-388
- Clandinin MT, Chappell JE, van Aerde JE** (1989): Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr Scand*, 351:63-71
- Croner S** (1992): Prediction and detection of allergy development : influence of genetic and environmental factors. *J Pediatr*, 121:58-63
- Decsi T, Thiel I, Koletzko B** (1995): Essential fatty acids in full term infants fed breast milk or formula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 72: F23-F28
- Duchén K, Yu G, Björkstén B** (1998): Atopic sensitisation during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk. *Pediatr Res*, Oct;44(4):478-84
- Emmett PM, Rogers IS** (1997): Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Hum Dev*, 49 Suppl:S7-S28
- Fiocchi A, Sala M, Signorni P, Banderali G, Agostoni C, Riva E** (1994): The efficacy and safety of gamma-linolenic acid in the treatment of infantile atopic dermatitis. *J Int Med Res*, 22:24-32
- Galland L** (1986): Increased requirements for essential fatty acids in atopic individuals. *J Am Coll Nutr*, 5: 213-228
- Galli E, Picardo M, Chini L, Passi S, Moschese V, Terminali O, Paone F, Fraioli G, Rossi, P** (1994): Analysis of polyunsaturated fatty acids in newborn sera : a screening tool for atopic disease ?. *Br J Dermatol*, 130: 752-756
- Galli E, Picardo M, De Luca C** (1989): Essential fatty acids in cord blood lymphocytes of infant at risk for atopy. *Pediatr Res*, 26:519 (abstr.)
- Gibson RA, Kneebone GM** (1981): Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr*, 34:252-257
- Gibson RA, Rassias G** (1990): Infant nutrition and human milk. *Omega-6-essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine*, 283-293
- Goldman AS** (1999): Association of atopic diseases with breast-feeding: Food allergens, fatty acids, and evolution. *J Pediatr*, 134(1):5-7
- Guenther L, Wexler D** (1987): Evening primrose oil in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 17:S 860
- Hall B** (1979): Uniformity of human milk. *Am J Clin Nutr*, 32. 304- 12
- Hamosh M** (1998): Atopic disease and milk fatty acid composition. *Acta Paediatr*, 87:719-20
- Hamosh M** (1998): Long-chain polyunsaturated fatty acids: who needs them?. *Biochem Soc Trans*, 26: 96-103
- Hamosh M, Bitman J** (1992): Human milk in disease: lipid composition. *Lipids*, 27:848-857
- Hanifin JM, Rajka G** (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener Suppl.*, 92:44-47
- Hansen AE** (1937): Serum lipids in eczema and other pathologic conditions. *Am J Dis Child*, 53:933-46
- Hansen AE, Knott EM, Weise HF** (1947): Eczema and essential fatty acids. *Am J Dis Child*, 73:1-16
- Harzer G, Haug M, Dietrich I, Genter PR** (1983): Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am J Clin Nutr*, 37:612-621

- Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Björkstén B, Kjellman NIM** (1989): The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy*, 19:27-32
- Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH** (1996): Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*, 51:89-93
- Hollmann J, Michelsen S, Jansen Th, Plewig G, Rippke F** (1996): Einfluß einer hochdosierten oralen Therapie mit Nachtkerzenöl auf die epidermalen Hautlipidfraktionen bei schwerem atopischem Ekzem. *H+G*, 71(2):115-120
- Horrobin DF** (1993): Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *Am J Clin Nutr*, 57 Suppl.
- Horrobin DF, Ells KM, Morse-Fisher N, Manku MS** (1991): The effects of evening primrose oil, safflower oil and paraffin on plasma fatty acid levels in human: choice of an appropriate placebo for clinical studies on primrose oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 42:245-249
- Humphreys F, Symons JA, Brown HK, Duff GW, Hunter JAA** (1994): The Effects of gamma-linolenic acid on adult eczema and premenstrual exacerbation of eczema. *Eur J Dermatol*, 4:598-603
- Ioppi M, Businco L, Arcese G, Zirnolo G, Nisini R** (1994): Cord blood mononuclear leukocytes of neonates at risk of atopy have a deficiency of arachidonic acid. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 4(6):272-276
- Isolauri E, Tabvanainen A, Peltola T, Arvola T** (1999): Breast feeding of allergic infants. *J Pediatr*, 134(1):27-32
- Iversen L, Fogh K, Kragballe K** (1992): Effect of dihomogammalinolenic acid and its 15-lipoxygenase metabolism on eicosanoid metabolism by human mononuclear leukocytes in vitro: selective inhibition of the 5-lipoxygenase pathway. *Arch Dermatol Res*, 284:222-226
- Jensen RG** (1996): The lipids in human milk. *Prog Lipid Res*, 35: 53-92
- Juto P, Möller C, Engberg S, Björkstén B** (1982): Influence of type of feeding on lymphocyte function and development of infantile allergy. *Clin Allergy*, 12:408-16
- Juvonen P, Mansson M, Andersson C, Jakobsson I** (1996): Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimen during the first three days of life. *Acta Paediatr*, 85:1047-52
- Kerscher MJ, Korting HC** (1992): Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results. *Clin Invest*, 70:167-171
- Koletzko B, Mrotzek M, Bremer HJ** (1988): Fatty acid composition of mature human milk in Germany. *Am J Clin Nutr*, 47:954-9
- Koletzko B, Thiel I, PO Abiodun** (1992): The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr*, 120:62-70
- Korsch E, Weltersbach W, Welters K, Rippke F, Bläker F** (1993): Therapie mit Nachtkerzenöl-Kapseln bei schwerem atopischem Ekzem. *Sozialpädiatrie*, 1:12-17
- Kühn AM** (1998): Quantifizierung von Fettsäuren in Serumlipiden nach Langzeitsubstitution von Fischölpräparaten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Inaugural-Dissertation, Tübingen*,
- Lans DM, Rocklin RE** (1989): Dysregulation of arachidonic acid release and metabolism by atopic mononuclear cells. *Clin Exp Allergy*, 19(1):37-44
- Leichsenring M, Kochsiek U, Paul K** (1995): (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of

- children with atopic bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 6:209-12
- Lepage G, Roy CC** (1986): Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 27:114-120
- Lepage G, Roy CC** (1988): Specific methylation of plasma nonesterified fatty acids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 29:227-235
- Liebich HM, Wirth C, Jakober B** (1991): Analysis of polyunsaturated fatty acids in blood serum after fish oil administration. *J Chromatogr*, 572:1-9
- Lindskov R, Holmer G** (1992): Polyunsaturated fatty acids in plasma, red blood cells and mononuclear cell phospholipids of patients with atopic dermatitis. *Allergy*, 47:517-21
- Lovell CR, Burton JL, Horrobin DF** (1981): Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *Lancet*, Jan 31:278
- Lukkainen P, Salo MK, Nikkari T** (1994): Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 month of lactation. *J Ped Gastroenterol Nutr*, 18:355-60
- Makrides M, Simmer K, Neumann M, Gibson R** (1995): Changes in the polyunsaturated fatty acids of breast milk from mothers of full-term infants over 30 weeks of lactation. *Am J Clin Nutr*, 61:1231-3
- Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, Burton JL** (1982): Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients : defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukot Med*, 9:615-628
- Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL** (1984): Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 110(6):643-8
- Manku MS, Morse-Fisher N, Horrobin DF** (1988): Changes in human plasma essential fatty acid levels as a result of administration of linoleic acid and gamma-linolenic acid. *Eur J Clin Nutr*, 42:55-60
- Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F** (1996): Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl*, 414:1-21
- Martin JC, Bougnoux P, Fignon A, Theret V, Antoine JM, Lamisse F, Conet C** (1993): Dependence of human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr*, 58(5):653-9
- Martin JC, Niyongabo T, Moreau L, Antoine JM, Lanson M, Berger C, Lamisse F, Bougnoux P, Conet C** (1991): Essential fatty acid composition of human colostrum triglycerides: its relationship with adipose tissue composition. *Am J Clin Nutr*, 54:829-35
- Martinez M** (1992): Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*, 120:129-38
- Meigel W, Dettke T, Meigel EM, Lenze U** (1987): Additive orale Therapie der atopischen Dermatitis mit ungesättigten Fettsäuren. *Z Hautkr*, 62(Suppl.1):100-103
- Melnik B, Plewig G** (1992): Are disturbances of omega-6 fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis?. *Acta Derm Venerol Suppl.*, 176:77-85
- Melnik B, Plewig G** (1989): Ein neues Konzept zur Ätiopathogenese und Prävention

