Empfehlenswerte Aufnahme langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere und stillende Frauen sollten eine durchschnittliche tägliche Zufuhr der langkettigen Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) von mindestens 200 mg anstreben. Dies sind aktuelle Empfehlungen, die auf der Evaluation bestehender Evidenzdaten und auf einem formellen Konsensusprozess beruhen und von der Europäischen Kommission unterstützt werden. Hierdurch wird das Risiko unreifer Frühgeburten reduziert und die kindliche Entwicklung gefördert. Höhere Zufuhren von bis zu 1 g DHA/Tag oder bis zu 2,7 g langkettigen Omega-3-Fettsäuren/Tag führten in randomisierten Studien nicht zu nachteiligen Effekten. Die erwünschte DHA-Zufuhr kann mit dem Verzehr von ein bis zwei Portionen Seefisch pro Woche erreicht werden, wenn auch fettreiche Fischsorten verzehrt werden.

Berthold Koletzko[1], Hans Demmelmair[1], Christiane Winkler[2], Elvira Larqué[1]

[1]Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München
[2]Institut für Diabetesforschung, München

Die Nahrungszufuhr an Fetten in der Schwangerschaft beeinflusst den Schwangerschaftsverlauf und das fötale Wachstum. Zudem beeinflusst die mütterliche Fettzufuhr in Schwangerschaft und Stillzeit die kindliche Entwicklung und Gesundheit. Von besonderer Bedeutung ist die Zufuhr langkettiger, mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren (n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA). Epidemiologische Beobachtungen seit den Achtzigerjahren zeigten, dass in Populationen mit hohem Verzehr an fettreichen Fischsorten wie Hering, Lachs und Makrele die mittlere Schwangerschaftsdauer etwas länger, die kindlichen Geburtsgewichte etwas höher und die Rate an frühgeborenen Kindern geringer sind. Diese günstigen Wirkungen wurden auf die in fettreichen Salzwasserfischen reichlich vorkommenden Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt, vor allem auf die Eicosapentaensäure (EPA, 20:5n-3) und die Docosahexaensäure (DHA, 22:6n-3). DHA ist als wichtiger Bestandteil der Membranphospholipide von Nervenzellen und Fotorezeptoren der Retina für die Entwicklung und Funktion des kindlichen Nervensystems von entscheidender Bedeutung.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Kohortenstudien und randomisiert kontrollierte Interventionsstudien durchgeführt, um die Wirkungen von n-3-LC-PUFA auf den Schwangerschaftsverlauf und auf das Kind zu evaluieren. Auf der Grundlage einer systematischen Bewertung der verfügbaren Daten und eines formellen Konsensusprozesses wurden kürzlich von einer durch die Europäische Kommission unterstützten internationalen Arbeitsgruppe Empfehlungen zur Zufuhr an langkettigen Omega-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft und Stillzeit etabliert (1). Hier sollen die aktuellen Kenntnisse und Empfehlungen zusammengefasst werden.

Biochemie

Fettsäuren sind als unverzweigte Monokarbonsäuren hauptsächlicher Bestandteil der Triazylglyzerole (Triglyzeride) in Pflanzen und Tieren. In Triazylglyzerolen ist ein Glyzerinmolekül mit drei Fettsäuren verestert, die je nach Anzahl ihrer Kohlenstoffatome kurzkettig (bis zu 4 C-Atome), mittelkettig (6–12 C-Atome) oder langkettig (mehr als 12 C-Atome) sein können. Ein weiteres Charakteristikum ist der Sättigungsgrad der Fettsäuren. Sind alle C-Atome mit Wasserstoffatomen gesättigt, spricht man von gesättigten Fettsäuren, das heisst, es sind nur Einfachbindungen enthalten, und alle C-Atome sind mit zwei H-Atomen verbunden. Hingegen besitzen einfach beziehungsweise mehrfach ungesättigte Fettsäuren eine oder mehrere Doppelbindungen. Befindet sich die erste Doppelbindung vom Methylende her am 3., 6. oder 9. C-Atom, spricht man von Omega-3-(n-3-), Omega-6-(n-6-) beziehungsweise Omega-9(n-9-) Fettsäuren (2) *(Abbildung 1)*.

