



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die
menschliche Gesundheit
dargestellt anhand aktueller Studien

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Verfasserin: Elisabeth Hutterer
Matrikel-Nummer: 0305194
Studienrichtung: A 474 Ernährungswissenschaften
Betreuer: Ao. Univ. Prof. DI Dr. Helmut K. Mayer

Wien, im Februar 2009

Danksagung

*Während meines Studiums und der Erarbeitung der vorliegenden
Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und unterstützt.
Dafür möchte ich mich bedanken.*

Ein ganz besonderer Dank gilt

Herrn Ao. Univ. Prof. DI Dr. Helmut K. Mayer für die Bereitstellung des Themas.

Herrn DI Dr. Matthias Schreiner für die gute Betreuung und die vielen Tipps für meine Arbeit.

meinen Studienkolleginnen Carina, Beate, Lisi, Karo und Christa für die gute Zusammenarbeit und die abwechslungsreiche Zeit.

meinen Freunden Martina und Andi für ihre Unterstützung und ihr Verständnis, das sie vor allem während der letzten Monate immer wieder für mich aufgebracht haben.

meinen Eltern, die mich nicht nur finanziell, sondern auch moralisch immer unterstützt haben, und meinen Brüdern Andreas und Matthias, die immer da waren, wenn ich sie brauchte.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG	7
2. LIPIDE	9
2.1. Lipidklassen	9
2.2. Biologische Funktionen der Lipide	10
2.3. Fettsäuren	12
2.3.1. Definition und Struktur von Fettsäuren	12
2.3.1.1. Unterscheidungsmerkmale von Fettsäuren	12
2.3.2. Nomenklatur von Fettsäuren	13
2.3.3. Omega-3-Fettsäuren	15
2.3.4. Einfluss von speziellen Substanzen auf ernährungsbedingte Parameter.....	18
2.3.4.1. Palmitoleat	18
2.3.4.2. Isoprostane	18
3. WIRKUNGEN DER OMEGA-3-FETTSÄUREN AUF DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT	20
3.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	20
3.1.1. Übersicht der wichtigsten Studien	20
3.1.1.1. Epidemiologische- und Beobachtungsstudien	21
3.1.1.1.1. Nurses' Health Study	21
3.1.1.1.2. Physicians' Health Study	22
3.1.1.1.3. EURAMIC	23
3.1.1.1.4. Andere Studien.....	24

3.1.1.2. Randomisierte kontrollierte Studien.....	28
3.1.1.2.1. DART	28
3.1.1.2.2. GISSI-P	30
3.1.1.2.3. Andere Studien	32
3.1.2. Mögliche Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von Omega-3- Fettsäuren	36
3.1.2.1. Antiarrhythmisches Potential	36
3.1.2.1.1. Einfluss auf Transportproteine	38
3.1.2.2. Antiinflammatorische Wirkung.....	39
3.1.2.3. Plaquestabilisierung	40
3.1.2.3.1. Thrombose.....	42
3.1.2.3.2. Atherosklerose.....	42
3.1.2.4. Wirkung auf Triglyceride.....	43
3.1.2.5. Einfluss auf den Blutdruck.....	44
3.1.2.6. Einfluss auf die endotheliale Funktion	45
3.1.3. Diskussion.....	47
3.2. Krebs.....	50
3.2.1. Brustkrebs	51
3.2.2. Prostatakrebs	51
3.2.3. Kolorektaler Krebs.....	51
3.2.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf Krebs.....	53
3.2.4.1. Unterdrückung der Expression von Cyclooxygenase-2	53
3.2.4.2. Verminderte Expression von AP-1 und ras	55
3.2.4.3. Apoptose	55
3.2.4.4. Unterdrückung des nuklearen Faktors kB	56
3.2.4.5. Reduzierung von Krebs-induzierter Kachexie	57
3.2.4.6. Unterdrückung der Mitose.....	57
3.2.4.7. Differenzierung von Krebszellen	58
3.2.4.8. Unterdrückung der Angiogenese.....	58
3.2.4.9. Veränderung des Östrogenmetabolismus	58
3.2.5. Diskussion.....	60
3.3. Fetale und kognitive Entwicklung.....	62
3.3.1. Entwicklung des Gehirns	62
3.3.2. Fetale Entwicklung	64
3.3.3. Ernährung mit Muttermilch und Formula	66
3.3.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die fetale und kognitive Entwicklung	68
3.3.4.1. Bildung von wichtigen Bestandteilen des Gehirns.....	68

3.3.4.2. Signaltransduktion	68
3.3.4.3. Bildung von Metabolite aus Omega-3-Fettsäuren	69
3.3.4.4. Andere Einflüsse auf die Gehirnentwicklung	69
3.3.5. Diskussion	70
3.4. Mentale Gesundheit	71
3.4.1. Affektive Erkrankungen	71
3.4.2. Schizophrenie	74
3.4.3. Demenz.....	74
3.4.4. Schlafstörungen	75
3.4.5. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom.....	75
3.4.6. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die mentale Gesundheit	77
3.4.6.1. Physiologische Rolle der Docosahexaensäure im Zentralen Nervensystem.....	77
3.4.6.2. Signaltransduktion	78
3.4.7. Diskussion	79
3.5. Entwicklung der Retina	80
3.5.1. Makuladegeneration	80
3.5.2. Retinopathia pigmentosa	82
3.5.3. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die Entwicklung der Retina	83
3.5.3.1. Einfluss auf den Rhodopsin	83
3.5.4. Diskussion	84
3.6. Degenerative Erkrankungen	85
3.6.1. Asthma	85
3.6.2. Entzündliche Darmerkrankungen	86
3.6.3. Rheumatische Arthritis.....	87
3.6.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf degenerative Erkrankungen.....	90
3.6.4.1. Antiinflammatorische Wirkung	90
3.6.5. Diskussion	91
4. SCHLUSSBETRACHTUNG	92
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	94
6. SUMMARY	96
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	98

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 BILDUNG VON 8-ISOPROSTAN.....	19
ABBILDUNG 2 EFFEKT VON EICOSAPENTAENSÄURE AUF MYOZYTEN.....	37
ABBILDUNG 3 SYNTHESE VON EICOSANOIDEN AUS OMEGA-6- UND OMEGA-3-FETTSÄUREN	39
ABBILDUNG 4 ENTSTEHUNG VON KARDIOVASKULÄREN HERZERKRANKUNGEN DURCH LIPIDPEROXIDATION.....	41
ABBILDUNG 5 METABOLISMUS VON EICOSAPENTAENSÄURE DURCH CYCLOOXYGENASE ZU PROSTAGLANDINE DER 3. SERIE.....	54
ABBILDUNG 6 UNTERDRÜCKUNG DER CYCLOOXYGENASE-2 DURCH OMEGA-3-FETTSÄUREN	55
ABBILDUNG 7 UNTERDRÜCKUNG DER AKTIVIERUNG DES NUKLEAREN FAKTORS KB DURCH OMEGA-3-FETTSÄUREN.....	56
ABBILDUNG 8 MECHANISMEN DER EICOSANOIDSYNTHESE	90

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 GEHALT AN OMEGA-3-FETTSÄUREN IN FISCH UND FISCHÖLEN	16
TABELLE 2 DURCHSCHNITTLICHE TÄGLICHE AUFNAHME VON UNGESÄTTIGTEN FETTSÄUREN IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN IN ÖSTERREICH	17

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Alpha-Linolensäure
AA	Arachidonsäure
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
ARMD	altersbedingte Makuladegeneration
BMI	Body Mass Index
CHD	Cardiovascular Heart Disease
COX	Cyclooxygenase
DHA	Docosahexaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
FAO	Food and Agriculture Organisation
FDA	Food and Drug Administration
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
LOX	Lipooxygenase
MI	Myokardinfarkt
NF-kB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of Activated B-Cells, Transkriptionsfaktor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PG	Prostaglandin
PLA	Phospholipase A
PLC	Phospholipase C
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RP	Retinopathia pigmentosa
TNF	Tumornekrosefaktor
TX	Thromboxan
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Schon vor 30 Jahren hat die Tatsache, dass die Eskimos Grönlands selten an Herz-Kreislaufkrankungen leiden, das Interesse zahlreicher Forscher geweckt. Bereits damals wurde die niedrige Prävalenz von CHD (cardiovascular heart disease) mit dem hohen Fischkonsum und der hohen Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren in Verbindung gebracht.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden tausende Publikationen zum Thema „Fisch und Gesundheit“ veröffentlicht. In ihnen wurden immer wieder die positiven Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf das Herz-Kreislaufsystem betont.

Die Forschung in den letzten Jahren zeigte, dass Omega-3-Fettsäuren, die durch ihre entzündungshemmenden und das Herz schützenden Eigenschaften bekannt wurden, auch auf anderen Gebieten einen positiven Nutzen aufweisen können. Eine wichtige Bedeutung scheinen sie für die fetale und kognitive Entwicklung sowie für die Entstehung des Zentralnervensystems und der Retina zu haben. Auch bei der Behandlung von verschiedenen Erkrankungen wie rheumatischer Arthritis, Krebs und psychischen Erkrankungen können sie möglicherweise eine positive Wirkung zeigen.

Doch die Anzahl der Veröffentlichungen ist derart groß, dass sich ihre Ergebnisse nur schwer zusammenfassen lassen. Es treten große Unterschiede bei den Resultaten und der Qualität der Untersuchungen auf.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Ergebnisse der Forschung im Bereich der Omega-3-Fettsäuren zu geben. Eine Auswahl an Studien und Ergebnissen werden kritisch betrachtet und ihre Aussagekraft wird hinterfragt.

Die positiven Effekte und Mechanismen der Omega-3-Fettsäuren werden in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben. Dabei soll festgestellt werden, welche Wirkungen durch fundierte wissenschaftliche Beweise belegt werden konnten und welche publizierten Ergebnisse noch nicht einwandfrei bestätigt wurden.

Weitaus am meisten Daten und Studien gibt es im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf diesem Themengebiet liegen.

2. Lipide

Unter den Begriff Lipide werden meist die Ester langkettiger, meist unverzweigter Fette, Wachse u. a. zusammengefasst. Manchmal rechnet man auch die Isoprenoide wie Terpene und Steroide hinzu (Latscha, 2002).

Die wichtigsten Stoffklassen der Lipide sind die Triglyceride, Phospholipide wie Phosphatidsäure, andere komplexe Lipide wie Sphingolipide und Isoprenoide wie Carotinoide, Tocopherol und Sterole (Latscha, 2002).

Obwohl es eine Vielzahl von Definitionen gibt und ihre Einteilung kontrovers diskutiert wird, kann man folgende Stoffklassen zu den Lipiden zählen:

Alle Klassen, die Fettsäuren wie freie Fettsäuren, Tri(acyl)glyceride, Sterol- und Wachsester, Di(acyl)glyceride, Mono(acyl)glyceride und alle Arten von Phospholipiden und Sphingolipiden wie Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Sphingomyelin und Kardiopin enthalten. Außerdem zählen Lipide, die keine Fettsäuren aufweisen - beispielsweise langkettige Aldehyde und Alkohole, langkettige Ketone und Sterole, deren wichtigster Vertreter Cholesterin ist, - hinzu (Schreiner, 2005).

2.1. Lipidklassen

Lipide können in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Fettsäuren (Kapitel 2.3)
- Triacylglycerin: Triacylglycerine sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerin mit drei Fettsäuren. Fette und Öle beinhalten Triacylglycerine. Mischungen von Glycerolestern und verschiedenen Carbonsäuren mit 12 – 20 Kohlenstoffatomen sind in Fetten enthalten. Öle haben einen

höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren und daher einen niedrigeren Schmelzpunkt.

- Wachse: Wachse bestehen aus Monoestern langkettiger unverzweigter Fettsäuren mit langkettigen unverzweigten Alkoholen (mit 16 – 36 Kohlenstoffatomen). An Stelle des Glycerols, wie bei den Triglyceriden, treten bei den Wachsen höhere Alkohole. Sie kommen zum Beispiel im Wollfett vor. Wachse, die einen primären Alkohol aufweisen, werden als „echte Wachse“ bezeichnet.
- Phospholipide: Phospholipide sind Phosphorsäureester und amphiphile Substanzen. Sie sind wichtige Bestandteile aller zellulären Membranen.
- Sphingolipide: Sphingolipide leiten sich vom Sphingosin ab und stellen ebenfalls wichtige Komponenten der Zellmembranen, vor allem im Nervengewebe, dar.
- Glycolipide: Glycolipide sind Sphingolipide, die am Sphingosin einen glycosidisch gebundenen Zucker aufweisen.
- Isoprenoide: Sie sind aus Isopreneinheiten aufgebaut. Die wichtigsten Vertreter sind Steroide, Tocopherole, Carotinoide und Xanthophylle, die aus Tetraterpeneinheiten aufgebaut sind (Strywe, 1990; Latscha, 2002).

