

Einfluss von präkonzeptioneller Omega-3-Fettsäuresubstitution auf den IVF-Erfolg sowie Abort-Raten bei Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums

Kurztitel

Präkonzeptionelle Omega-3-Fettsäuresubstitution und IVF-Erfolg

Arasch Bareksei¹, Christoph Schwermann¹, Gerd Hafner², Sebastian Pfeiffer³, Kathrin Schlatterer^{4,5}

¹ Dental Concept, Praxis für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bahnhofstr. 65, 46562 Voerde

² Universitätsmedizin, Universität Duisburg-Essen, Hufelandstraße 55, D-45147 Essen

³ Labor Todorov, Hüttenstraße 31a, D-40215 Düsseldorf

³ Ärztehaus Mitte, In den Ministergärten 1, D-10117 Berlin

⁴ Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Ferdinand-Sauerbruch-Str., D-17475 Greifswald

⁵ Sankt Gertrauden-Krankenhaus, Institut für Laboratoriumsmedizin, Paretzer Str. 12, D-10713 Berlin

Schlüsselwörter

Omega-3-Fettsäure-Substitution, in-vitro-Fertilisation, Abort-Raten

Korrespondierender Autor

Dr. Arasch Bareksei

Bahnhofstr. 65

46562 Voerde

Tel.: +49-02855-7223

E-Mail: dr.bareksei@zahnarzt-voerde.de

Impact of preconceptional omega-3-fatty acid supplementation on IVF-success and miscarriage rates in patients of a German fertility center

Summary

Based on publications on potential benefits of omega-3-fatty acids an approach of IVF-success modulation by dietary measures was performed in the examined and clearly defined group of patients of a German fertility center.

A group of 52 IVF-patients with a history of at least two miscarriages or unsuccessful fertilization approaches in vitro received periconceptional omega-3-fatty acid supplementation for at time period of at least 3 weeks. The „historical“ control group consisting of 1109 patients without omega-3-fatty acid supplementation was generated out of the fertility center’s patient database. The same inclusion criteria (history of at least two miscarriages or unsuccessful fertilization approaches in vitro) were underlied for both groups. Omega-3-fatty acid supplementation lead to significatly enhanced in vitro fertilization success rates as well as to a significant reduction of miscarriage rates compared to patients in the control group.

The results encourage to conceptualize further age-matched, double-blinded prospective studies in order to verify a positive influence of dietary intervention and life style modification on fertility rates.

Key Words

omega-3-fatty acid supplemetation, in vitro fertilization, miscarriage rates

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund von Publikationsdaten zu potentiellen Benefits von Omega-3-Fettsäuren wurde in einer Studie untersucht, ob eine Modulation des in-vitro-Fertilisations (IVF)-Erfolgs durch solch dietätische Maßnahmen möglich ist. Hierzu wurde eine gut charakterisierte Gruppe von Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums präkonzeptionell mit Omega-3-Fettsäuren behandelt. Eingeschlossen wurden solche Patientinnen, die in der Vergangenheit mindestens 2 Fehlgeburten oder nicht-erfolgreiche IVF-Behandlungen aufwiesen. Diese Gruppe erhielt perikonzeptionell über mindestens 3 Wochen eine Omega-3-Fettsäure-Substitutionsbehandlung. Der Erfolg im Hinblick auf die IVF-Fertilisation und das Verhindern von Fehlgeburten nach IVF-Therapie wurde mit Daten einer historischen Kontrollgruppe des Kinderwunschzentrums verglichen, für die dieselben Auswahlkriterien zugrunde gelegt wurden.

Die Substitution mit Omega-3-Fettsäuren führte zu einer signifikant erhöhten IVF-Erfolgsrate ebenso wie zu einer signifikanten Reduktion der Fehlgeburtsrate verglichen mit Patientinnen der Kontrollgruppe.