- der Atopie. *Hautarzt*, 40(11):685-92
- Melnik B, Plewig G** (1993): Externe Behandlung des atopischen Ekzems mit Gammalinolensäure?. *Hautarzt*, 44(9):604-5
- Melnik B, Plewig G, Tschung T** (1991): Disturbances of essential fatty acid and prostaglandin E-mediated immunoregulation in atopy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 42:125-30
- Melnik B, Plewig G** (1989): Is the origin of atopy linked to deficient conversion of omega-6-fatty acids to prostaglandin E1?. *J Am Acad Dermatol*, 21:557-563
- Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JCM, Allem R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, Jansen CT, Mattila L, Meigel W, Dettke TH, Wexler D, Guenther L, Bordoni A, Patrizi A** (1989): Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol*, 121(1):75-90
- Neville MC, Picciano MF** (1997): Regulation of milk lipid secretion and composition. *Ann Rev Nutr*, 17:159-183
- Nissen HP, Wehrmann W, Kroll U, Kreysel HW** (1988): Veränderungen im Plasma-Lipid-Muster bei Patienten mit Neurodermitis-Beeinflussung durch Applikation ungesättigter Fettsäuren. *Fat Sci Technol*, 7:268-271
- Rasmussen KM** (1992): The influence of maternal nutrition on lactation. *Annu Rev Nutr*, 12:103-17
- Rippke F** (1993): Neue Aspekte in der Therapie des atopischen Ekzems. *Der Hautarzt*, Beilage;44,Heft 9
- Rocklin RE, Thistle L, Gallant L, Manku MS, Horrobin D** (1986): Altered arachidonic acid content in polymorphonuclear and mononuclear cells from patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Lipids*, 21:17-20
- Rueda R, Ramirez M, Salmeron JL** (1998): Gestational age and origin of human milk influence total lipid content and fatty acid contents. *Ann Nutr Metab*, 42:12-22
- Ruiz RGG, Kemeny DM, Price JF** (1992): Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from parental atopy. *Clin Exp Allergy*, 22(8):762-6
- Saarinen K, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Renlund M** (1997): Early feeding of cow's milk formula- a risk for cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol*, 24:461(A)
- Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA** (1979): Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet*, 88:163-8
- Samuelsson B** (1986): Leukotrienes and other lipoxygenase products. *Prog Lipid Res*, 25:13-8
- Schäfer L, Kragballe K** (1991): Supplementation with evening primrose oil in atopic dermatitis: effect on fatty acid in neutrophils and epidermis. *Lipids*, 26:557-560
- Schalin-Karrila M, Mattila L, Jansen CT, Uotila P** (1987): Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *Br J Dermatol*, 117:11-19
- Schoppet J** (1993): Quantifizierung der individuellen Fettsäuren in Serumlipiden bei Hyperlipidämikern und Diabetikern unter Fischöl und in Kombination mit lipidsenkenden Medikamenten. *Inaugural-Dissertation, Tübingen*, S.37
- Schroten H, Schöls K, Melnik B, v.Kries R, Wahn V, Biggemann B** (1992): Breast milk of atopic mothers provides their infants with normal amounts of omega-6-