2.2. Biologische Funktionen der Lipide

- Strukturelle Funktion: In allen Körperzellen besonders des Nervensystems finden sich Lipide. Sie sind wesentlicher Bestandteil der Zellmembranen und der Membranen der Zellorganellen.

- **Energieförderer:** Lipide sind für die Energieversorgung des pflanzlichen und tierischen Organismus verantwortlich. Sie machen eine beträchtliche Menge der Energieaufnahme aus und dienen als Reserve. 1 g Fett liefert 37,7 kJ (= 9 kcal). Der Energiegehalt von Fettsäuren nimmt mit sinkender Kohlenstoffzahl ab (C6 – C8: 34 kJ/g, C16 – C18: 38 kJ/g).
- **Körperfunktion:** Einige langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind für die Entwicklung des Gehirns und der Retina von Föten essentiell.
- **Immunmodulation:** Die Immunmodulation ist eine wichtige Funktion der Omega-3-Fettsäuren, da Fette die Ausgangssubstanz vieler bioaktiver Verbindungen sind. Aus den Polyenfettsäuren werden im Körper eine Reihe von Eicosanoiden (Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane, Leukotriene) gebildet.
- **Wärmeschutz:** Lipide bilden eine Isolierschicht unter der Haut und vermindern dadurch den Wärmeverlust.
- **Schutzfunktion:** Einfache Lipide haben eine Schutzfunktion gegen mechanische Einflüsse (Gehirn und Niere).
- **Träger fettlöslicher Vitamine und Geschmacksstoffe:** Sie sind für die Absorption aller lipidlöslichen Wirkstoffe notwendig und haben als Träger von Geschmackstoffen auch eine sensorische Bedeutung.
- **Beziehungen zu anderen Nährstoffen:** Lipide haben beispielsweise eine Wirkung auf Thiamin und es besteht eine Beziehung zwischen Polyenfettsäuren und Riboflavin (Elmadfa und Leitzmann, 2004).

2.3. Fettsäuren

2.3.1. Definition und Struktur von Fettsäuren

Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxylgruppe. Sie enthalten meist eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen, da sie aus Acetyl-CoA (C_2 -Einheiten) aufgebaut sind (Latscha, 2002; Löffler, 2002).

2.3.1.1. Unterscheidungsmerkmale von Fettsäuren

Fettsäuren können durch ihre Kettenlänge, ihren Sättigungsgrad, die Lokalisation der ersten Doppelbindung und durch die Isomerie der Doppelbindung unterschieden werden.

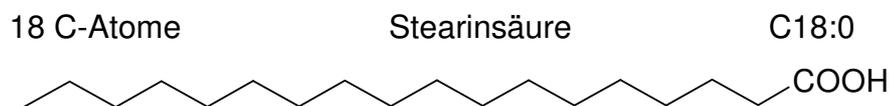
- Kettenlänge: Natürliche Fettsäuren haben normalerweise eine gerade Anzahl an Kohlenstoffatomen, da sie aus Essigsäure-Bausteinen aufgebaut sind. Kurzkettige Fettsäuren bestehen aus 2 - 4 und mittelkettige Fettsäuren aus 6 – 12 Kohlenstoffatomen (Medium Chain Fatty Acids). Ab 14 C-Atomen werden sie als langkettige Fettsäuren (Long Chain Fatty Acids) bezeichnet.
- Sättigungsgrad: Bei gesättigten Fettsäuren sind die Valenzen aller im Molekül befindlichen Kohlenstoffatome mit Wasserstoffatomen gesättigt, daher sind keine Doppelbindungen enthalten. Ungesättigte Fettsäuren besitzen hingegen eine unterschiedliche Anzahl an Doppelbindungen, damit werden sie in Monoen-, Dien-, Trien-, Tetra-, Pentaen- und Hexaenfettsäuren unterschieden.

- Lokalisation der ersten Doppelbindung: Vom Methylen der Fettsäuren gezählt, haben Omega-3-Fettsäuren ihre erste Doppelbindung nach dem dritten Kohlenstoffatom. Dem entsprechend befindet sich bei Omega-6- bzw. Omega-9-Fettsäuren die erste Doppelbindung nach dem 6. bzw. dem 9. Kohlenstoffatom.
- Isomerie der Doppelbindung: Bei den Cis-Fettsäuren sind die Wasserstoffatome räumlich auf der selben Seite fixiert, bei den Trans-Fettsäuren hingegen auf den gegenüber liegenden Seiten (Latscha, 2002; Elmadfa, 2004).

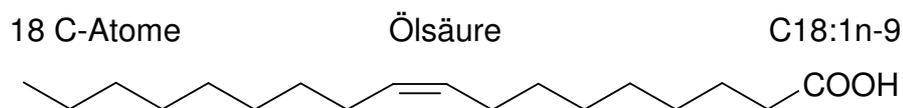
2.3.2. Nomenklatur von Fettsäuren

Viele Fettsäuren werden sowohl durch einen Trivialnamen, als auch durch ihre chemische Bezeichnung, die sich von der Anzahl der Kohlenstoffatome und der Doppelbindungen ableitet, bezeichnet.

gesättigte Fettsäuren

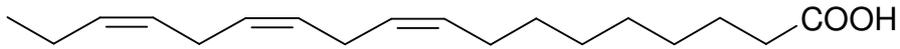


ungesättigte Fettsäuren (cis)



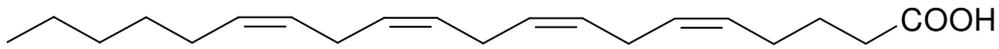
18 C-Atome

Alpha-Linolensäure (ALA) C18:3n-3



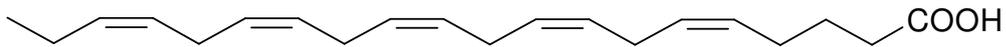
20 C-Atome

Arachidonsäure (AA) C20:4n-6



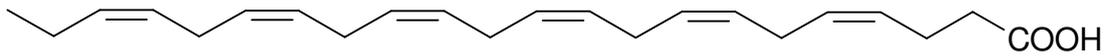
20 C-Atome

Eicosapentaensäure (EPA) C20:5n-3



22 C-Atome

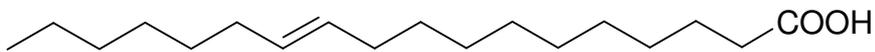
Docosahexansäure (DHA) C22:6n-3

ungesättigte Fettsäure (trans)

18 C-Atome

Vaccensäure

C18:1n-7 (trans)



2.3.3. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren gehören zu der Gruppe der ungesättigten Fettsäuren. Die wichtigsten Vertreter sind ALA, EPA und DHA.

Lange galt nur die Linolsäure als einzige essentielle Fettsäuren (Elmadfa und Leitzmann, 2004).

Den Omega-3-Fettsäuren wie der ALA, EPA und DHA wird nach neueren Untersuchungen als Bestandteil von Membranlipiden und der Retina eine wichtige Bedeutung für die Zellintegrität, Gehirnentwicklung, Funktion von Nervenzellen und für den Sehvorgang zugeschrieben. Sie beeinflussen die Fluidität der Membranen, die Regulation von Ionenkanälen, die Endo- und Exozytose sowie die hormonelle und immunologische Aktivität (Drevon, 1992; Simopoulos, 1999).

Die Essentialität der Fettsäuren konnte in Tierversuchen bestätigt werden (Burr und Burr, 1929).

Da der menschliche Organismus Omega-3-Fettsäuren nicht selbst synthetisieren kann, ist der Mensch auf die exogene Zufuhr über die Nahrung angewiesen.

Pflanzliche Organismen besitzen Enzymsysteme zur *de-novo*-Synthese von ALA und Linolsäure. Spezifische Elongasen sind für die Verlängerung der Kohlenstoffkette und Desaturasen für die Einführung der Doppelbindungen verantwortlich (Jump, 2002; Wallis et al., 2002).

Die Ausgangssubstanz der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Pflanzen ist die Palmitinsäure. Sie wird im Zuge der Fettsäuresynthese-Reaktion durch die Lipase aus den Triglyceriden freigesetzt. Die Palmitinsäure wird zur Stearinsäure verlängert und durch die Stearoyl-CoA-Desaturase wird an der Position 9 eine Doppelbindung eingefügt. Der weitere Einbau von Doppelbindungen erfolgt durch Desaturasen zur Linol- und Alpha-Linolensäure (Ohlrogge und Browse, 1995).

Der menschliche Organismus ist zwar auf die Zufuhr der essentiellen Fettsäuren angewiesen, er kann aber durch Desaturierung Doppelbindungen einbauen und durch Elongasen langkettigere mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie EPA und DHA herstellen. Diese Prozesse finden im Endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen statt. Doppelbindungen können aber nur zwischen bereits vorhandenen Doppelbindungen und der Carboxylgruppe eingefügt werden. Eine Umwandlung von Omega-3- in Omega-6-Fettsäuren ist daher nicht möglich (Drevon, 1992).

Die Konversionsrate von ALA zu DHA ist vom Gehalt der gesättigten Fette und der Omega-6-Fettsäuren in der Nahrung abhängig. Sie beträgt laut Gerster nur ca. 5% (Gerster, 1998). Eine andere Quelle berichten hingegen von einer Konversionsrate bis zu 15% (Emken, 1994).

Diese Umwandlung findet sowohl in der Leber, im zerebralen Endothel als auch in den Astrozyten im Gehirn statt (Moore et al., 1991; Moore, 1993; Gerster, 1998).

Die Bildung von DHA im Körper läuft über die Tetracosahexaensäure, einer Omega-3-Fettsäure mit 24 Kohlenstoffatomen, als Zwischenprodukt ab. Anschließend wird diese Fettsäure mittels der peroximalen Beta-Oxidation in DHA umgewandelt (Moore et al., 1995; Sprecher, 1977).

EPA entsteht aus der ALA und kann weiter zu DHA verstoffwechselt werden.

Die wichtigsten Quellen der Omega-3-Fettsäuren sind fettreiche Fische.

Tabelle 1 Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in Fisch und Fischölen (Ströhle et al., 2002; MacLean et al., 2005)

Fisch- und Ölarten	EPA (g/100g)	DHA (g/100g)
Lachs	0,4	0,6
Thunfisch	0,4	1,2
Hering	1	0,7
Makrele	0,9	1,6
Sardinen	0,5	0,5
Lachsöl- Konzentrat	18	12
Lebertran	12	8
Heringöl	6,3	4,2

Laut D-A-CH 2000 beträgt die Empfehlung die für Omega-3-Fettsäureaufnahme 0,5% der Nahrungsenergie. Säuglinge und Kleinkinder haben einen höheren Bedarf und für präventive Zwecke oder zur Optimierung des Immunsystems ist eine Aufnahme von 0,2 – 0,3 g/Tag aus AA und EPA/DHA empfehlenswert. Außerdem ist das Verhältnis der Omega-6- zu den Omega-3-Fettsäuren von Bedeutung. Optimal wäre eine Reduzierung des Verhältnisses auf 5:1. Es sollten jedoch nicht mehr als 3% der Nahrungsenergie über Omega-3-Fettsäuren aufgenommen werden um nachteilige Effekte, wie Blutungen und eine Schwächung des Immunsystems, zu vermeiden (Elmadfa, 2004).

Tabelle 2 Durchschnittliche tägliche Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren in verschiedenen Altersgruppen in Österreich (Elmadfa, 2003).

Altersgruppe	LA (g/Tag)	ALA (g/Tag)	AA (g/Tag)	EPA (g/Tag)	DHA (g/Tag)
3-6 Jahre, männlich	4,9	0,8	0,1	0,02	0,08
3-6 Jahre, weiblich	5,2	0,7	0,1	0,02	0,08
7-11 Jahre, männlich	6,2	0,8	0,1	0,02	0,07
7-11 Jahre, weiblich	5,6	0,7	0,1	0,02	0,07
11-14 Jahre, männlich	8,9	1,2	0,2	0,03	0,1
11-14 Jahre, weiblich	7,6	1	0,2	0,03	0,09
15-18 Jahre, männlich	9,7	1,2	0,2	0,03	0,09
15-18 Jahre, weiblich	9	1	0,2	0,03	0,1
19-65 Jahre, männlich	12,6	1,5	0,3	0,08	0,2
19-65 Jahre, weiblich	9,9	1,3	0,3	0,07	0,2

Die Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist ausreichend (Tabelle 2). Trotzdem sollte das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren, das 8:1 beträgt, idealerweise auf 5:1 reduziert werden. Diese Empfehlung könnte einfach umgesetzt werden, wenn Pflanzenöle, die reich an Omega-6-Fettsäuren sind,

durch Omega-3-Fettsäure-reiche Öle wie Rapsöl ausgetauscht werden (Elmadfa, 2003).

2.3.4. Einfluss von speziellen Substanzen auf ernährungsbedingte Parameter

Die Forschung im Bereich der Lipide fand weitere Substanzen wie Palmitoleat oder Isoprostane, die einen Einfluss auf ernährungsbedingte Parameter haben.