Im Gegensatz zu den gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren gehören Linolsäure (18:2 n-6) und α-Linolensäure (18:3 n-3) zu den essenziellen Nährstoffen und müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Linolsäure ist in Maiskeimöl, Distelöl, Sonnenblumenöl und in mit Pflanzenöl hergestellten Lebensmitteln wie Margarine zu finden, während die α-Linolensäure in Leinsamenöl, Rapsöl, Sojaöl, Walnüssen und in anderen Nüssen sowie in grünem Blattgemüse vorkommt. Diese beiden Fettsäuren dienen als Substrat für Desaturasen, die α-Linolensäure bevorzugt gegenüber Linolsäure binden und umsetzen. Unter Berücksichtigung der Kompetition zwischen Linolsäure (18:2 n-6) und α-Linolensäure (18:3 n-3) um die Bindung an Desaturasen und ihre Konversion zu LC-PUFA wird ein Verhältnis von Linolsäure zu α-Linolensäure von 5:1 in der menschlichen Nahrung empfohlen (D-A-C-H-Referenzwerte 2000 [3]). Im menschlichen Organismus können die langkettigen mehrfach ungesättigten n-3- und n-6-Fettsäuren C20 bis C22 aus der Linolsäure und α-Linolensäure über Einführung von Doppelbindungen und

Kettenverlängerungen gebildet werden *(Abbildung 2)*. Dabei werden durchschnittlich nur 1 bis 4 Prozent der α-Linolensäure in Docosahexaensäure (22:6n-3; DHA) umgewandelt (4). Neuere Daten weisen auf erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Aktivität der Eigensynthese von LC-PUFA hin, die mit häufigen Polymorphismen der menschlichen Delta-5- und Delta-6-Desaturase-Gene FADS1 und FADS2 zusammenhängen (5). Die fraktionelle Konversion von α-Linolensäure zu n-3-LC-PUFA ist bei Frauen hormonabhängig etwas höher als bei Männern, was zur Deckung des Bedarfes des Fötus und des gestillten Säuglings beitragen kann, aber auch bei Frauen ist die Syntheserate insgesamt sehr niedrig, sodass die Zufuhr präformierter n-3-LC-PUFA und insbesondere von DHA für die Sicherung optimaler Gewebefunktionen wichtig ist (6–8). Die Hauptquelle für Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sind fettreiche Fische, wie Lachs, Hering, Makrele und Heilbutt. Diese Fische akkumulieren die n-3-Fettsäuren in ihrem Fettgewebe durch den Verzehr von Algen und Meeresplankton, die reich an Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure sind.

Schwangerschaft

Die Zufuhr an langkettigen n-3-Fettsäuren in der Schwangerschaft ist von Interesse, da einerseits ein Zusammenhang mit dem Schwangerschaftsverlauf und Schwangerschaftsendpunkten besteht, andererseits über Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung berichtet wurde.

Olsen beobachtete Mitte der Achtzigerjahre auf den Färöer-Inseln ein erhöhtes Geburtsgewicht und eine verlängerte Schwangerschaftsdauer im Vergleich zu Schwangerschaftsverläufen in Dänemark. Er vermutete als Ursache den deutlich höheren Fischkonsum der Inselbewohner und postulierte, dass die in Seefisch enthaltenen n-3-Fettsäuren durch Hemmung von Prostaglandinen der Zweierserie, die als Mediatoren in der Uteruskontraktion und Zervixreifung agieren, die Schwangerschaftsdauer verlängern (9). Die Auswirkungen einer Supplementierung schwangerer Frauen mit n-3-LC-PUFA aus Fischölen oder Einzelzellölen wurde in vielen randomisierten Interventionsstudien geprüft. Eine systematische Evaluation dieser Studien in jüngeren Metaanalysen zeigte, dass die Einnahme von n-3-LC-PUFA-reichen Ölen die Schwangerschaftsdauer um 1,6 beziehungsweise 2,6 Tage verlängert und das mittlere kindliche Geburtsgewicht um etwa 50 g erhöht (10,11). Besonders bedeutsam ist, dass die Einnahme von n-3-LC-PUFA-Supplementen die Häufigkeit von unreifen Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche bei allen Schwangerschaften um 31 Prozent, bei Risikoschwangerschaften sogar um 61 Prozent reduzierte (11, 12). Angesichts der bei sehr unreifen Frühgeborenen hohen Morbidität und Mortalität und der grossen Belastungen für die betroffenen Familien ist dies ein ausserordentlich wichtiger präventiver Effekt.