Diese vorläufigen Ergebnisse ermutigen zu weiteren prospektiven altersgematchten Doppelblind-Studien, um einen positiven Einfluss einer solchen, einfach durchzuführenden dietätischen Intervention und Life-Style-Modifikation auf die Fertilität von Kinderwunschpatientinnen zu untermauern.

Einleitung

Omega-3-Fettsäuren gehören zur Gruppe der vielfach ungesättigten Fettsäuren und kommen natürlicherweise in verschiedenen Pflanzen, Seetang und Fisch vor. Da sie für den Menschen essentiell sind, müssen sie alimentär zugeführt werden. Sie stellen nicht nur wichtige Bestandteile der Zellmembran dar, sondern dienen auch als zentrale Synthesekomponenten für intra- und extrazelluläre Botenstoffe wie beispielsweise Eicosanoide, die ihrerseits wiederum in wichtige physiologische und pathophysiologische Prozesse wie Entzündung oder auch Tumorigenese involviert sind.

Die einer Omega-3-Fettsäurezufuhr zugeschriebenen Effekte sind äußerst vielfältig. So beschrieben wird in allgemeinen Gesundheitsmagazinen beispielsweise die Prävention kardialer Ischämie, Schlaganfall, Depression und Demenz. Daneben wird ein positiver Einfluss auf Aufmerksamkeitsdefizite postuliert, ebenso wie eine Erhöhung von Intelligenzquotienten bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Omega-3-Fettsäuren zu sich genommen hatten. Dies repräsentiert nur eine kleine Auswahl aus dem Spektrum an positiven Effekten und erklärt, warum die Bereitschaft zur Supplementierung in der Bevölkerung hoch ist und damit auch der Gesundheitsmarkt als Wirtschaftszweig diesem Bedarf Rechnung trägt.

Die Frage, ob diese beschriebenen Benefits tatsächlich wissenschaftlich untermauert werden können, ist Auslöser für eine Vielzahl von Untersuchungen.

In der Tat belegen verschiedene Studien einige der zugeschriebenen positiven Effekte. So minimieren Omega-3-Fettsäuren kardiovaskuläre Risiken [1,2], tragen zu einem Aufrechterhalten der mentalen Gesundheit bei [3], scheinen antiinflammatorische Effekte aufzuweisen [4] und werden sogar in Zusammenhang mit präventiven Effekten für spezifische Tumorerkrankungen wie beispielsweise das Prostatakarzinom gebracht [5].

Daneben gibt es Hinweise für positive Assoziationen von Omega-3-Fettsäuren und Fertilität [6,7]. Eine Omega-3-Fettsäure-Supplementation erhöht den uterinen Blutfluss und scheint damit einen erfolgreichen Schwangerschaftseintritt zu erleichtern, daneben vermindert sich das Risiko einer Fehlgeburt und auch das Geburtsgewicht des Feten scheint günstig beeinflusst zu werden [6,7,8] ebenso wie sein späterer Intelligenzquotient [10].

In Bezug auf die Schwangere selbst gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass das Risiko postpartaler Depressionen durch eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren während der Schwangerschaft gesenkt werden kann [11].

Kürzlich erschienene Untersuchungen diskutieren einen positiven Zusammenhang mit Omega-3- sowie Omega-6-Fettsäuren und der Implantationswahrscheinlichkeit nach in-vitro-Fertilisation [12,13]. Von Kermack und Mitarbeitern wird postuliert, dass ca. eines von 6

Paaren an Subfertilität leidet. Trotz Verbesserungen in der Reproduktionsmedizin verharren die erfolgreichen Schwangerschaftsraten in dieser Patientengruppierung bei ca. 25 % [14].

Mit der wachsenden Erkenntnis einer möglichen Bedeutung des perikonzeptionellen Ernährungsstatus als eine zentrale Determinante von Fertilität und langfristig günstiger Gesundheitsprognose der Nachkommen hat sich ein lukrativer Markt entwickelt, der diesen Bedarf abdecken soll.