2.3.4.1. Palmitoleat

Eine Fehlregulation des Lipidmetabolismus scheint an der Pathogenese von metabolischen Erkrankungen wie Atherosklerose und Diabetes, die in den letzten Jahren stark angestiegen sind, beteiligt zu sein. Durch Lipidsignale wird der Metabolismus reguliert. Daher könnte eine Dysregulation des Lipidmetabolismus zu Störungen des Insulin- und Glukosestoffwechsels führen. Bei Studien an Mäusen wurde die einfach ungesättigte Fettsäure Palmitoleat (C16:1n-7) gefunden, die den Insulinmetabolismus beeinflussen kann. Die Daten zeigten ein Lipid-mediertes-endokrines Netzwerk, das durch Palmitoleat mit entfernten Organen kommuniziert und die metabolische Homöostase reguliert (Cao et al., 2008).

2.3.4.2. Isoprostane

Isoprostane entstehen während der Lipidperoxidation von Membranlipiden durch freie Radikale und reaktive Sauerstoff-Arten (Abbildung 1). Sie sind Marker für den oxidativen Stress. In den letzten Jahren wurde bei vielen Krankheitsbildern wie Herzerkrankungen ein erhöhter Gehalt an Isoprostanen im Urin, Plasma und Gewebe gefunden. Aus diesem Grund werden sie als Indikator für verschiedene Krankheiten verwendet. Isoprostane rufen in der

Lunge biologische Reaktionen wie die Peroxidation hervor. Ziel ist es, diesen Zuständen durch Radikalfänger wie Vitamin A und E, Beta-Carotin, Selen, Superoxiddismutase und Katalase oder auf Ebene der Rezeptoren, welche die Signale der Isoprostane vermitteln, vorzubeugen (Janssen, 2001).

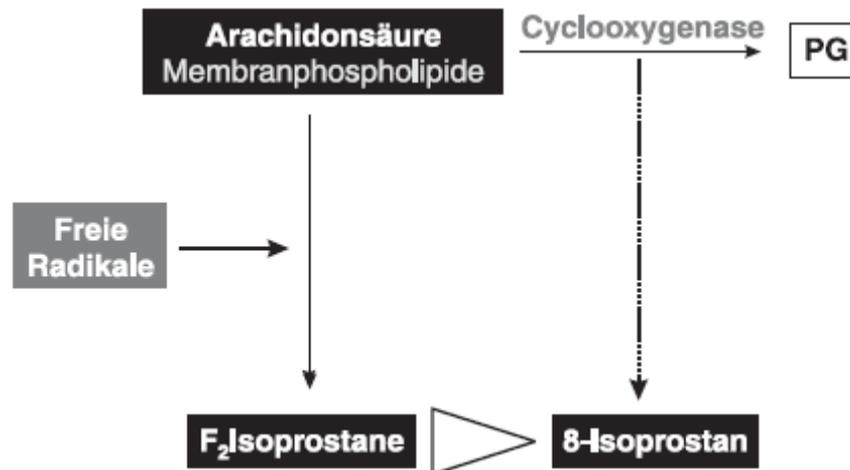


Abbildung 1 Bildung von 8-Isoprostan (Tossios und Mehlhorn, 2004).

3. Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf die menschliche Gesundheit

3.1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

3.1.1. Übersicht der wichtigsten Studien

„Herz-Kreislaufkrankungen sind die mit Abstand häufigste Todesursache, insbesondere im höheren Erwachsenenalter.“ (Statistik Austria, 2008)

Aus diesem Grund haben Präventionsmaßnahmen und die Behandlung von CHD sowohl in der Öffentlichkeit als auch bei Spezialisten in den letzten Jahren an Interesse gewonnen.

Durch intensive Forschung wurde eine kardioprotektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren festgestellt. Diese Fettsäuren haben eine Vielzahl an schützenden Effekten wie die antiarrhythmische und die antiinflammatorische Wirkung auf Herzerkrankungen. Weitere schützende Mechanismen sind die Plaquestabilisierung, die Einfluss auf Thrombose und Atherosklerose hat, und die blutdruck- und triglyceridsenkende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren.

In dem nachfolgenden Kapitel werden die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf CHD durch eine Auswahl der wichtigsten Studien dargestellt.

3.1.1.1. Epidemiologische- und Beobachtungsstudien

3.1.1.1.1. Nurses' Health Study

Bis vor wenigen Jahren gab es wenige Informationen über den Effekt von Omega-3-Fettsäuren (aus fettreichem Fisch) und CHD bei Frauen.

Daher wurde 2002 die U.S. Nurses' Health Studie, die die Ernährung von 84688 Krankenschwestern im Alter von 34 bis 59 Jahren über einen Zeitraum von 16 Jahre analysierte, veröffentlicht. Dabei fand man heraus, dass eine höhere Aufnahme von Fisch und ALA mit einem verminderten Risiko von CHD und CHD- verwandten Todesfällen assoziiert werden konnte (Covington, 2004).

Verglichen mit Frauen, die kaum Fisch aßen (weniger als einmal im Monat), sank das Risiko eines Todes durch CHD um 21% bei 1 bis 3 Fischmahlzeiten pro Monat, um 29% bei einer Fischmahlzeit pro Woche, um 31% bei 2 bis 4 Fischmahlzeiten pro Woche und bei der höchsten Fischaufnahme (mehr als 5 Fischmahlzeiten pro Woche) um 34% (Hu et al., 2002).

Bei gesteigerter Fischaufnahme konnte auch ein tendenziell niedrigeres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, berichtet werden (Iso et al., 2001).

Bei einer Untersuchung der Subgruppe von Diabetikerinnen wurde eine inverse Beziehung zwischen dem Fischkonsum und CHD mit einer Reduktion des Risikos um 60% bei mehr als 5 Fischmahlzeiten pro Woche festgestellt (Hu et al., 2002).

Ein höherer Fischkonsum und die damit verbundene höhere Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren kann laut dieser Studie mit einem niedrigeren Risiko, einem Tod durch CHD zu erliegen, assoziiert werden.

3.1.1.1.2. Physicians' Health Study

Die U.S. Physicians' Health Studie beobachtete ungefähr 20 000 männliche Ärzte und fand keine ersichtliche Assoziation zwischen dem Fischkonsum oder der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren und dem Risiko für MI, nicht plötzlichem Herztod oder kardiovaskulärer Gesamtmortalität. Dennoch hatten Männer, die zumindest einmal pro Woche Fisch aßen, ein um 50% gesenktes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Diese Gruppe wies auch eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität auf (Covington, 2004).

In dieser Studie wurden die Plasmaspiegel der Omega-3-Fettsäuren bei Patienten, die an einem plötzlichen Herztod als Erstmanifestation einer CHD gestorben sind, mit gesunden Teilnehmern verglichen. Nur Fälle mit eindeutigen Symptomen einer Arrhythmie oder dem Nachweis durch eine Autopsie wurden als plötzlicher Herztod berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod mit zunehmendem Plasmaspiegel von EPA und DHA. Die statistische Analyse wurde für die Behandlung mit Aspirin oder Beta-Carotin adjustiert. Außerdem wurden Faktoren wie BMI, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und frühen MI der Eltern berücksichtigt (Albert et al., 2002).

Da keine Assoziation zwischen dem Fischkonsum und dem reduzierten Risiko für tödlichem MI, nicht plötzlichem Herztod und kardiovaskulärer Gesamtsterblichkeit gefunden werden konnte, nahmen Albert et al. an, dass diese Mängel auf Grund des kleinen Anteils der Studienteilnehmer (3,1%), die angaben wenig oder keinen Fisch zu essen, zustande kam (Albert et al., 1998). Eine Reanalyse dieser Studie zeigte eine inverse Beziehung zwischen den Blutspiegeln von langkettigen Omega-3-Fettsäuren und dem Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Männern ohne vorherigem Auftreten von CHD. Das relative Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden, war bei Männern in der dritten und vierten Quantil signifikant niedriger verglichen mit Männern, deren Blutwerte sich in der ersten Quantil befanden (Albert et al., 2002).

Im Gegensatz zur Nurses' Health Studie konnte keine Verbindung zwischen der Fischeaufnahme und dem Schlaganfallrisiko berichtet werden (Morris et al., 1995).

3.1.1.1.3. EURAMIC

Die EURAMIC-Studie (European Multicenter Case-Control Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer) wurde in sieben Ländern durchgeführt und berichtete keine Assoziation zwischen der Fischeaufnahme, der Häufigkeit von CHD und der Gesamtsterblichkeit, was einschließt, dass Fischkonsum keinen Schutz vor dem ersten MI bietet (Kromhout et al., 1996; Guallar et al., 1999).

Es wurde jedoch eine inverse Beziehung zwischen dem Fischkonsum und der Sterblichkeit durch CHD in verschiedenen Populationen über einen Zeitraum von 25 Jahren beobachtet. Bei Miteinbeziehung der Störvariablen wie gesättigter Fettsäuren, Flavonoide und Rauchen, konnte allerdings keine signifikante Assoziation mehr festgestellt werden (Kromhout et al., 1996).

In dieser internationalen Fall-Kontroll-Studie konnten keine Beweise für den protektiven Effekt von DHA im Fettgewebe (bei einem längerfristigen Fischkonsum) auf das Risiko der Entwicklung eines MI beobachtet werden (Guallar et al., 1999).

Guallar et al. verglichen das höchste Quantil im Fettgewebe von ALA mit dem niedrigsten und fanden ein relatives Risiko für MI von 0,42. Dieses Ergebnis erwies sich nach Anpassung der klassischen Risikofaktoren (besonders Rauchen) als nicht signifikant (Guallar et al., 1999).

In der EURAMIC-Studie wurden nur jene Personen, die einen MI überstanden hatten, evaluiert und es ist daher denkbar, dass Teilnehmer, die einen MI erlitten, weniger Fisch aßen (Guallar et al., 1999).

3.1.1.1.4. Andere Studien

Stone (1996) überprüfte drei prospektive epidemiologische Studien, welche eine Population von Männern, die mindestens einmal pro Woche Fisch aßen, untersuchte. Diese Gruppe wies eine niedrigere CHD-Todesrate verglichen mit Männern, die keinen Fisch aßen, auf (Kromhout et al., 1985; Shekelle und Missell, 1985; Dolecek und Granditis, 1991; Kromhout et al., 1995).

Auch neuere Ergebnisse von Studien zeigten, dass der Fischkonsum die CHD-Todesrate, besonders bei nicht plötzlichem Herztod bei MI, positiv beeinflussen kann.

Das wurde in der Chicago Western Electric Studie mit einer 30 jährigen Follow-up-Periode dargestellt. Männer, die täglich 35 g oder mehr Fisch zu sich nahmen, wurden mit Männern, die keinen Fisch aßen, verglichen. Diese hatten ein relatives Risiko von 0,62 an CHD und ein Risiko von 0,33 an nicht plötzlichem Herztod durch MI zu sterben (Davignus et al., 1997).

In einer von Zhang et al. durchgeführten Studie wurde die Fischeaufnahme mit einem reduzierten Risiko der Gesamtsterblichkeit, Tod durch ischämischen Herzinfarkt und Schlaganfall in 36 Ländern assoziiert (Zhang et al., 1999).

Eine weitere Studie von Mizushima et al. wurde an Japanern, die in Japan oder Brasilien lebten, durchgeführt. Sie fanden eine dosisabhängige Beziehung zwischen der Häufigkeit des wöchentlichen Fischkonsums und einer Reduzierung der Risikofaktoren (wie Adipositas, Hypertonie, Veränderungen im ST- T- Segment im EKG) für CHD heraus (Mizushima et al., 1997).

Einige Studien zeigten jedoch keine positive Assoziation zwischen der Fischeaufnahme und der CHD- Sterblichkeit. In der Health Professionals' Follow-up-Studie wurde keine signifikante Beziehung zwischen Fischeaufnahme, Omega-3-Fettsäuren und dem Risiko für CHD (tödliche CHD einschließlich plötzlicher Herztod, nichttödlicher MI, aortokoronarer Bypass, Angioplastie) beobachtet (Ascherio et al., 1995).

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Physicians' Health Studie (Kapitel 3.1.1.1.2.). Diese ergab keine Assoziation zwischen dem Fischkonsum und einem

reduzierten Risiko von tödlichem MI, nicht plötzlichem Herztod oder kardiovaskulärer Gesamtsterblichkeit (Albert et al., 1998).

Auch in der EURAMIC-Studie wurden wenige Assoziationen zwischen Fischeaufnahme und der Häufigkeit und Mortalität an CHD festgestellt (Kapitel 3.1.1.1.3.).