Frühkindliche Entwicklung

Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind essenzielle und strukturelle Bestandteile der Phospholipide aller Zellmembranen. Sie beeinflussen verschiedene Membranfunktionen und -eigenschaften wie die Membranfluidität, den Transport von Elektrolyten sowie die Aktivität membrangebundener Rezeptoren und Enzyme (8). Im letzten Schwangerschaftsdrittel und in den ersten Monaten nach Geburt vollziehen sich Wachstum und Entwicklung des fötalen zentralen Nervensystems besonders rasch. Dabei wird vor allem DHA in die zerebralen Membranlipide und in die Fotorezeptoren der Retina eingelagert (13). Die fötale DHA-Akkretion beträgt im letzten Trimester der Schwangerschaft etwa 30 bis 45 mg/Tag, während die Akkretion von Arachidonsäure vor allem postnatal erfolgt. Während der Schwangerschaft erhält der Fötus DHA durch einen bevorzugten Transport über die Plazenta *(Abbildung 3)*, der durch spezifische Transportproteine *(Abbildung 4)* vermittelt wird (14–16). Dennoch führt eine höhere DHA-Aufnahme durch die Mutter auch unmittelbar zu einer erhöhten fötalen DHA-Zufuhr und bewirkt deutlich höhere DHA-Konzentrationen im kindlichen Nabelschnurblut bei der Geburt (17). Eine erhöhte DHA-Zufuhr an den Fötus in der Schwangerschaft und an den Säugling nach der Geburt zeigt in Kohortenstudien und in randomisierten klinischen Studien günstige Wirkungen auf verschiedene Indikatoren der kindlichen Entwicklung, wie unter anderem die Entwicklung der kindlichen Sehschärfe, kognitive Funktionen und Aufmerksamkeit, die Reifung des Schlafmusters, die spontane motorische Aktivität, Immunphänotypen und das Auftreten einer schweren atopischen Dermatitis (1). So zeigte eine in Norwegen von Helland und Mitarbeitern durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie, dass die Gabe