Die routinemäßige Nahrungsergänzung von Omega-3-Fettsäuren vor und während einer IVF-Therapie war jedoch bisher noch nicht Gegenstand einer gut geplanten prospektiven randomisierten Studie. Eine der ersten Ansätze hierzu, der einen Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäure-Substitution und der Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts untersucht, ist die derzeit laufende von Kermack et al. initiierte PREPARE-Studie [14], deren Ergebnisse noch ausstehen.

Diese Ansätze ermutigten uns, die Verfügbarkeit einer ausgezeichnet charakterisierten Gruppe an Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums zu nutzen, um in einer ersten vorläufigen Studie Effekte einer perikonzeptionellen Omega-3-Fettsäure-Substitution auf die Fertilität, insbesondere auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft und auf den Verlauf von Fehlgeburtsraten zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden Patientinnen perikonzeptionell über mindestens 3 Wochen mit Omega-3-Fettsäuren behandelt. Die Daten der Kontrollgruppe wurden retrospektiv aus der Datenbank des Kinderwunschzentrums rekrutiert. Für einen Einschluss in beide Patientengruppen wurden als Voraussetzung mindestens 2 Fehlgeburten oder nicht-erfolgreiche IVF-Behandlungen in der Vergangenheit als Einschlusskriterium zugrunde gelegt. Damit stellen sie in Bezug auf einen Schwangerschaftseintritt nach IVF-Therapie negativ vorselektionierte Entitäten dar.

Dieser Studienansatz wurde bewusst gewählt, obwohl hier Kriterien einer klassischen prospektiven Studie nicht erfüllt sind. Er soll jedoch einer ersten Einschätzung eines solchen Effektes in einem auf schlechte Voraussetzungen vorselektionierten Patientengut dienen.

Material und Methoden

Patientinnen

Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums (Interdisziplinäres IVF-Zentrum Düsseldorf) mit mindestens 2 Fehlgeburten oder erfolglosen IVF-Therapieversuchen wurden in die Studie inkludiert. Die so entstandene Studiengruppe war mit schlechten Voraussetzungen für eine erfolgreiche IVF-Therapie vorselektioniert. Patientinnen mit

Prednisolon-Einnahme und solche, die die Weitergabe ihrer Daten ablehnten, wurden aus der Studiengruppe ausgeschlossen.

Für die Generierung einer retrospektiven „historischen“ Kontrollgruppe aus der Patientendatenbank des Kinderwunschzentrums wurden dieselben Kriterien zugrunde gelegt.

Insgesamt konnte eine Studiengruppe von 52 Patientinnen mit Omega-3-Fettsäure-Substitution mit einer „historischen“ Kontrollgruppe von 1109 Patientinnen, die keine diätetische Intervention erfuhren, verglichen werden.

Omega-3-Fettsäure-Substitution

Die Patientinnen erhielten für die ersten 3 Wochen oral Omega-3-Fettsäuren als Summe aus 300mg EPA und 200mg DHA pro Tag. Um den Konzeptionszeitpunkt herum erhielten sie zudem wöchentlich Omegaven® Fresenius Emulsion zur Infusion (1 ml pro kg Körpergewicht pro Tag). Die Herstellerangaben weisen folgende Konzentrationen aus: pro 100 ml Emulsion 10,0 g Öl von Hochseefischen, davon Eicosapentaensäure 1.25-2.82 g, Docosahexaensäure 1.44-3.09 g, α -Tocopherol 0.015-0.0296 g, daneben Glycerol (2.5 g) und (3-sn-Phosphatidyl-)cholin 1.2 g pro 100 ml Emulsion. Erste Kontrollen in Bezug auf den IVF-Erfolg wurden im Durchschnitt 4-6 Wochen nach Supplementation durchgeführt. Das kürzeste Kontrollintervall betrug 3 Wochen nach Supplementation.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics (Version 22). Die stochastische Unabhängigkeit des IVF-Erfolgs und der Omega-3-Fettsäure-Supplementation wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests überprüft.