Die Versuchsleiter mutmaßten, dass die widersprüchlichen Daten der epidemiologischen Studien durch die unterschiedliche Definition von plötzlichem Herztod und die verschiedenen Studienpopulationen zustande kamen. Außerdem entstanden durch die verbleibenden Störvariablen der Referenzgruppe, die keinen gesunden Lebensstil aufwies, und Variabilität in den Endpunkten und im experimentellen Design ebenfalls widersprüchliche Resultate. Weiters wurde die Fischeaufnahme nicht gleich bewertet und mit dem Anstieg des hämorrhagischen Schlaganfalls trat eine weitere Störvariable zum Vorschein (Kromhout, 1998; Sheard, 1998).

Nur Studien, die einen erheblichen Anteil einer nicht-fischessenden Population beinhalteten, konnten eine inverse Assoziation zwischen Fischkonsum und Koronarsterblichkeit feststellen (Kromhout, 1998; Sheard, 1998).

Eine andere Erklärung, die auf der Analyse von 11 prospektiven Kohortenstudien basiert, zeigt, dass der schützende Effekt des Fischkonsums sich auf das CHD-Risiko der beobachteten Population bezieht. Diese Metaanalyse kam zum Schluss, dass erhöhte Fischeaufnahme die CHD-Sterblichkeit bei der Studienpopulation mit hohem Risiko für CHD, nicht aber bei jener mit niedrigem Risiko senkte (Marckmann und Gronbaek, 1999).

Eine andere Betrachtung bezieht sich auf die Art des Fisches, der aufgenommen wird (fetthaltiger verglichen mit magerem Fisch).

Oomen et al. zeigten, dass das CHD-Sterblichkeitsrisiko bei einer Population, die fettreichen Fisch aß, verglichen mit jener, die mageren Fisch zu sich nahm, niedriger war (Oomen et al., 2000).

Für die unterschiedlichen Resultate der epidemiologischen Studien kann auch die Hypothese des nachteiligen Effektes von Methylquecksilber, einem umweltbedingten Kontaminant, der im Fisch häufig ein Problem darstellt, eine

Erklärung sein. Möglicherweise schwächt Methylquecksilber die positiven Effekte der Omega-3-Fettsäuren (Rissanen et al., 2000).

Andere Studien zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Methylquecksilber auf das CHD-Risiko (Ahlqwist et al., 1999; Salonen et al., 2000).

In welchem Maß Quecksilber die positive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren beeinflusst, muss noch in weiteren Studien festgestellt werden.

Die Aufnahme von Fisch wurde auch mit der Reduzierung des plötzlichen Herztodes in Verbindung gebracht.

Eine Fall-Kontroll-Studie von Sinikovic et al. stellte eine stark negative Beziehung zwischen dem Fischkonsum und dem Risiko für plötzlichen Herztod fest. Die Aufnahme von 5,5 g Omega-3-Fettsäuren pro Monat (entspricht 2 Fischmahlzeiten pro Woche) wurde mit einer 50%igen Reduktion, einen primären Herzstillstand zu erleiden, assoziiert (Sinikovic et al., 2008).

Weitere Beweise für die schützende Wirkung von Omega-3-Fettsäuren zeigen zwei Studien von Landmark et al. Diese fanden heraus, dass die regelmäßige Aufnahme von Fisch oder Fischöl mit einer Reduktion der Infarktstärke, die durch die Frequenz der Q-Wellen und durch die Kreatinkinase- und Laktatdehydrogenase-Aktivität nach dem MI bestimmt wird, einhergeht (Landmark et al., 1998; Landmark et al., 1998).

Im Gegensatz zu allen Studien, die eine positive Beziehung feststellen konnten, zeigte die Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Studie jedoch, dass die Omega-3-Fettsäure-Aufnahme durch Fisch mit einer Tendenz eines Anstieges des relativen Risikos für koronaren Tod, nach Adjustierung der Mengen an Trans-Fettsäuren, gesättigten und cis-einfach ungesättigten Fettsäuren, assoziiert war (Pietinen et al., 1997).

Viele epidemiologische Studien deuten an, dass die Aufnahme von ALA mit einem niedrigeren Risiko für tödlichen ischämischen Herzinfarkt bei Männern und Frauen in Verbindung gebracht wird. Hu et al. berichteten beispielsweise eine dosisabhängige Beziehung zwischen der ALA-Aufnahme und dem

relativen Risiko eines tödlichen ischämischen Herzinfarkts, welches um 45% im höchsten Quantil reduziert wurde (Hu et al., 1999).

Ähnliche Ergebnisse wurden von der all-male Health Professionals' Studie, die die gleiche Methodik anwendete, veröffentlicht. Ein 1%iger Anstieg der ALA-Aufnahme wurde mit 0,41 relativem Risiko für akuten MI assoziiert (Ascherio et al., 1996).

In der National Heart Lung, and Blood Institute Family Heart Studie mit 4584 Teilnehmern konnte eine inverse Beziehung zwischen ALA und CHD festgestellt werden. Die Prävalenz von CHD wurde um ungefähr 40% für Männer in den ersten drei Quantillen der ALA-Aufnahme und um 50% bis 70% bei Frauen reduziert (Djousse et al., 2001).

Im Gegensatz dazu zeigte die Zutphen Elderly Studie, an der 667 Männer im Alter von 64 bis 84 Jahren teilgenommen haben, keinen positiven Effekt der ALA-Aufnahme und der Häufigkeit von CHD. Bei dieser Studie wurden die negativen Resultate mit der Assoziation der ALA- und der Trans-Fettsäure-Aufnahme erklärt (Oomen et al., 2001).

Unabhängig von diesen Ergebnissen zeigen viele neuere epidemiologische Studien einen schützenden Effekt von ALA auf CHD. Es werden jedoch noch Interventionsstudien benötigt um den kausalen Zusammenhang zwischen der ALA-Aufnahme und CHD zu festigen.

3.1.1.2. Randomisierte kontrollierte Studien

3.1.1.2.1. DART

Im Rahmen des DART (Diet And Reinfection Trail) wurden 2033 Männer unter 70 Jahren nach einem MI einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: Reduktion des Nahrungsfettes auf unter 30% der Energiezufuhr und Erhöhung des Verhältnisses von mehrfachungesättigten zu gesättigten Fettsäuren

Gruppe 2: Mindestens zwei Fischmahlzeiten (fettreicher Fisch) pro Woche oder Fischölkapseln (1,5 g/Tag Omega-3-Fettsäuren) bei Unverträglichkeit von Fisch

Gruppe 3: Zufuhr von Ballaststoffen durch Cerealien von über 18 g pro Tag

Kontrollgruppe: Als medikamentöse Therapie erhielten ca. 30 % der Probanden Betablocker, weitere 30% andere Antihypertensiva und etwa 10% Thrombozytenaggregationshemmer

Nach 2-jähriger Studiendauer bekamen 22% der Patienten aus den Fisch-Gruppen zusätzlich Fischölkapseln (500 – 800 mg/Tag Omega-3-Fettsäuren) verabreicht. Bei Personen, die regelmäßig fetten Fisch oder Fischöl zu sich nahmen, konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden (Burr et al., 1989).

In der Gruppe, die Fisch zu sich nahm, konnte eine 29%ige Reduktion der Gesamtsterblichkeit (hauptsächlich durch die Verminderung des Risikos eines

Todes durch CHD) verglichen mit der Gruppe, die alternative Ratschläge erhielt, festgestellt werden (Ruxton et al., 2007).

Der größte positive Einfluss wurde auf den letalen MI gefunden. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass Omega-3-Fettsäuren möglicherweise das Myokard vor nachteiligen Folgekomplikationen des akuten ischämischen Stresses schützen können. Eine nachfolgende Analyse von Patienten, die Fischölkapseln eingenommen haben (900 mg/Tag EPA und DHA), zeigte im DART, dass der protektive Effekt eindeutig den Omega-3-Fettsäuren zuordenbar ist (Burr et al., 1994).

Burr et al. wiederholten 2003 die Studie an 3114 Männern, die an Angina pectoris litten. Dabei konnte allerdings keine Verminderung der Sterblichkeit durch Omega-3-Fettsäuren nach einer Studiendauer von 3 – 9 Jahren festgestellt werden. Männer, mit der Anweisung mehr fettreichen Fisch zu essen und speziell jene, die Fischölkapseln zu sich nahmen, wiesen sogar ein erhöhtes Risiko einen kardiovaskulären Tod zu erleiden auf als jene ohne Anweisung Fisch zu essen (11,5% - 9%). Dieses unerwartete Ergebnis widerspricht der meisten Literatur in diesem Bereich (Burr et al., 2003).

Bis mehr Beweise verfügbar sind, sollte diese Studie mit Vorsicht betrachtet werden, da ihre Aussagekraft durch einige Unklarheiten abgeschwächt wird. Möglicherweise kamen diese Ergebnisse durch eine Kompensation des Risikos oder anderer Einflüsse auf das Verhalten der Patienten und Ärzte zustande. Der Lebensstil der Studienteilnehmer könnte sich nach den Hinweisen zur Ernährung verändert haben. Außerdem musste die Studie nach kurzer Zeit unterbrochen werden, da Probleme in der Finanzierung auftraten, welche die Ergebnisse nachteilig beeinflusst haben können. Bisher sind diese Resultate nicht vollständig geklärt (Lunn und Theoblad, 2006).

3.1.1.2.2. GISSI-P

Die GISSI-P-Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Prevenzione) wurde mit dem Ziel, den Einsatz der Studienmedikation unter alltäglichen klinischen Bedingungen zu prüfen, gestaltet. Aus diesem Grund wurden die Ein- und Ausschlusskriterien möglichst wenig restriktiv gehalten. Das macht es möglich, die Daten aus den Studien besser auf den klinischen Alltag zu übertragen. Die GISSI-P war mit 11 324 Teilnehmern eine der größten Studien zur Sekundärprävention nach einem MI über einen Zeitraum von 3,5 Jahren. Fast die Hälfte aller kardiologischen Abteilungen Italiens (172 Zentren) haben an dieser Studie teilgenommen.

Die Probanden wurden einer der 4 Gruppen zugeteilt:

- Gruppe 1: 2836 Studienteilnehmer erhielten 850 – 882 mg EPA/DHA einmal täglich
- Gruppe 2: 2830 Patienten wurden 300 mg Vitamin E einmal pro Tag verabreicht
- Gruppe 3: 2830 Teilnehmer erhielten 850 – 882 mg EPA/DHA und 300 mg Vitamin E einmal täglich
- Gruppe 4: 2828 Studienteilnehmer erhielten keine über die Standardtherapie hinausgehende Medikation

Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zur Studienmedikation Ratschläge zu einer gesunden Lebensführung und Ernährung. Bei Studienende lagen valide Daten für 99,9% der Studienteilnehmer vor (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

Da die Teilnehmer der GISSI-P mit der mediterranen Kost im Vergleich zur mittel- und nordeuropäischen Population ein vorteilhaftes Ernährungsprofil zeigten und sich die Ernährung während der Studie noch verbesserte, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese ergab keine Hinweise, dass

Patienten mit besseren Ernährungsgewohnheiten weniger von der Therapie mit EPA und DHA profitieren, als Teilnehmer, die sich weniger gesund ernährten (Marchioli et al., 2002).

Die GISSI-P-Studie zeigte eine signifikante zusätzliche Mortalitätsreduktion bei Patienten mit MI, die hochkonzentrierte Omega-3-Fettsäuren (84% EPA/DHA) und Medikamente zur Sekundärprävention, wie ACE-Hemmer, Betablocker, Thrombozytenaggregationshemmer und Statine, zu sich nahmen. (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

Durch die Senkung des plötzlichen Herztodes kam es zu einer 59%igen Mortalitätsreduktion (Marchioli et al., 2002).

Die Aufschlüsselung in kardiovaskuläre, kardiale und koronare Todesursachen und plötzlichen Herztod belegte die deutlichste Risikoreduktion von 44% für den plötzlichen Herztod. Die Hypothese der rhythmusstabilisierenden Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren wird durch die Beobachtung, dass bei einer Analyse der kardialen Mortalität für koronare und arrhythmische Todesfälle eine deutliche stärkere Reduktion der durch Herzrhythmusstörungen bedingten Todesfälle gezeigt werden kann, belegt (Marchioli et al., 2002).

Die Wirkung der Monotherapie mit EPA/DHA (Gruppe 1) und der kombinierten Therapie mit EPA/DHA und Vitamin E (Gruppe 3) war nahezu gleich. Im Gegensatz dazu bewirkte Vitamin E alleine keine signifikante Mortalitätsreduktion (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

Im Laufe der Studie stiegen die Plasmaspiegel für Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin nicht an ($p > 0,05$). Nur bei den Triglyceriden konnte eine signifikante Abnahme (4,6%) festgestellt werden. Diese Reduktion scheint aber zu gering zu sein, um einen klinisch relevanten Effekt zu zeigen (Marchioli et al., 2002).