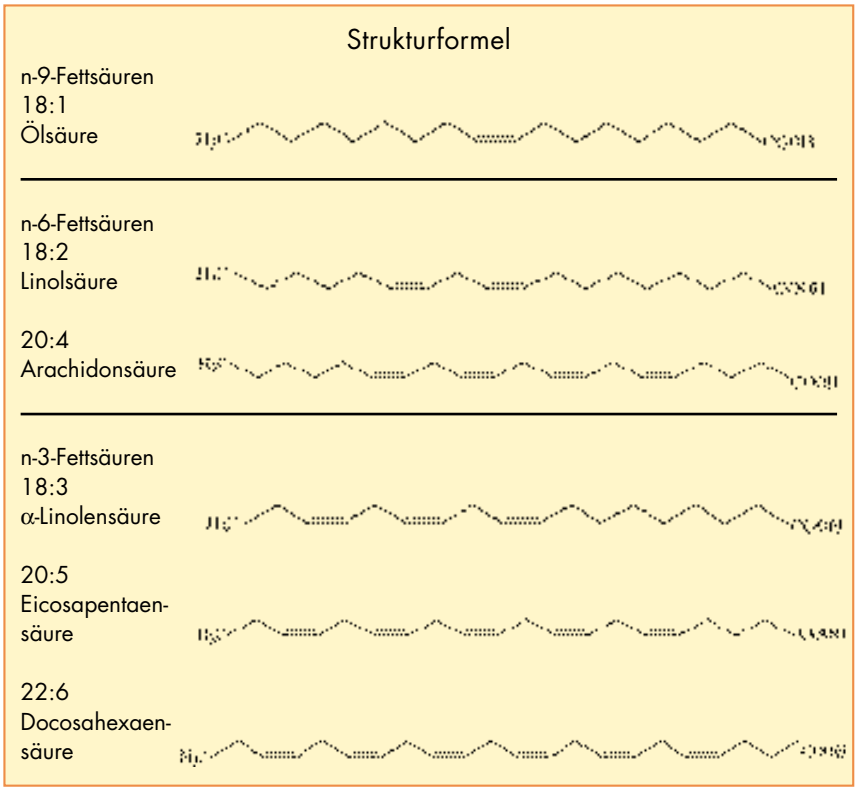

Abbildung 1: Übersicht über ernährungsphysiologisch wichtige Fettsäuren

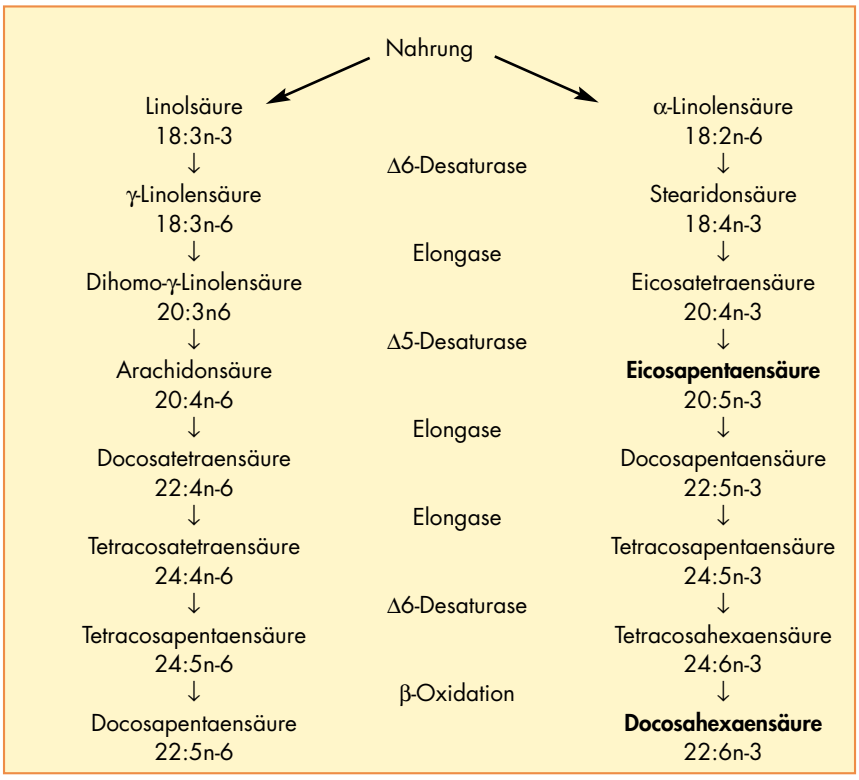

Abbildung 2: Stoffwechselwege mehrfach ungesättigter Fettsäuren der Omega-6- und der Omega-3-Reihen