Ergebnisse

Einfluss der Omega-3-Fettsäure-Substitution auf den IVF-Erfolg

Verglichen wurde die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft nach IVF-Therapie bei 52 Patientinnen, die perikonzeptionell eine Omega-3-Fettsäure-Substitution erhielten mit 1109 Patientinnen ohne Substitution (Tab. 1). Von den 52 Patientinnen des substituierten Studienarms wurden nach Abschluss der Beobachtungszeit von durchschnittlich 4-6 Wochen 36 schwanger. Eine dieser 36 Patientinnen erlitt im weiteren Verlauf der Schwangerschaft eine Fehlgeburt.

In der 1109 Patientinnen umfassenden Kontrollgruppe ohne Substitution fand sich eine Schwangerschaftsrate von 369 Patientinnen (33.3 %). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Auswirkung einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf Fehlgeburtsraten

Nach erfolgreicher IVF-Behandlung erlitten eine von 36 Omega-3-Fettsäure-substituierten Patientinnen (2.8%) und 74 von 369 Patientinnen der Kontrollgruppe (20.1%) eine Fehlgeburt vor der 12. Schwangerschaftswoche (Tab.2). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p = 0.001$).

Diskussion

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob sich in einem auf schlechte Ausgangsvoraussetzungen vorselektierten Patientinnengut eines deutschen Kinderwunschzentrums erste Hinweise für positive Effekte einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf den Erfolg einer IVF-Behandlung sowie auf eine Reduktion der anschließenden Fehlgeburtsrate finden lassen. Dies führte zum Konzept eines prospektiven Studienarms und einer retrospektiven, „historischen“ Kontrollgruppe.

Für diesen vorläufigen Ansatz gelang es, unter Zugrundelegen strenger Auswahlkriterien 52 Patientinnen in den Studienarm zu integrieren, während der Kontrollarm mit 1109 Patientinnen nahezu 20-fach größer war. Diese erheblichen Unterschiede in den Größen der zu vergleichenden Gruppen sind bedingt durch das spezifische Konzept der Studie und limitieren sicherlich die Aussagekraft. Erste wichtige Anhaltspunkte, die als Basis für weiterführende Untersuchungen gelten können, lassen sich jedoch aus dieser Studie ableiten.

Im interventionellen Studienarm erhöhten sich verglichen mit der Kontrollgruppe die erfolgreichen Schwangerschaftsraten nach IVF-Therapie jedoch nahezu um das Doppelte verglichen mit der Kontrollgruppe. Dieses vielversprechende Ergebnis steht im Einklang mit einigen kürzlich publizierten Daten. So konnten Jungheim und Mitarbeiter einen positiven Einfluss auf den Erfolg von IVF-Therapien durch die Veränderung des Verhältnisses von Omega-6 und Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung beschreiben [13]. Interessanterweise findet sich im Tierexperiment eine deutliche Verschlechterung der Qualität männlicher Spermien bei Reduktion des Omega-3-Fettsäuregehalts im Futter von Süßwasserguppies [15]. Diese Ergebnisse machen erneut deutlich, dass der Fokus bei Kinderwunschaaren nicht ausschließlich auf die Verbesserung der weiblichen Fertilität gelegt werden darf. Sie lassen die Hypothese zu, dass bei Paaren mit Fertilitätsproblemen und Kinderwunsch auch

die Männer von einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren profitieren können und somit ein multimodales Vorgehen sowohl bei der Frau als auch beim Mann einschließlich einer Ernährungsmodifikation in Betracht gezogen werden sollte.

Weitere Befunde aus dem Gebiet der Veterinärmedizin verstärken die Hypothese von positiven Effekten von Omega-3-Fettsäuren auf die Fertilität. So wird neben Guppies auch für spezielle Karpfenarten einem Zusatz von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren eine verbesserte Ausreifung der Gonaden, vermehrtes Laichen und eine verbesserte Züchtungsleistung zugeschrieben [16]. Präpubertäre Schafe reagieren auf eine erhöhte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren mit einer vermehrten Freisetzung von Reproduktionshormonen und einer erhöhten späteren Fertilität [17]. Bei Milchkühen verbessert die Zugabe von Eicosapentaensäure zum Futter die Follikulogenese und den Erfolg der künstlichen Befruchtung [18].