Nebenwirkungen traten nur im Bereich des Gastrointestinaltraktes auf wie Übelkeit, ansonsten wurde die Studienmedikation von den Patienten durchwegs gut vertragen (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

Die Studie war jedoch nicht placebo- kontrolliert und die Ausstiegsrate war mit über 25% hoch (Din et al., 2004).

Eine Follow-up-Studie bewertete die Zeitfolge der positiven Effekten der Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf die Sterblichkeit und fand heraus, dass die Überlebenskurve bald nach der Randomisierung divergiert. Die Gesamtsterblichkeit war 3 Monate nach Studienbeginn signifikant verringert und nach 4 Monaten wurde die Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod signifikant (Marchioli et al., 2002).

Die Senkung der Herztod-Rate und die Reduktion der Gesamtmortalität durch Omega-3-Fettsäuren waren nach wenigen Monaten erkennbar und verblieben über die gesamten Studiendauer signifikant (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999; Marchioli et al., 2002).

3.1.1.2.3. Andere Studien

Die DART-Studie war der erste RCT in der Sekundärprävention von CHD (Kapitel 3.1.1.2.1.).

Der erste von drei weiteren RCTs wurde von Singh et al. erstellt, um den Effekt der Supplementierung von EPA und DHA darzustellen. Patienten mit Verdacht auf akuten MI wurden zufällig entweder Fischölkapseln (1,8 g/Tag EPA und DHA) oder Senföl (20 g/Tag das 2,9 g ALA bereitstellt) verabreicht oder der Placebo- Gruppe zugeteilt. Nach einem Jahr traten 25% in der Fischölgruppe und 28% in der Senfölgruppe an gesamten Herzerkrankungen verglichen mit 35% in der Placebogruppe auf. Wie im DART waren die nichttödlichen MIs in der Fisch- und Senfölgruppe signifikant niedriger (Singh et al., 1997).

Im Gegensatz zu den Beweisen aus den Studien, die den positiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention unterstützen, berichteten Nilsen et al. keinen Effekt von 3,5 g/Tag DHA und EPA verglichen mit Maiskeimöl auf Herzerkrankungen bei Patienten, die einen MI überstanden hatten (n=300). Die Autoren spekulierten, dass auf Grund der normalen hohen Aufnahme die Effekte der Omega-3-Fettsäuren bei der Bevölkerung im Westen Norwegens gering waren. Die Menge an aufgenommenen Omega-3-Fettsäuren bot bereits maximalen Schutz und es wurde keine zusätzliche positive Wirkung mehr erwartet. Die Patienten hatten schon vor der Untersuchung einen

niedrigeren Triglyceridspiegel und einen höheren HDL-Wert als die meisten Menschen in westlichen Industrieländern. Daher wird vermutet, dass bei Menschen, die bereits viel Fisch essen, kein zusätzlicher positiver Effekt durch Omega-3-Fettsäuren möglich ist (Nilsen et al., 2001).

Eine Einschränkung der Ergebnisse von Nilsen et al. ergibt sich möglicherweise durch die relativ kurze Studiendauer.

Die erste Studie, die versuchte die Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die angiographische Verlaufsrate zu zeigen, stellte 59 Patienten entweder 6 g/Tag Omega-3-Fettsäuren oder Olivenöl über einen Zeitraum von 2 Jahren bereit. Es wurden allerdings keine positiven Effekte beobachtet (Sacks et al., 1995).

Eine neuere Studie von von Schacky et al. verwendete eine niedrigere und praktikablere Menge von Omega-3-Fettsäuren. 223 Patienten, die an einer koronaren Angiographie teilnahmen, wurden zufällig einer Placebogruppe oder einer Omega-3-Fettsäuren-Gruppe (3 g/Tag für 3 Monate, danach 1,5 g/Tag über einen Zeitraum von 21 Monate) zugeordnet. Die Gruppe, die Omega-3-Fettsäuren erhielt, wies signifikant weniger klinische Ereignisse (2 verglichen mit 7) auf (von Schacky et al., 1999).

Auch Eritsland et al. berichteten, dass bei 610 Patienten, die einen aortokoronaren Bypass erhielten, die Bereitstellung von 3,4 g Omega-3-Fettsäure-Ethylester das Risiko einer Venenverstopfung von 33% bei der Kontrolle auf 27% senkte (Eritsland et al., 1996).

Die Effektivität von ALA in der Prävention von CHD wurde in vier Studien untersucht.

In der Indian Experiment of Infarct Survival Studie wurde ein signifikanter Abfall der gesamten kardialen Vorkommnissen in jener Gruppe, die Senföl verabreicht bekamen, festgestellt. In dieser Studie wurden 360 Patienten nach einem MI 2,9 g/Tag ALA über Senföl verabreicht. Die absolute Reduktion des Risikos betrug 10,6%. Dieser Wert wird aber durch die geringe Gruppengröße und die hohe Sterblichkeit, die in dieser Studie auftrat, eingeschränkt. Weiters sind diese Resultate möglicherweise nicht auf die westliche Bevölkerung übertragbar (Singh et al., 1997).

Die Lyon Heart Studie, eine Sekundärpräventionsstudie, hatte die Zielsetzung herauszufinden, ob eine mediterrane Ernährung (mit einer erhöhten Aufnahme von ALA) die Rate der kardialen Ereignisse verglichen mit der westlichen Ernährung senken konnte. Einer Gruppe wurde 0,5 g/Tag ALA verabreicht, die andere Gruppe erhielt 1,5 g/Tag. Eine messbare Reduktion konnte bei kardialen Tod und nichttödlichem MI festgestellt werden (de Lorgeril et al., 1999).

Es ist aber nicht möglich, die positiven Wirkungen eindeutig der ALA zuzuschreiben, da Veränderungen in der Ernährung, wie die Fett- und Cholesterin-Reduktion und der Anstieg der Aufnahme der Monoenfettsäuren sowie von Obst und Gemüse, auftraten (de Lorgeril et al., 1994).

Obwohl die Indian Experiment Infarct Survival Studie (Singh et al., 1997) einen klinischen Beweis für die positive Rolle der ALA aufzeigte, konnte im Gegensatz dazu das Norwegian Vegetable Oil Experiment (Nativig et al., 1968) und die Mediterranean Alpha- Linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Studie (Bemelmans et al., 2002) keine positiven Effekte nachweisen.

Das Norwegian Vegetable Oil Experiment war ein doppelblinder RCT, in welcher mehr als 13 000 Männer im Alter zwischen 50 und 59 ohne MI zufällig einer Gruppe, die 5,5 g/Tag ALA (aus 10 mL Leinsamenöl) oder 10 mL Sonnenblumenöl über einen Zeitraum von einem Jahr aufnehmen mussten, zugeordnet wurden. In beiden Gruppen traten 27 neue Fälle von CHD und plötzlichen Herztod auf. 40 Todesfälle wurden bei der Kontrollgruppe verglichen mit 43 Todesfällen bei der Gruppe, die Leinsamenöl erhielt, beobachtet. Die Todesursache konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden (Nativig et al., 1968).

In der MARGARIN- Studie wurden 124 Männer und 158 Frauen mit multiplen CHD-Risikofaktoren entweder einer Gruppe, die Margarine mit hohem Gehalt an ALA oder einer Gruppe, die Margarine mit einem hohen Gehalt an Linolsäure über einen Zeitraum von zwei Jahren zu sich nehmen musste, zugeteilt. Das Herzinfarktrisiko sank in beiden Gruppen mit 2,1% und 2,5%

ähnlich. Trotzdem war ein Trend von weniger CHD-Ereignissen in der ALA-Gruppe sichtbar (1,8% verglichen mit 5,7%) (Bemelmanns et al., 2002).

Im Allgemeinen zeigen RCTs einen positiven Effekt der Omega-3-Fettsäuren EPA, DHA und ALA (durch die Nahrung oder durch Supplemente aufgenommen) auf CHD.

Eine Metaanalyse von Bucher et al. betrachtete 11 RCTs mit 7951 Teilnehmern, die 0,3 - 6 g EPA und 0,6 – 3,7 DHA pro Tag erhielten. Dabei wurde festgestellt, dass das relative Risiko für nichttödlichen MI 0,8, für tödlichen MI 0,7 und für plötzlichen Tod (in 5 RCTs) 0,7 betrug. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diätetischer und medikamentöser Supplementierung in der Sensitivitätsanalyse. Jedoch wurde eine signifikante Reduktion der Endpunkte wie tödlicher MI und plötzlicher Herztod nur durch die medikamentöse Gabe von Omega-3-Fettsäuren, nicht aber durch die Nahrungssupplementierung, festgestellt. Patienten mit CHD zeigten eine reduzierte Gesamtsterblichkeit, eine verminderte Sterblichkeit an einem MI und plötzlichem Herztod (Bucher et al., 2002).

3.1.2. Mögliche Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von Omega-3- Fettsäuren

3.1.2.1. Antiarrhythmisches Potential

Arrhythmien sind Störungen des normalen Herzrhythmus. Entzündete Herzmuskeln sind besonders für unregelmäßige elektrische Aktivität anfällig. Die daraus folgenden Arrhythmien sind potentiell letal und oft Gründe für den plötzlichen Herztod (Lunn und Theoblad, 2006).

Ursprünglich wurde angenommen, dass Omega-3- Fettsäuren durch ihre antithrombotische Wirkung einen positiven Effekt auf CHD haben. Neuere Ergebnisse deuten aber an, dass das antiarrhythmische Potential der vorherrschende Effekt zum Schutz vor CHD ist. Dieses lässt sich von der Zellebene bis zur Mortalitätssenkung in Langzeitstudien belegen.

Die Annahme, dass Omega-3-Fettsäuren das Risiko von plötzlichem Herztod reduziert, basiert auf den Resultaten von verschiedenen Studien (1 prospektiven Kohortenstudie (Albert et al., 1998), 1 Fall-Kontroll-Studie (Siscovick et al., 1995) und 4 prospektiven Interventionsstudien (Burr et al., 1989; de Lorgeril et al., 1999; GISSI-Prevenzione Investigators, 1999; Singer et al., 2008). Die vorgeschlagenen Mechanismen beziehen ihre Beobachtungen auf einen stabilisierenden Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf das Myokard.

Gerade im GISSI-P und im DART war der Abfall der Gesamtsterblichkeit auf Grund der Reduktion des plötzlichen Herztodes hoch (Burr et al., 1989; GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). Es wurde jedoch keine Reduktion der Häufigkeit von nicht-tödlichen MI festgestellt.

Die Mechanismen, die für den beobachteten Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf CHD verantwortlich sind, sind nicht mit Sicherheit belegt, besonders bei der niedrigen Dosierung, wie sie bei der DART-Studie und der GISSI-P angewendet wurden.

Bei Patienten, die einen MI überlebten, stabilisierte Fischöl-Supplementierung und eine Fischmahlzeit pro Woche die Schwankungen der Herzraten, was mit

einem niedrigeren Risiko für Tod und malignen Arrhythmien korreliert (Christensen et al., 1996; Grimsgaard et al., 1998).

EPA und DHA zeigten ebenfalls eine Reduktion der Ruhe-Herzfrequenz und eine Steigerung der ventrikulären Füllungskapazität (Grimsgaard et al., 1998).

In vitro wurden Tachyarrhythmien in neonatalen Myozyten von Ratten durch pharmakologische Agienten wie Strophantin, ein Herzglycosid, induziert. Durch Zusatz der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA in das Kulturmedium konnten diese reduziert und beseitigt werden. Diese Fettsäuren stabilisierten nach Zugabe der arrhythmisch wirkenden Substanzen signifikant die Pulsfrequenz. Ihre Stimulationsfähigkeit wurde nachweislich durch elektrische Reizung reduziert und so die Arrhythmie neigung gesenkt (Kang und Leaf 1996).

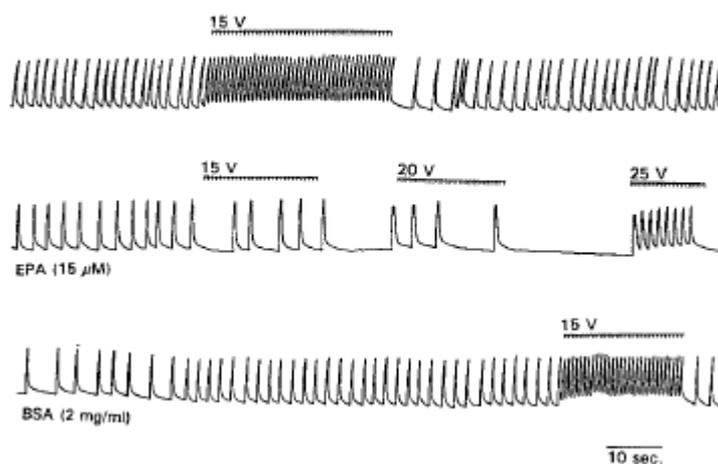


Abbildung 2 Effekt von EPA auf Myozyten in einem Kulturmedium durch elektrische Stimulation vor der Perfusion mit EPA/ während der Perfusion mit 15 μmol/L EPA und nach Auswaschung mit bovinem Serumalbumin. Die Resultate zeigen, dass Omega-3-Fettsäuren direkt jeden Kardiomyozyten stabilisieren (Leaf, 2006).