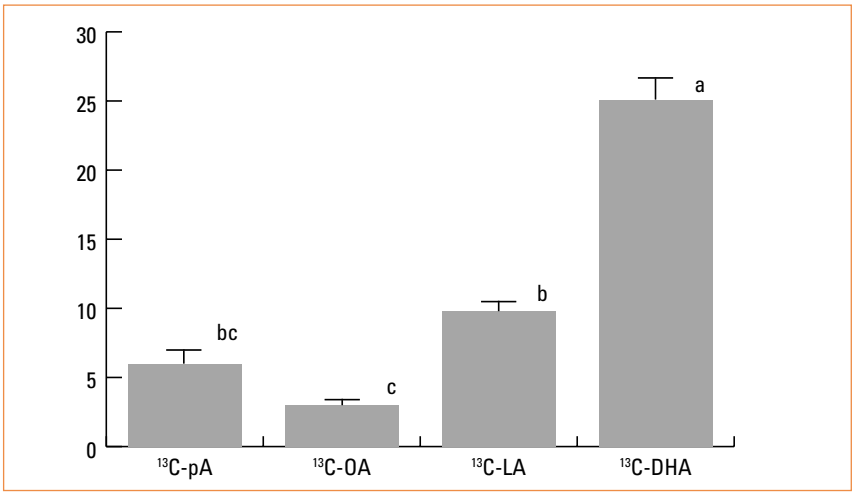

Abbildung 3: Die Ergebnisse von In-vivo-Untersuchungen des materno-fötalen Transports von mit der natürlichen Kohlenstoffvariante ^{13}C markierten Fettsäuren zeigen einen bevorzugten plazentaren Transfer der langkettigen Omega-3-Fettsäure DHA (Docosahexaensäure). Die Ratio für die Fettsäuregehalte im Plazentagewebe und im mütterlichen Blutplasma 4 Stunden nach der oralen Fettsäureaufnahme ist vergleichbar für die gesättigte Palmitinsäure (PA), die Monoenfettsäure Ölsäure (OA) und die essenzielle Fettsäure Linolsäure (LA), aber sie ist deutlich höher für DHA entsprechend einem bevorzugten DHA-Transfer (nach Larque et al., J Lipid Res 2003; 44: 49–55).

eines n-3-LC-PUFA-reichen Öles (Lebertran) an Frauen in der Schwangerschaft und in der Stillzeit bei ihren Kindern im Alter von vier Jahren einen mittleren Vorteil der IQ-Entwicklung von 4 Punkten mit sich brachte (18). In der in England durchgeführten ALSPAC-Studie zeigte sich bei mehreren Tausenden schwangerer Frauen und ihren Kindern, dass ein höherer Fischverzehr der Mutter in der Schwangerschaft bei ihren Kindern bis zum Alter von acht Jahren mit einer deutlich besseren Entwicklung des verbalen IQ, der Feinmotorik und des sozialen Verhaltens verbunden war (adjustiert für eine Vielzahl anderer Einflussfaktoren) (19). In einer randomisierten Interventionsstudie bei stillenden Frauen führte die Gabe eines DHA-reichen Öls an die stillende Mutter bei den Kindern im Alter von zweieinhalb Jahren zu einer um etwa 10 Prozentpunkte besseren psychomotorischen Entwicklung (20). Die Ergebnisse dieser und anderer Studien weisen darauf hin, dass eine regelmässige Aufnahme präformierter DHA durch schwangere und stillende Frauen ausgeprägte positive Wirkungen auf die Entwicklung ihrer Kinder ausübt.

Wünschenswerte Zufuhr

Die von der Europäischen Kommission unterstützten Konsensusempfehlungen sprechen sich auf der Grundlage der verfügbaren Daten dafür aus, dass schwangere Frauen eine durchschnittliche Zufuhr von mindestens 200 mg DHA/Tag anstreben sollten (1). Bei stillenden Frauen führt die Gabe von täglich 200 mg DHA zu einem Anstieg des DHA-Gehaltes in der Frauenmilch um etwa 0,2 Prozent auf Werte, die mit günstigen Effekten auf die kindliche Entwicklung verbunden sind (21–23). Deshalb erscheint eine durchschnittliche tägliche Zufuhr von mindestens 200 mg DHA auch für die Stillzeit ratsam.