Abschließend lässt sich aus den bisher verfügbaren Daten zu Untersuchungen an Menschen wie auch an Tieren postulieren, dass eine Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren sowohl bei männlichen wie auch in weiblichen Individuen insgesamt den Reproduktionserfolg günstig beeinflussen kann.

Im Hinblick auf Fehlgeburtsraten zeigt eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in der vorliegenden Studie erste vielversprechende Ergebnisse. Von den 36 Patientinnen, die aus der Omega-3-Fettsäure-substituierten Gruppe nach IVF-Behandlung schwanger wurden, erlitt nur eine Patientin vor der 12 Schwangerschaftswoche eine Fehlgeburt (2.8%), während hingegen die Fehlgeburtsrate in der nicht-supplementierten Kontrollgruppe bei 20.1% lag.

Obwohl diese Zahlen signifikant unterschiedlich sind, muss berücksichtigt werden, dass sie aufgrund der deutlich unterschiedlichen Größe beider untersuchten Patientengruppen und der relativ kleinen Zahl der Patientinnen in der Interventionsgruppe sicherlich nur eine eingeschränkte Aussage erlauben und mit Hilfe weiterer Studien erhärtet werden müssen. Dies jedoch vor dem Hintergrund, dass Omega-3-Fettsäuren bereits präventive Eigenschaften in Bezug auf Fehlgeburten zugeschrieben wurden. Lazzarin veröffentlichte Daten für Frauen, die aufgrund schlechter uteriner Durchblutungsverhältnisse wiederholt Fehlgeburten erlitten haben. Hier führte eine erhöhte alimentäre Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren zu einer signifikanten Verbesserung des arteriellen Blutflusses in der Gebärmutter [19]. Auch Frauen, deren Fehlgeburten mit einem Antiphospholipid-Syndrom assoziiert waren, profitierten von einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung durch Fischöl-Zufuhr im Sinne einer reduzierten Fehlgeburtsinzidenz [20]. Eine Supplementierung spezifischer Vitamine, Omega-3-Fettsäuren und Mineralstoffe reduzierte das Risiko von Präeklampsie, Frühgeburten, Schwangerschaftsdiabetes und Fehlgeburten [21]. Parallel

dazu weisen veterinärmedizinische Daten darauf hin, dass in Milchkühen durch die Zugabe von Omega-3-Fettsäure-reichen Leinsamen zum Futter eine Halbierung der Fehlgeburtsrate erreicht werden kann [22].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Kombination mit der bisherigen Datenlage in Bezug auf Mensch wie auch Tier lassen ein ermutigendes Resümee in Bezug auf einen günstigen Einfluss einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung sowohl in Bezug auf den Erfolg einer IVF-Behandlung als auch auf die darunter resultierenden Fehlgeburtsraten zu.

Die sicherlich hervorzuhebende Stärke unserer Studie ist die Tatsache, dass sowohl im mit 52 Patientinnen sicherlich eher kleinen Interventionsarm als auch im 1109 Patientinnen umfassenden Kontrollarm ein hervorragend charakterisiertes und klinisch über einen langen Zeitraum ausgezeichnet überwacht Patientinnengut integriert ist. Dies unterscheidet sich aufgrund der negativen Vorselektion durch die Beschränkung auf Patientinnen mit mindestens 2 Fehlgeburten oder 2 erfolglose IVF-Behandlungen in der Vergangenheit sehr deutlich von der durchschnittlichen weiblichen gebärfähigen Bevölkerung.