- fatty acids. *Pediatr Allergy Immunol*, 3:140-3
- Skogh M** (1986): Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acid). *J Am Acad Dermatol*, 15:114-115
- Sprecher H** (1986): The metabolism of (n-3) and (n-6) fatty acids and their oxygenation by platelet cyclooxygenase and lipoxygenase. *Prog Lipid Res*, 25:19-28
- Stewart JCM, Morse PF, Moss M, Horrobin DF, Burton JL, Douglas WS, Gould DJ, Grattan CEH, Hindson TC, Anderson J, Jansen CT, Kennedy CTC, Lindskov R, Strong AMM, Wright S** (1991): Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogam): a multi-centre study. *J Nutr Med*, 2:9-15
- Strannegard IL, Svennerholm L, Strannegard Ö** (1987): Essential fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum of infants with high or low Ig E levels. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 82:422-423
- Stubbs CD, Smith AD** (1990): Essential fatty acids in membrane : physical properties and function. *Biochem Soc Trans*, 18:779-81
- Szentivanyi A** (1968): The beta-adrenergic theory of atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy*, 42:203-207
- Tronnier H, Heinrich U, Aygen S** (1993): Behandlungsstudie der Dermatiis atopica mit ungesättigten Fettsäuren. *H+G*, 68, Heft 9:562-72
- van Steenbergen WM, Kusin JA, de With C, Lacko E, Jansen AAJ** (1983): Lactation performance of mothers with contrasting nutritional status in rural Kenya. *Acta Paediatr Scand*, 72: 805-810
- Vandenplas Y** (1995): The use of hydrolysates in allergy prevention programmes. *Eur J Clin Nutr*, Suppl 1:84-91
- Vandenplas Y** (1997): Myths and facts about breastfeeding: does it prevent a later atopic disease?. *Acta Paediatr*, 86:1283-7
- Vernon RG, Flint DJ** (1983): Control of fatty acid synthesis in lactation. *Proc Nutr Soc*, 42:315-31
- Wahn U, Bergmann RL, Nickel R** (1998): Early life markers of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy*, 28(Suppl.1):20-21
- Wehrmann W, Niedecken H, Bauer R** (1987): Klinische und immunmodulatorische Effekte einer Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren bei atopischer Dermatitis. *Z Hautkr*, 62(Suppl.1):111-115
- Whitaker DK, Cilliers J, de Beer C** (1996): Evening primrose oil (Epogam) in the treatment of chronic hand dermatitis: disappointing results. *Dermatology*, 193(2):115-120
- Whitehead RG, Paul AA** (1981): Infant growth and human milk requirements. *Am J Clin Nutr*, 54: 829-35
- Wjst M, Dold S, Reitmeier P, Wulff A, Nicolai T, von Mutius E** (1992): Does breast feeding prevent asthma and allergy? Results of the Munich asthma and allergy study. *Monatsschr Kinderheilk*, 140:769-74
- Wright S** (1985): Atopic dermatitis and essential fatty acids: a biochemical basis for atopy?. *Acta Derm Venerol Suppl Stockh*, 114:143-145
- Wright S, Bolton C** (1989): Breast milk fatty acids in mothers of children with atopic eczema. *Br J Nutr*, 62:693-697
- Wright S, Burton JL** (1982): Oral evening- primrose-seed oil improves atopic eczema.

Lancet, 20:1120-1122

Yu G, Duchon K, Björkstén B (1998): Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 month of lactation.

Acta Paediatr, 87(7):729-36

Zeiger RS, Heller S (1995): The development and prediction of atopy in high-risk children : follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*, 95:1179-90

8 Danksagung

Ich möchte Herrn Professor Liebich sowie Herrn Professor Lischka für die gemeinsame Übernahme der „Doktorvaterschaft“, die gute Kooperation, das entgegengebrachte Vertrauen und die jederzeit freundliche Bereitstellung von Rat und Tat ganz herzlichst danken.