Die erwünschte durchschnittliche DHA-Aufnahme von mindestens 200 mg/Tag kann mit dem Verzehr von einer bis zwei Portionen Seefisch/Woche erzielt werden, wenn auch fettreiche Fische wie Makrele, Hering und Lachs verzehrt werden. Frauen, die nicht regelmässig Seefisch verzehren, können eine entsprechende DHA-Zufuhr mit Supplementen sowie gegebenenfalls mit angereicherten Lebensmitteln erreichen. Da Seefisch mit Schadstoffen wie Methylquecksilber, Dioxinen und polychlorierten Biphenylen (PCB), bromierten Flammschutzmitteln und anderen Substanzen kontaminiert sein kann, hat die europäische Lebensmittelbehörde EFSA die möglichen Risiken eines regelmässigen Fischverzehrs in der Schwangerschaft überprüft (European Food Safety Authority 2007 [24, 25]). Die Schlussfolgerungen der EFSA führen aus, dass die Konzentrationen dieser Kontaminanten tendenziell höher in grösseren Fischen sind, die am Ende der Nahrungskette stehen. Generell ist es unwahrscheinlich, dass schwangere Frauen mit dem Verzehr von zwei Portionen Seefisch/Woche die provisorisch festgelegten tolerablen wöchentlichen Aufnahmemengen (PTWI) überschreiten. Auch zeigen die Ergebnisse grosser Kohortenstudien, dass mit hohem mütterli-

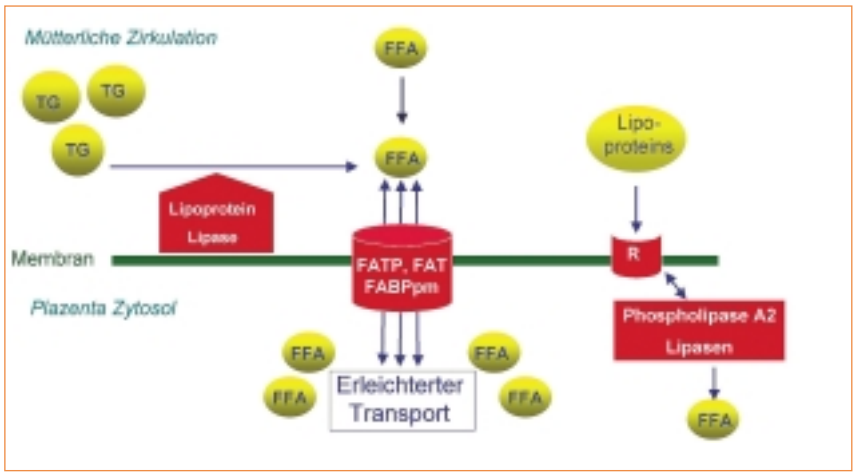

Abbildung 4: Mechanismen des plazentaren Fettsäuretransfers. Triglyzeride (TG) aus TG-reichen Lipoproteinen werden durch Lipoproteinlipase freigesetzt. Nicht veresterte Fettsäuren (Free Fatty Acids, FFA) passieren die Plazenta durch passive Diffusion oder durch bevorzugten Transport nach Bindung an Fettsäuretransferproteine (Fatty Acid Transfer Proteins, FATP), Fettsäuretranslokase (FAT) und plazentamembranständiges Fettsäurebindungsprotein (Fatty Acid Binding Protein, FABPpm). Darüber hinaus können die rezeptorabhängige Aufnahme von Lipoproteinen sowie eine Lipidfreisetzung aus Phospholipiden durch Phospholipase A2 und andere Lipasen zum plazentaren Lipidtransfer beitragen (nach Koletzko, Larqué und Demmelmair 2007).

chem Seefischverzehr keine Nachteile, sondern deutliche Vorteile für die kindliche Entwicklung verbunden sind (19, 26). Offenbar überwiegen die förderlichen Effekte der mit Seefisch aufgenommenen n-3-LC-PUFA deutlich die möglichen Nachteile von Kontaminanten.