Es ist zu diskutieren, ob das Ausmaß der hier detektierten positiven Einflüsse dietätischer Maßnahmen auf IFV-Erfolg und Reduktion von Fehlgeburtsraten in einer solch negativ vorselektionierten Entität in der Durchschnittsbevölkerung gegebenenfalls noch deutlicher ausfallen könnten. Dies ist sicherlich in weiteren, gut konzipierten prospektiv angelegten Studien, die eventuell auch altersgematcht durchgeführt werden sollten, zu eruieren.

Die Interpretation der von unserer Arbeitsgruppe vorgestellten Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt, dass die Studie nicht als klassische Interventionsstudie durchgeführt werden konnte. Der prospektive Interventionsarm wurde mit einem retrospektiven Kontrollarm verglichen. Darüber hinaus unterschieden sich sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe in Bezug auf ihre Größe in erheblichem Umfang. Die verhältnismäßig kleine Stichprobengröße der Omega-3-Fettsäuren-substituierten Kinderwunschpatientinnen könnte die statistisch signifikanten p-Werte auch durch stochastische Fluktuationen begünstigt haben. Zudem war es in diesem Ansatz nicht möglich, eine Altersverteilung der Patientinnen mitzuberechnen.

Vielversprechende erste Ergebnisse aus dieser Studie zusammen mit den möglichen Verbesserungen und der Literaturlage ermutigen jedoch zur Konzeption weiterer, altersgematchter, placebokontrollierter Doppelblind-Studien. Die Bedeutung eines solchen Ansatzes wird gestärkt durch die derzeit laufende PREPARE-Studie [14].

Dieser randomisierte placebokontrollierte Ansatz basiert auf einer sechswöchigen olivenöl- und Omega-3-Fettsäure-haltigen Nahrungsergänzung in Kombination mit einer Gabe von Vitamin D im Interventionsarm sowie einer sechswöchigen sonnenblumenöhlhaltigen Diät

ohne Gabe von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren im Kontrollarm mit der Fragestellung, ob eine diätetische Intervention die frühen Stadien der Embryonalentwicklung günstig beeinflusst.

Relevanz für die Praxis

Bei Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums konnten erste positive Effekte einer perikonzeptionellen Omega-3-Fettsäure-Supplementierung im Hinblick auf IVF-Behandlungserfolgsraten und Reduktion von Fehlgeburten gezeigt werden. Sollten sich diese wichtigen Befunde in weiteren prospektiven Interventionsstudien erhärten lassen, könnte diese einfache Life-Style-Modifikation ein wichtiger und kostengünstiger Mosaikbaustein im Konzept der Verbesserung von Fertilitätsbehandlungen sein. Darüber hinaus lässt sich die Frage diskutieren, ob die in der Literatur bisher publizierten Daten und die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie bereits ausreichen, um entsprechende Empfehlungen für alle Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch wie auch ihre Partner ausgesprochen werden können.

Literatur

1. Burr ML., Fehily AM., Gilbert JF., Rogers S., Holliday RM., Sweetnam PM., Elwood PC., Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-61.
2. Marchioli R., Barzi F., Bomba E., Chieffo C., Di GD., Di MR., Franzosi MG., Getraci E., Levantesi G., Maggioni AP., Mantini L., Marfisi RM., Mastroguiseppe G., Mininni N., Nicolosi GL., Santini M., Schweiger C., Tacazzi L., Tognoni G., Tucci C., Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
3. Freeman MP., Hibbeln JR., Wisner KL., Davis JM., Mischoulon D., Peet M., Keck PE. Jr., Marangell LB., Richardson AJ., Lake J., Stoll AL. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1954-67.
4. Yan Y., Jiang W., Spinetti T., Tardivel A., Castillo R., Bourquin C., Guarda G., Tian Z., Tschopp J., Zhou R. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity* 2013; 38:1154-63.