Ein großes Dankeschön gebührt Herrn Josef Wöll und Frau Heike Enderle, die mich sachkundig und geduldig mit den Labortätigkeiten vertraut machten, und jederzeit bei Schwierigkeiten gerne halfen.

Mit viel fachkundigem und kreativem Engagement und beständiger Motivationshilfe betreute Dr. Matthias Möhrle vom menschlich-dermatologisch-wissenschaftlichen Standpunkt aus meine Arbeit. Merci beaucoup!

Mein weiterer Dank gilt der gesamten Belegschaft der gynäkologischen und geburts-hilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Herrenberg unter der ärztlichen Leitung von Dr. Dieter Förschler für das entgegengebrachte Vertrauen und die Bereitschaft zur Unterstützung. Die Atmosphäre war bezogen auf das Arbeitsklima und die zwischen-menschliche Ebene sehr harmonisch.

89 Mütter aus dem Großraum Herrenberg und Tübingen reagierten trotz der teilweise neuen und auch belastenden Situation kurz nach ihrer Entbindung mit viel Interesse und Bereitschaft zur aktiven Teilnahme. Dafür meinen ganz besonderen Dank!

Danke auch an Dr. Andreas Kühn, der essentielle Vorarbeiten für meine Laborarbeit geleistet hat.

Ohne die menschliche und finanzielle Unterstützung meiner geliebten Eltern Brigitte und Rolf Brückner und meiner Grosseltern Amalie und Ewald Ruf wäre mein Weg durch mein Studium und meine Doktorarbeit unermesslich beschwerlicher gewesen, wenn nicht unmöglich. Ich hoffe, sie wissen, wie dankbar ich Ihnen bin.

Nicht nur in Sachen Layout und schwierigen Computerangelegenheiten konnte ich mich voll auf Matthias Feurer verlassen - mit ihm habe ich alle Höhen und Tiefen geteilt. Eine liebevollere Unterstützung kann man sich nicht wünschen.

9 Lebenslauf

Zur Person:

Name: Ariane Sybille Brückner
geboren am: 23.12.1974
in: Ebingen
Familienstand: ledig
Eltern: Rolf Erich Brückner, Rechtsanwalt
Brigitte Brückner, geb. Ruf, Hausfrau
Geschwister: Denise Hoch, geb. Brückner, Erzieherin

Schulbildung:

1981-85 Grundschole in Balingen
1985-94 Gymnasium Balingen mit Abschluss Abitur

Studium:

seit 10/1994 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
08/1996 Ärztliche Vorprüfung
03/1998 1. Staatsexamen
04/2001 2. Staatsexamen
24/04/2002 3. Staatsexamen

Famulaturen und PJ:

03 -04/1997 Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Prof. Dr. H. A. Hirsch

08-09/1997	Dermatologie, Schwerpunkt Pädiatrische Dermatologie am Hôpital Necker-Enfants Malades in Paris, Prof. Yves de Prost
08-09/1998	Gynäkologie und Geburtshilfe am Kreiskrankenhaus Herrenberg, Dr. med. D. Förschler
08/1999	Pädiatrie an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Prof. Dr. Niethammer
03-04/2000	Dermatologie in der Praxis von Dr. B. Datz, Tübingen
04/2000	Operative Dermatologie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Prof. Dr. H. Breuninger
04/2001	1. Tertial des PJ an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
08/2001	1. Teil des 2. PJ-Tertials am Kantonsspital Münsterlingen/Schweiz in der Allgemein- und Unfallchirurgie bei PD Dr. M. Röthlin.
10/2001	2. Teil des 2. Tertials in der Kinderchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen bei Prof. Dr. P. Schweizer
12/2001	3. Tertial des PJ an der Universitäts-Hautklinik Tübingen bei Prof. Dr. G. Rassner
12/2002	Beginn als ÄiP in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Radiologische Diagnostik bei Prof. C.D. Claussen.