Hinsichtlich der Zufuhr von Arachidonsäure folgerte die Konsensusgruppe, dass in der Schwangerschaft bei bedarfsgerechter Linolsäurezufuhr keine Notwendigkeit einer erhöhten Arachidonsäurezufuhr besteht. Weiterhin wurde empfohlen, bei allen Schwangeren bevorzugt in der Frühschwangerschaft ein Screening auf das Vorliegen einer suboptimalen Nähstoffversorgung durchzuführen. Falls eine unzureichende Zufuhr vorliegt, sollte eine gezielte individuelle Beratung erfolgen. ■

Dank:
Mit finanzieller Förderung durch die Europäische Kommission, 5. Forschungsrahmenprogramm (PeriLip, QLK1-2001-00138) und 6. Forschungsrahmenprogramm (EARNEST, Food-CT-2005-007036). Diese Arbeit reflektiert nicht unbedingt die Position der Europäischen Kommission und antizipiert in keiner Weise die zukünftige Politik der Kommission auf diesem Gebiet. Zusätzliche Förderung leistete die Stiftung Kindergesundheit (www.kindergesundheit.de). BK wird durch einen «Freedom to Discover Award» der Bristol-Myers-Squibb-Stiftung, New York, NY, USA, gefördert.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Universität München
Lindwurmstr. 4
D-80337 München

Literatur:

1. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, for the Perinatal Lipid Intake Working Group. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. Brit J Nutr 2007, in press.
2. Winkler C, Hummel S, Ziegler AG, Koletzko B. Die Rolle der omega-3 Fettsäuren im Immunsystem, der frühkindlichen Ernährung und Schwangerschaft. Aktuelle Ernährungsmedizin 2006; 31: 322–327.
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt, Umschau-Verlag 2000.
4. Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP, Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. J. Lipid Res. 1995; 36: 2471–2477.
5. Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, Heid IM, Palmer LJ, Kompauer I, et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. Hum Mol Genet 2006 Jun 1; 15 (11): 1745–56.
6. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002 Mar; 5 (2): 127–32.
7. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. Reprod Nutr Dev 2005 Sep; 45 (5): 581–97.
8. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. Placenta 2005 Apr; 26: S70–S75.
9. Olsen SF, Hansen HS, Sorensen TI, et al. Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. Lancet 1986; 2 (8503): 367–9.
10. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2006 Jun; 83 (6): 1337–44.
11. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD003402.
12. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Nutr. In press 2007.
13. Koletzko B, Larqué E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). J Perinat Med 2007 Feb; 35 Suppl 1: S5–S11.
14. Larqué E, Demmelmair H, Berger B, Hasbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of the placental transfer of 13C-labeled fatty acids in humans. J Lipid Res 2003; 44: 49–55.
15. Larqué E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klingler M, Demmelmair H, Caño A, Bondy B, Koletzko B. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. Am J Clin Nutr 2006 Oct; 84 (4): 853–61.
16. Larqué E, Demmelmair H, Klingler M, De Jonge S, Bondy B, Koletzko B. Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (H-FABP) genes in human term placenta. Early Human Development. 2006; 82 (10): 697–701.
17. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, Hoster E, Demmelmair H, Jiménez M, et al. Fish oil and folate supplementation of pregnant women and maternal and fetal DHA and EPA plasma levels – a randomized European multicenter trial. Am J Clin Nutr. 2007; 85 (5): 1392–1400.
18. 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 Jan;111 (1): e39–e44.
19. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. Lancet 2007 Feb 17; 369 (9561): 578–85.
20. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr 2006 Jun; 83 (6 Suppl): 1452S–7S.
21. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. J Lipid Res 2000 Sep; 41 (9): 1376–83.
22. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. Acta Paediatr 2001 Apr; 90 (4): 460–4.
23. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. Am J Clin Nutr 2005 Jul; 82 (1): 125–32.
24. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food (Request N° EFSA-Q-2003-030, adopted on 24 February 2004). The EFSA Journal 2007 Feb 24; 34: 1–14.
25. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish (Question N° EFSA-Q-2004-22, Adopted on 22 June 2005). The EFSA Journal 2007 Jun 22; 236: 1–118.
26. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiriwardena CJ, Hu H, et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. Environ Health Perspect 2005 Oct; 113 (10): 1376–80.