5. Chavarro JE., Stampfer MJ., Li H., Campos H., Kurth T., Ma J. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1364-70.
6. Honest H., Forbes CA., Duree KH., Norman G., Duffy SB., Tsourapas A., Roberts TE., Barton PM., Jowett SM., Hyde CJ., Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13:1-627.
7. Nakao J., Ohba T., Takaishi K., Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. *Nutrition* 2015; 31:409-12.
8. Di Cintio E., Parazzini F., Chatenoud L., Sourace M., Benzi G., Zanconato G., La VC. Dietary factors and risk of spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:132-36.
9. Saldeen P., Saldeen T. Women and omega-3 Fatty acids. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:722-30.
10. Helland IB., Smith L., Saarem K., Saugstad OD., Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111:e39-e44.
11. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1452S-1457S.
12. Mmbaga N., Luk J. The impact of preconceptional diet on the outcome of reproductive treatments. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24:127-31.
13. Jungheim ES., Frolova AI., Jiang H., Riley JK. Relationship between serum polyunsaturated fatty acids and pregnancy in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1364-E1368.
14. Kermack AJ., Calder PC., Houghton FD., Godfrey KM., Macklon NS. A randomised controlled trial of a preconceptional dietary intervention in women undergoing IVF treatment (PREPARE trial). *BMC Womens Health* 2014; 14:130.
15. Rahman MM., Gasparini C., Turchini GM., Evans JP. Experimental reduction in dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids depresses sperm competitiveness. *Biol Lett* 2014; 10:20140623.
16. Nandi S., Chattopadhyay DN., Verma JP., Sarkar SK., Mukhopadhyay PK. Effect of dietary supplementation of fatty acids and vitamins on the breeding performance of the carp *Catla catla*. *Reprod Nutr Dev* 2001; 41:365-75.
17. Ghaffarilaleh V., Fouladi-Nashta A., Paramio MT. Effect of alpha-linolenic acid on oocyte maturation and embryo development of prepubertal sheep oocytes. *Theriogenology* 2014; 82:686-96.

18. Moallem U., Shafran A., Zachut M., Dekel I., Portnick Y., Arieli A. Dietary alpha-linolenic acid from flaxseed oil improved folliculogenesis and IVF performance in dairy cows, similar to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids from fish oil. *Reproduction* 2013; 146:603-14.
19. Lazzarin N., Vaquero E., Exacoustos C., Bertonotti E., Romanini ME., Arduini D. Low-dose aspirin and omega-3 fatty acids improve uterine artery blood flow velocity in women with recurrent miscarriage due to impaired uterine perfusion. *Fertil Steril* 2009; 92:296-300.
20. Rossi E., Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 1993; 2:319-23.
21. Glenville M. Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:642-47.
22. Ambrose DJ., Kastelic JP., Corbett R., Pitney PA., Petit HV., Small JA., Zalkovic P. Lower pregnancy losses in lactating dairy cows fed a diet enriched in alpha-linolenic acid. *J Dairy Sci* 2006; 89:3066-74.

Tabellen

Tabelle 1: Vergleich des IVF-Erfolgs zwischen 52 Omega-3-Fettsäure-supplementierten und 1109 nicht-supplementierten Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums

	Supplementierte Gruppe		„historische“ Kontrollgruppe		gesamt	
	absolute Anzahl	%	absolute Anzahl	%	absolute Anzahl	%
IVF- Behandlung erfolgreich	36	69.2***	369	33.3	405	34.9
IVF- Behandlung nicht erfolgreich	16	30.8	740	66.7	756	66.1
gesamt	52	100	1109	100	1161	100

*** p< 0.001

Tabelle 2: Vergleich der Fehlgeburtsraten zwischen 52 Omega-3-Fettsäure-supplementierten und 1109 nicht-supplementierten Patientinnen eines deutschen Kinderwunschzentrums

	supplementierte Gruppe		„historische“ Kontrollgruppe		gesamt	
	absolute Anzahl	%	absolute Anzahl	%	absolute Anzahl	%
Fehlgeburtsrate Vor der 12. SSW	1	2.8***	74	20.1	75	18.5
Bestehende Schwangerschaft nach der 12. SSW	35	97.2	295	79.9	330	81.5
gesamt	36	100	369	100	405	100

*** p=0.001