Die Inzidenz von ischämieinduziertem Kammerflimmern konnte durch die intravenöse Gabe von EPA und DHA signifikant reduziert werden. Dieser Effekt wurde im Tierversuch bei Hunden und Raten festgestellt (Albert et al., 2002; Leaf et al., 2003).

3.1.2.1.1. Einfluss auf Transportproteine

Einen großen Beitrag zur Reduktion der Arrhythmien leisten Omega-3-Fettsäuren indem sie starke Inhibitoren von spannungsgesteuerten Natriumkanälen in Zellkulturen von kardialen Myozyten sind (Kang und Leaf, 1996).

Durch die Öffnung der Natriumkanäle zu Beginn eines Aktionspotentials strömen positiv geladene Natriumionen in das Zellinnere (Depolarisation). Das Ruhepotential muss auf – 70 mV über dem Schwellenwert angehoben werden, um die Natriumkanäle zu aktivieren (Thews et al., 2007).

Omega-3-Fettsäuren reduzieren die elektrische Reizbarkeit der Natriumkanäle durch Senkung des Ruhepotentials. Dadurch kommt es so einer Verminderung der Arrhythmieneigung der Kardiomyozyten. Kang et al. berichteten bereits bei einer Konzentration von 4,8 µmol/L EPA eine 50%ige Inaktivierung der Natriumkanäle (Leaf et al., 2003).

Eine erneute Erregung wurde durch eine verlängerte Refraktärzeit, die auf Grund der Inaktivierung der Natriumkanäle entstand, verhindert. Dadurch verringerte sich das arrhythmische Potential des Herzens. Diese kardioprotektiven Effekte wurden nur durch EPA und DHA gezeigt. Andere mehrfach ungesättigte Fettsäuren zeigten keine vergleichbare Wirkung (Kang und Leaf, 1996).

Die Regulierung der extra- und intrazellulären Konzentration von Kalziumionen erfolgt durch die Aktivierung der Natriumkanäle in den Kardiomyozyten. Die Aktivität der Kanalproteine, die für Steuerung verantwortlich sind, werden durch die Fettsäuren EPA und DHA beeinflusst (Thews et al., 2007).

EPA und DHA reduzieren die kontraktionshemmende Wirkung von Nitrendipin, ein Kalzium-Antagonist, in den Kardiomyozyten von Ratten. Sie können auch die arrhythmische Wirkung von Strophantin, die durch den starken Kalziumeinstrom verursacht wird, beeinflussen. Omega-3-Fettsäuren zeigen sowohl bei der Reduzierung des Kalziumeinstroms in das Cytoplasma als auch

bei zu starker Verminderung des kontinuierlichen Kalziumeinstroms in die Zelle durch Nitrendipin eine Wirkung (Hallaq et al., 1992).

3.1.2.2. Antiinflammatorische Wirkung

Entzündliche Prozesse spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung und Entwicklung von CHD. Omega-3-Fettsäuren zeigen eine entzündungshemmende Wirkung, welche möglicherweise zu deren kardioprotektiven Effekt beiträgt.

Eine wichtige Bedeutung haben Omega-3-Fettsäuren in ihrer Funktion als Präkursorsubstanz der Eicosanoide. Eicosanoide sind Oxidationsderivate der hochungesättigten Fettsäuren und besitzen in sehr geringen Konzentrationen eine hormonähnliche Wirkung. Durch die Phospholipase A2 werden die Präkursor-Fettsäuren in den Phospholipiden der Zellmembranen freigesetzt (Ströhle et al., 2002).

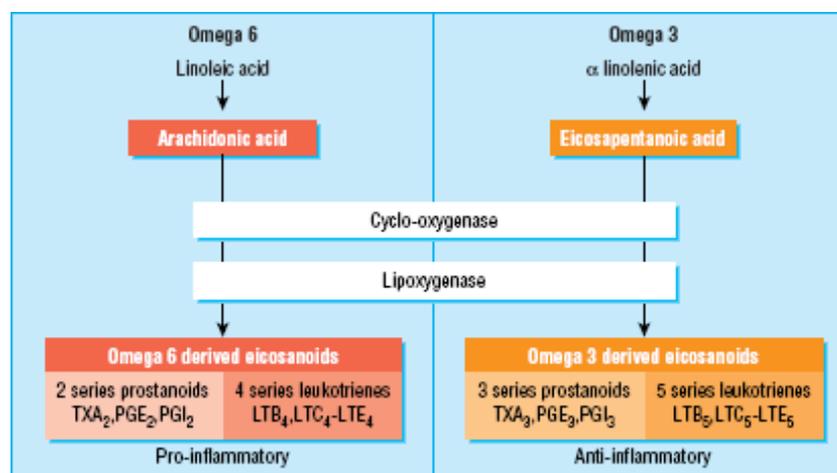


Abbildung 3 Synthese von Eicosanoiden aus Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren (Din et al., 2004).

Omega-6-Fettsäuren können in AA umgewandelt und weiter zu Eicosanoiden (Abbildung 3) metabolisiert werden. Die zellulären Mediatoren, die aus AA entstehen, sind in biologische Abläufe wie beschleunigte Thrombozytenaggregation, erhöhte Vasokonstriktion und der Synthese von

entzündlichen Mediatoren, beteiligt. Der Konsum von Omega-3-Fettsäuren steigert den Gehalt an EPA in der Zellmembran. Diese konkurrieren mit der AA um die enzymatische Umwandlung durch die Cyclooxygenase und die Lipooxygenase in deren Metabolite. Die Eicosanoide der Omega-3-Fettsäuren sind Prostaglandine der 3. Serie und Leukotriene der 5. Serie, welche weniger biologisch aktiv sind. Diese können teilweise den proentzündlichen Ereignissen der Omega-6-Fettsäuren entgegenwirken (Heller et al., 1998; Wang et al., 2004).

Die wichtigsten Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren sind neben der Reduktion der entzündlichen Prozesse durch die Eicosanoide aus Omega-3-Fettsäuren, die Vasokonstriktion und die verminderte Thrombozytenaggregation, die alle auch antiatherogen wirken.

Die Bildung der Mediatoren ist vom Angebot der Vorstufen in der Nahrung abhängig. Daher kann die Bildung der Eicosanoide durch diätetische Maßnahmen beeinflusst und in der Ernährungsmedizin bei der Behandlung verschiedener Erkrankung gezielt eingesetzt werden (Ströhle et al., 2002).

3.1.2.3. Plaquestabilisierung

Die Rupturneigung der atherosklerotischen Plaque (Abbildung 4) ist für die kardiovaskulären Ereignisse bei Atherosklerose verantwortlich. Dabei spielen einerseits die Stabilität der Plaquekappen und andererseits die Intensität von inflammatorischen Prozessen eine Rolle (Thews et al., 2007).

Eine Studie an 188 Patienten vor Endarteriektomie der Carotis untersuchte die Auswirkung von verschiedenen Ölen auf die Plaquemorphologie. Eine Gruppe erhielt 1,4 g EPA/DHA pro Tag über Fischöl. Die Kontrollgruppe musste die entsprechende Menge an Palm- und Sojaöl zu sich nehmen. Der Gehalt an EPA und DHA in den Plaque war nach der Carotis-Operation in der Gruppe, die Fischöl aufnahm, signifikant höher. Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Plaque mit dünner Fibrosekappen bei der Fischöl-Gruppe bereits nach ungefähr einem Monat der Behandlung signifikant verringert war. Außerdem

bewirkten Omega-3-Fettsäuren eine Verminderung der Konzentration von Makrophagen um 19%. Diese Effekte wirken sich positiv auf die Stabilität der Plaque aus und vermindern somit die Rupturneigung (Thies et al., 2003).

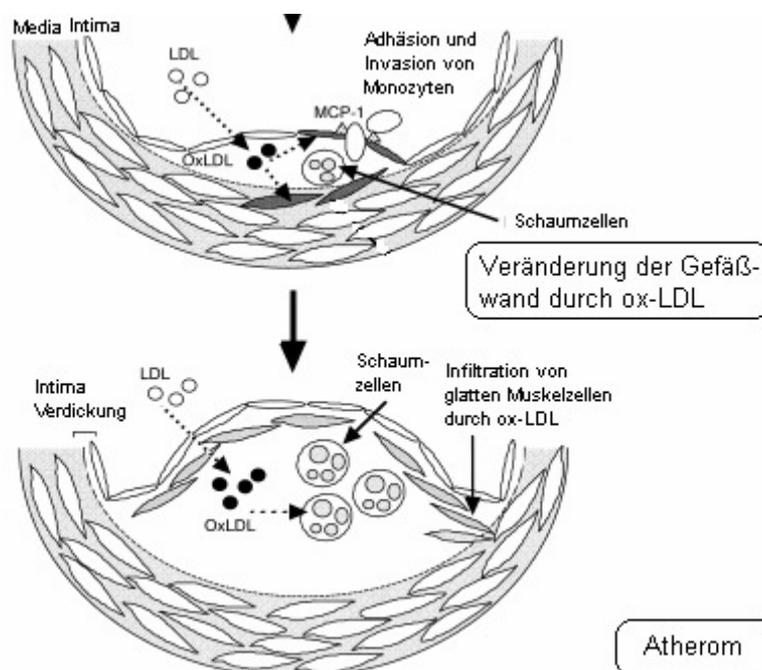


Abbildung 4 Entstehung von CHD durch Lipidperoxidation. Dadurch kommt es zu Makrophagenaktivierung, zur Bildung von Schaumzellen und zur Entwicklung von atherosklerotischen Plaque (Itabe, 2003).

Die Mechanismen, die für die kardioprotektive Wirkung verantwortlich sind, sind die plaquestabilisierenden und antiinflammatorischen Effekte der Omega-3-Fettsäuren.

Omega-3-Fettsäuren bewirken die Bildung von Leukotrienen und Prostaglandinen mit niedrigerer entzündlicher Wirkung, wodurch die inflammatorische Aktivität der Makrophagen gesenkt wird. Das wiederum führt zur Ausbildung von stabileren Plaquekappen.

In vitro wurden bei verschiedenen Immunzellen beobachtet, dass es durch Omega-3-Fettsäuren zu einer gesteigerten Apoptose kommt. Der Anstieg der Apoptose führt zur Reduktion der Konzentration von Makrophagen in den Plaque. Ein weiterer Mechanismus, der auf die Plaquestabilität Einfluss hat, ist die Veränderung der Synthese von chemotaktisch wirkenden Substanzen wie Leukotrienen. Diese Substanzen fördern die Einwanderung der Immunzellen in

die Plaque. Zuletzt zeigten Omega-3-Fettsäuren *in vitro* und in Tierexperimenten eine Verminderung der Expression von Adhäsionsmolekülen, die die Einwanderung von Immunzellen in die Plaque ermöglichen (Thies et al., 2003).

3.1.2.3.1. Thrombose

Die Aktivierung von Thrombozyten, ihre Ablagerung an nicht stabile Plaque und eine höhere Rupturneigung fördern die Entstehung von Thromben. Diese kritischen Ereignisse wurden ein gebräuchliches therapeutisches Ziel bei akutem koronarem Syndrom. Trotzdem sind die Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Thrombozyten und Thrombose umstritten.

Laut Mori et al. reduzieren zwar großen Dosen (7,2 g/Tag in Form von Fischölkapseln) die Thrombozytenaggregation, kleinere Mengen jedoch verhindern die Aggregation nur in geringem Maß (Mori et al., 1997).

Auch Agren et al. stellten eine Senkung der Aggregation bei hoher Omega-3-Fettsäuren-Aufnahme fest (Agren et al., 1997).

Von einer nachteiligen Wirkung der hohen Omega-3-Fettsäure-Aufnahme berichteten Knapp et al., da dadurch eine Verlängerung der Blutungszeit resultiert (Knapp, 1997).

3.1.2.3.2. Atherosklerose

Unabhängig vom Effekt auf den Metabolismus von Eicosanoiden supprimiert Fischöl entzündungsfördernde Cytokine und reduziert die Expression von Zell-Adhäsions-Molekülen. Diese Wirkungen scheinen bei der Rekrutierung von zirkulierenden Cytokinen zu den vaskulären Endothelien, was ein wichtiges Ereignis bei der Pathogenese von Atherosklerose und Entzündungen ist, kritisch zu sein (De Caterina et al., 2000).

Die Effekte werden durch Ereignisse am intrazellulären Signalstoffwechselweg weitergegeben, was zu einer reduzierten Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B führt (De Caterina et al., 2000).

Laut Uauy et al. stellt auch die Beeinflussung der AA-Kaskade, welche eine Vielfalt von Eicosanoide produziert, einen möglichen antiatherogenen Mechanismus der Omega-3-Fettsäuren dar (Uauy et al., 1996).

Der genaue Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf diese grundlegenden zellulären Prozesse und deren mögliche Auswirkung auf CHD müssen noch vollständig beschrieben werden.

3.1.2.4. Wirkung auf Triglyceride

Der triglyceridsenkende Effekt von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl ist gut belegt. In einem umfangreichen Review von Humanstudien berichtete Harris, dass 4g/Tag Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl die Serumtriglyceridkonzentration um 25% bis 30% senkt. Gleichzeitig steigt der LDL-Wert um 5% bis 10% und der HDL-Wert um 1% bis 3%. Diese Veränderungen beschreiben eine dosisabhängige Beziehung zwischen der Omega-3-Fettsäuren-Aufnahme und der Triglycerid-Senkung (Harris, 1997).

Postprandiale Triglyceridämie ist bei regelmäßigem Omega-3-Fettsäure-Konsum mit einer niedrigen Aufnahme von 2 g/Tag besonders sensitiv. Die Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren bewirkt eine signifikante Reduktion der Triglyceride (Roche und Gibney, 1996).

Die Reaktion von Plasmalipiden und Lipoproteinen auf Fischöl, das durch die Nahrung oder durch Supplemente aufgenommen wurde, hat einen vergleichbaren Effekt (Montori et al., 2000).

Fischöl kann in der Behandlung von Hypertriglyceridämie mit 758 mg/dL eine therapeutische Rolle spielen. Effektive Dosen von Omega-3-Fettsäuren liegen zwischen 3 - 5 g/Tag, was nur durch Supplementierung erreicht werden kann (Harris, 1997).

Im Moment scheinen sowohl EPA und als auch DHA eine triglyceridsenkende Wirkung aufzuweisen (Grimsgaard et al., 1997).

Patienten, die 3 g EPA und DHA über Supplemente einnehmen, sollten das unter ärztlicher Beobachtung machen. Die FDA gab bekannt, dass diese hohe Dosis die Blutungsneigung bei manchen Patienten erhöhen kann (Office of Nutritional Products, 2008). Im Gegensatz dazu scheint die Einnahme von 1 g/Tag, die bereits eine kardioprotektive Wirkung hat, relativ niedrig zu sein. Diese Menge hat keinen nachteiligen Effekt und kann über die Nahrung aufgenommen werden. Sie bewirkt allerdings nur eine niedrige Reduktion der Triglyceride. Es ist daher unwahrscheinlich, dass dieser Effekt allein für die kardioprotektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren verantwortlich ist.

3.1.2.5. Einfluss auf den Blutdruck

Erhöhter Blutdruck stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Entstehung von CHD dar (Lunn und Theoblad, 2006).

Eine Metaanalyse von 36 randomisierten Studien zwischen 1966 - 2001 zeigte, dass der systolische Blutdruck um 2,1 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 1,6 mm Hg bei einer durchschnittlichen Aufnahme von 3,7 g/Tag Omega-3-Fettsäuren gesenkt werden kann. Der blutdrucksenkende Effekt war bei Patienten unter 45 Jahren und bei jenen mit einem Blutdruck über 140/90 mmHg verglichen mit anderen Patienten größer (Geleijnse et al., 2002).

Appel et al. beobachteten in einer Metaanalyse von 17 kontrollierten klinischen Studien mit 291 Teilnehmern eine signifikante Reduktion des Blutdrucks (5,5 mm Hg systolisch, 3,5 mm Hg diastolisch) bei hypertensiven Patienten, die mehr als 3 g/Tag Omega-3-Fettsäuren zu sich nahmen (Appel et al., 1993).

In einer weitere Metaanalyse fanden Morris et al. eine ebenso signifikante Reduktion des Blutdrucks um 3,4/2,0 mm Hg in Studien bei Patienten mit Bluthochdruck, welche 5,6 g/Tag von Omega-3-Fettsäuren aufnahmen (Morris et al., 1993).

Durch den Fischgeschmack und dem anschließenden Aufstoßen war die Akzeptanz durch die Patienten gering. Darüber hinaus dauerten die meisten Untersuchungen weniger als 3 Monate, aus diesem Grund ist der Langzeiteffekt unklar.

In Anbetracht der hohen Dosen, die benötigt werden, der Effektivität von anderen ernährungsabhängigen Faktoren und der Medikamente gegen Bluthochdruck, hat die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren in der Behandlung von Bluthochdruck keine hohe Relevanz.

3.1.2.6. Einfluss auf die endotheliale Funktion

In den letzten Jahren gab es großes Interesse an der Rolle des Endothels auf die Entstehung von CHD (Frayn und Stanner, 2005).

Das Endothel ist die innerste Schicht aller Gefäße des Herz-Kreislaufsystems. Sie ist eine selektive Barriere zwischen Blut und darunter liegendem Gewebe, welches für Nährstoffe, Hormone, Makromoleküle und Leukozyten durchlässig ist. Lunn und Theobald beschreiben folgende wichtige Funktionen des Endothels: die Kontrolle der vaskulären Homöostase, die Aufrechterhaltung des Blutflusses durch die Gefäße, die Regulierung des Gefäßtonus, der Fibrinolyse und der Thrombose sowie die Produktion von Substanzen, die für die Kontrolle des Blutdruckes wichtig sind wie Stickstoffmonoxid (NO) (Lunn und Theobald, 2006).

Omega-3-Fettsäuren sollen die Bildung des Botenstoffes NO erhöhen. NO bewirkt eine Gefäßerweiterung der Arterien und hat deshalb eine protektive Wirkung auf die Gefäßwände. Außerdem können sie die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten an das Endothel vermindern. Eine hemmende Wirkung soll NO auch auf die Mitogenese, Proliferation und Migration von Myozyten haben. Diese Wirkungsmechanismen tragen zur Homöostase der Blutgefäße und zur antiatherogenen Wirkung der Omega-3-Fettsäuren bei (Palmer et al., 1988; Ströhle et al., 2002).

Es wird angenommen, dass die endotheliale Dysfunktion ein frühes Stadium der Atherosklerose ist (Lunn und Theobald, 2006).

Hohe Dosen an Omega-3-Fettsäuren sollen einen positiven Einfluss auf die endotheliale Funktion, besonders bei Patienten mit bereits bestehenden CHD-Risikofaktoren, haben (Lunn und Theoblad, 2006).

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* konnten einige Studien diese Assoziation unterstützen (Seljeflot et al., 1998; Johansen et al., 1999; Hjerkin et al., 2005).

Nestel et al. zeigten eine protektive Wirkung von EPA und DHA auf die arterielle Compliance bei Dyslipidämie durch die Aufnahme von 3 g/Tag an Omega-3-Fettsäuren über einen Zeitraum von 7 Wochen (Nestel et al., 2002).

Ein positiver Effekt konnte auch auf die Festigkeit der Blutgefäße festgestellt werden, was ebenfalls eine Verbesserung der endothelialen Funktion bedeutet (Chin et al., 1993).

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie konnte eine Verbesserung der endothelialen Funktion durch die Supplementierung mit 4 g/Tag an Omega-3-Fettsäuren über eine Dauer von 4 Monaten beobachtet werden (Goodfellow et al., 2000).

Mori et al. stellten bei der Aufnahme von 4 g/Tag EPA und DHA ebenfalls eine Verbesserung der endothelialen Funktion bei übergewichtigen Männern, die eine leichte Hyperlipidämie aufwiesen, über eine Dauer von 6 Wochen fest (Mori et al., 2000).

Allerdings gibt es auch Studien die diese Wirkung nicht bestätigen können.

Eine Interventionsstudie, die an gesunden Männern durchgeführt wurde, zeigte eine verschlechterte endotheliale Funktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ihnen wurde 2 g/Tag ALA über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht (Pegge et al., 2001).

Eine neuere Studie fand ebenso keinen positiven Einfluss durch die moderate Aufnahme von DHA bei gesunden Teilnehmern. Weitere Untersuchungen werden benötigt um die Assoziation von Omega-3-Fettsäuren und endothelialen Funktion bei der gesamten Bevölkerung zu festigen (Lunn und Theoblad, 2006). Möglicherweise ist der Effekt auf bestimmte Gruppen, wie jene mit bereits vorhandenem Risiko für CHD, limitiert.

3.1.3. Diskussion

Im Zeitraum von 1950 – 1974 wurde in Upernavik in Grönland die Inzidenz verschiedener chronischer Erkrankungen wie ischämischer Herzinfarkt bei Eskimos untersucht. Das Auftreten von MI war extrem niedrig. Diese Beobachtungen wurden bereits damals mit der hohen Menge an Omega-3-Fettsäuren, die über Nahrung der Eskimos aufgenommen wurde, in Verbindung gebracht (Bang et al., 1971; Kromann und Green, 1980).

Eskimos nahmen mehr als fünfmal so viel EPA und DHA im Vergleich zu Dänen auf, bei denen die Linolsäure den überwiegenden Teil der mehrfachungesättigten Fettsäuren ausmachte. Es waren daher deutliche Unterschiede in der Art der aufgenommenen Fettsäuren feststellbar (Bang et al., 1976).

Vor 35 Jahren war daher die Sterblichkeitsrate an CHD bei den Einwohnern Grönlands extrem niedrig (Maynard et al., 1967).

Diese Rate ist aber in den letzten Jahren stark angestiegen. In der Altersgruppe der 25 bis 44-jährigen und der 45 bis 54-jährigen liegen diese Werte sogar um 30% und 40% höher verglichen mit der amerikanischen Bevölkerung (Untersuchungszeitraum 1994 - 1998) (Lanier et al., 2002).

Auch Studien an Bevölkerungsgruppen, die ebenfalls einen hohen Fischverzehr aufwiesen, wie in Japan oder Norwegen, konnten diese Wirkung nicht bestätigen (Hahn et al., 2002).

Änderungen im Lebensstil und der Ernährung der alaskischen Inuits, welche zu Übergewicht, Bluthochdruck, Insulinresistenz und Diabetes Mellitus führen können, sind Gründe dafür, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich angestiegen ist (Schumacher et al., 2003).

Einige Studien wie in der von Hahn et al. berichten eine verminderte Inzidenz von CHD bei Populationen, die häufig Fisch essen. Diese Studien betrachten jedoch keine Lifestyle-Faktoren wie Bewegung und Rauchen, die einen Einfluss auf die Entstehung von CHD haben können (Hirai et al., 1980; Bjerregaard und Dyerberg, 1988).

Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von CHD sind das Alter, Geschlecht, Ethnizität, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Diabetes, Übergewicht, mangelnde körperliche Betätigung und Rauchen. Obwohl diese Risikofaktoren die große Häufigkeit von CHD erklären können, bleiben Variablen, die nicht erklärbar sind. Neu aufkommende Faktoren, die das Risiko für CHD beeinflussen, sind die endotheliale Dysfunktion (Sattar und Ferns, 2005) und das metabolische Syndrom (Coppack et al., 2005).

Diese Risikofaktoren können Omega-3-Fettsäuren durch ihre vielfältigen Wirkungsmechanismen beeinflussen. Sie haben eine antiarrhythmische Wirkung, weshalb sie Herzrhythmusstörungen vorbeugen können und eine positive Wirkung auf die Gefäßfunktion (Plaque). Weiters scheinen sie den Blutdruck, die endotheliale Funktion und den Triglyceridgehalt positiv zu unterstützen.

Im Bereich der Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt.

Zwei große klinische Interventionsstudien (DART, GISSI-P) zeigten eine Reduktion der Gesamtmortalität zwischen 20 und 29% und des plötzlichen Herztodes um 45%, nachdem die Studienteilnehmer ca. 1 g EPA/DHA verabreicht bekamen. Jedoch wurden auch Studien, wie die EURAMIC-Studie, die Physicians' Health Study oder DART 2 veröffentlicht, die diesem Ergebnis widersprachen. DART 2 wurde jedoch so mangelhaft durchgeführt, dass aus dieser Studie keine Schlussfolgerungen zu ziehen sind (Kapitel 3.1.1.2.1).

Die Aussagekraft der EURAMIC-Studie wurde möglicherweise eingeschränkt, da nur Personen, die einen MI überleben, betrachtet wurden. Die Menge an aufgenommenem Fisch könnte durch die fehlende Berücksichtigung der Patienten, die einen MI nicht überlebten, verzerrt sein.

Bei der Physicians' Health Study wurde ebenfalls ein negatives Ergebnis berichtet, das auch durch die Auswahl der Studienteilnehmer zustande gekommen sein könnte. Der Anteil jener Studienteilnehmer, die angaben Fisch zu essen, war mit 3,1% sehr gering.

In der mediterranen Ernährung wird viel Olivenöl verwendet, wodurch Pflanzenöle, die viel Omega-6-Fettsäuren enthalten, verdrängt werden. Die Verminderung der Omega-6-Fettsäuren könnte möglicherweise die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren verstärken. Dieser Effekt wurde in der GISSI-P, die in Italien durchgeführt wurde, beobachtet. Laut Leaf wird der maximale Schutz vor kardiovaskuläre Erkrankungen durch Reduzierung der Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren und dem erhöhten Konsum von Omega-3-Fettsäuren erreicht (Leaf, 2002).

Auch de Lorgeril et al. konnten diese Voraussetzungen für die bessere Entfaltung der positiven Wirkung der Omega-3-Fettsäuren in der Lyon Heart Studie feststellen (de Lorgeril et al., 1994).

Viele Studien sind schwer vergleichbar, da sie ein unterschiedliches Studiendesign aufweisen. Unterschiede entstehen durch die Auswahl und die Anzahl der Probanden, die Behandlung der Kontrollgruppe, die Randomisierung, die Auswahl der Endparameter und die Auswertung der Daten.

Auch die Interpretation der Studienergebnisse ist kritisch zu betrachten, da beachtet werden muss, wer die Studie in Auftrag gegeben hat.

Auf Grund der Unterschiedlichkeit der Studien, der unterschiedlichen Dosis von Omega-3-Fettsäuren, dem DHA – EPA – Verhältnis, der Studiendauer und der berichteten Resultate ist die kausale Beziehung von Omega-3-Fettsäuren und CHD bei klinischen Studien oftmals schwer zu begründen und zu interpretieren.

Möglicherweise haben Omega-3-Fettsäuren einen geringeren Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen als ursprünglich angenommen. Die positiven Effekte scheinen für bestimmte Gruppe, wie für Patienten nach einem MI, limitiert zu sein.

3.2. Krebs

Ungefähr 30% der Krebserkrankungen, die beim Menschen auftreten, können durch die Ernährung, die Lebensweise und sportliche Aktivität beeinflusst werden (Doll und Peto, 1981).

Ernährung scheint die wichtigste Einflussgröße auf verschiedene Krebsarten beispielsweise kolorektaler Krebs zu sein (Lunn und Theoblad, 2006).

1990 gab die WHO bekannt, dass Fett, das über die Nahrung aufgenommen wird, der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von Krebs, besonders Brust- und Kolonkrebs, ist (WHO, 1990).

Krebs ist eine sehr komplexe Erkrankung, bei der Genmutationen über Jahrzehnte einen Einfluss haben (Kanzerogenese).

Die Rolle der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Bezug auf das Krebsrisiko ist noch nicht vollständig geklärt.

Einige Studien fanden eine fördernde Wirkung von ungesättigten Fettsäuren auf die Entstehung von Tumoren, da sie durch ihre Doppelbindungen anfälliger für Oxidation sind. Dadurch können freie Radikale entstehen, die zur Schädigung der DNA beitragen können. Im Gegensatz zu diesen Studien, konnte aber kein Beweis der Assoziation zwischen der Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und dem Krebsrisiko festgestellt werden (Hunter und Willett, 1993; Giovannucci und Willett, 1994).

Nach Meinung der WCRF (1997), des UK Department of Health (1998) und der WHO/FAO (2003) sind allerdings nicht genügend Beweise verfügbar um Empfehlungen zur Aufnahme spezieller Fettsäuren zur Prävention von Krebs auszusprechen.

Beim Vergleich der Krebsraten in Ländern, die unterschiedliche Fettsäuren über die Nahrung aufnehmen, schlugen Fernandez et al. vor, dass Fischkonsum und damit verbunden die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einem verminderten Krebsrisiko assoziiert werden kann (Fernandez et al., 1999).

Die Analyse scheint aber wenig sensitive zu sein, da die unterschiedlichen Vererbungen in den Populationen, die eine wesentliche Rolle spielen, nicht beachtet wurde (Lunn und Theoblad, 2006).

3.2.1. Brustkrebs

In einigen Studien führte ein hoher Spiegel an EPA und DHA zu einer Verminderung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken (Kuriki et al., 2006; Kuriki et al., 2007; Shannon et al., 2007).

Eine Studie von Terry et al. konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen (Terry et al., 2004).

3.2.2. Prostatakrebs

EPA und DHA scheinen einen positiven Effekt auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Prostatakarzinoms zu haben. ALA hat möglicherweise eine gegenteilige Wirkung (Smita et al., 2000).

3.2.3. Kolorektaler Krebs

Kuriki et al. berichteten über ein vermindertes Risiko an einem kolorektalen Karzinom, bei Studienteilnehmer, die einen hohen Spiegel an EPA und DHA aufwiesen, zu erkranken (Kuriki et al., 2006; Kuriki et al., 2007; Shannon et al., 2007).

Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht bestätigt werden (Terry et al., 2004).

Eine aktuelle Studie von Kenar et al. beurteilte den Effekt der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und/oder Kalzium auf das Kolongewebe bei Ratten. Diese bekamen kanzerogene N-Methyl-N-Nitrosurea injiziert. Untersucht wurde der Effekt über die Messung des oxidativen Stresses. Die Ratten wurden in 4

Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe erhielt eine Standarddiät. Der zweiten Gruppe wurden zusätzlich Omega-3-Fettsäure-Supplemente verabreicht. Die dritte Gruppe wurde mit der Standarddiät mit zusätzlichem Kalzium gefüttert und die vierte Gruppe bekam die Standarddiät mit einer Kombination von Omega-3-Fettsäuren und Kalzium. Danach wurden Proben des Kolongewebes und des Plasmas untersucht. Weiters wurde die Aktivität der Superoxiddismutase und der Glutathionperoxidase bestimmt. Die Tumorfrequenz war in der Gruppe 2 und 4 signifikant niedriger verglichen mit der Kontrolle. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren in der Prävention der Entstehung eines kolorektalen Tumors nützlich sein könnte (Kenar et al., 2008).

3.2.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf Krebs

Es wurden einige molekulare Mechanismen der Omega-3-Fettsäuren beschrieben, die einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Krebs haben sollen. Weiters zeigten Tierversuche, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf die Steigerung der Effizienz der Chemotherapie und der Reduzierung der Nebenwirkungen der Chemotherapie oder des Krebses haben könnten (Hardman, 2002).

3.2.4.1. Unterdrückung der Expression von Cyclooxygenase-2

Die Cyclooxygenase (COX) hat zwei Isoenzyme: COX-1 und COX-2. COX-1 wird von vielen Zelltypen produziert. COX-2 entsteht nur bei Entzündungen und wird in gesundem Gewebe nicht gefunden. Bei vielen Arten von Krebs wie Kolonkrebs (Kargman et al., 1995), Pankreaskrebs (Shirahama, 2000) oder Brustkrebs (Parrett et al., 1997; Hwang et al., 1998) ist der Gehalt an COX-2 erhöht.

Die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren beruht auf der Unterdrückung der Expression der COX-2. Dadurch sinkt die Rate der Proliferation von Krebszellen und es kommt zu einer Reduzierung der Angiogenese (Wachstum von Blutgefäßen) in Tumoren. Weiters verändert sich der Eicosanoidmetabolismus (Abbildung 5) durch die Omega-3-Fettsäuren. Die entstandenen Produkte können die Induzierung von COX-2 hemmen (Hamid et al., 1999; Obata et al., 1999).

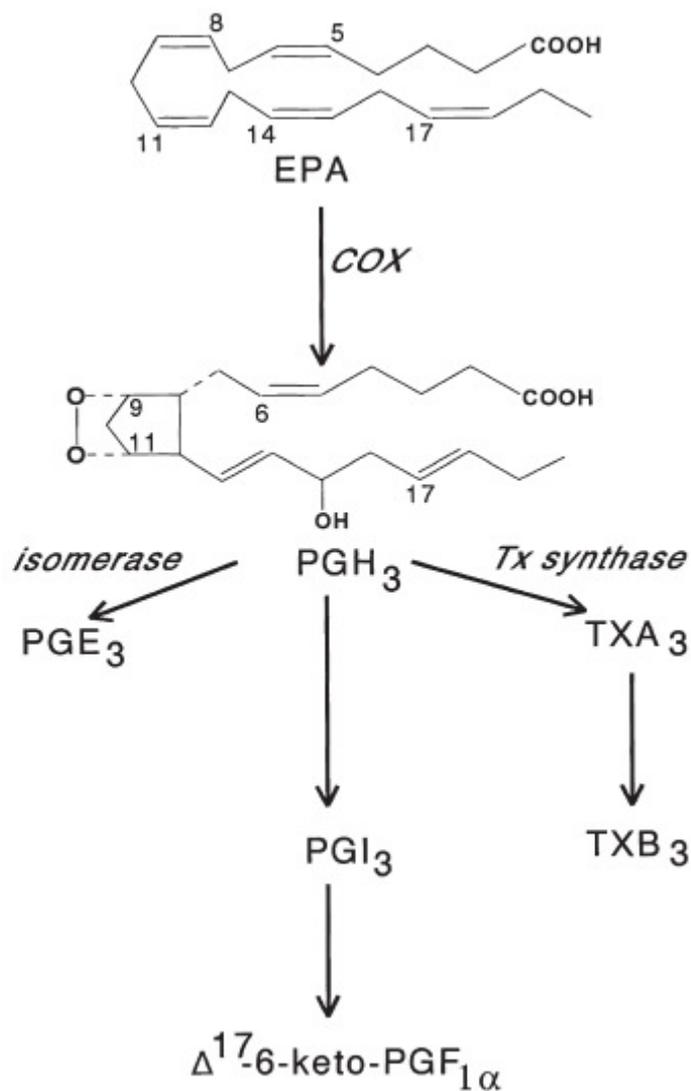


Abbildung 5 Metabolismus von EPA durch COX zu Prostaglandine der 3. Serie (Rose und Connolly, 1999).

DHA und EPA stehen im Wettstreit mit AA um die Aktivität der COX-2. Durch erhöhte Aufnahme von Omega-3-Fettsäure resultiert eine vermehrte Produktion der Prostaglandine der 3. Serien und der Leukotrienen der 5. Serie. Diese haben eine antientzündliche Wirkung und es kommt zu einer geringeren Proliferation der Krebszellen verglichen mit Eicosanoiden, die aus AA entstehen (Needleman et al., 1979).

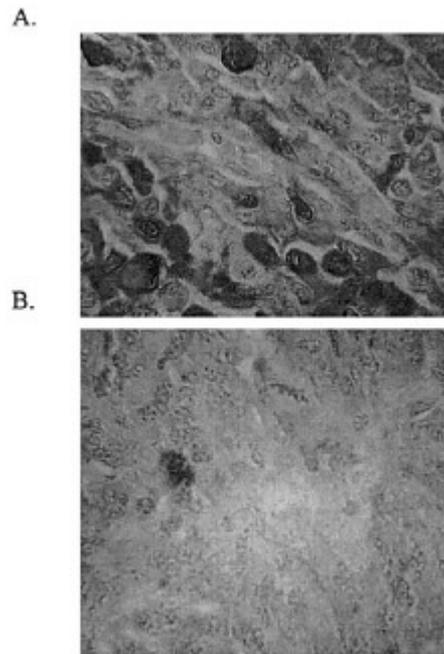


Abbildung 6 Unterdrückung der COX-2 durch Omega-3- Fettsäuren: Immunhistochemische Lokalisation der COX-2 (schwarze Flecken) bei MDA- MB 231 bei Mäusen. (A) Tumor einer Maus, die eine Ernährung mit 5% Maiskeimöl erhielt. (B) Tumor einer Maus, die eine Ernährung mit 2% Maiskeimöl und 3% eines Omega-3-Fettsäureprodukts, das ca. 63% reine Omega-3-Fettsäure enthält, bekam (Hardman, 2002).

3.2.4.2. Verminderte Expression von AP-1 und ras

AP-1 und *ras* sind zwei Onkogene, die die Entstehung von Krebs fördern können (Hardman, 2002).

Omega-3-Fettsäuren vermindern die Aktivität von *ras* (Collett et al., 2001) und AP-1 (Liu et al., 2001), die bei einer Krebserkrankung aktiviert werden. Dadurch wird die Mitose und Vermehrung der Krebszellen reduziert.

3.2.4.3. Apoptose

Apoptose ist der programmierte Zelltod. Zellen mit irreparablen Schaden werden vernichtet. Dieser Stoffwechselweg ist bei Krebs oft unterbrochen.

Der Anstieg der COX-2-Expression, wie es bei Krebserkrankungen der Fall ist, wurde mit einer Blockierung der Apoptose in Verbindung gebracht (Tsuji und DuBois, 1995).

Durch die Omega-3-Fettsäuren wird die Expression von COX-2 vermindert (Kapitel 3.2.4.1.), was wiederum zu einem normalen Ablauf der Apoptose führen kann.

3.2.4.4. Unterdrückung des nuklearen Faktors kB

Omega-3-Fettsäuren können möglicherweise die Aktivierung des NF-kB (Abbildung 7) vermindern. Dadurch wird eine Unterdrückung der COX-2 bewirkt (Hardman, 2002).

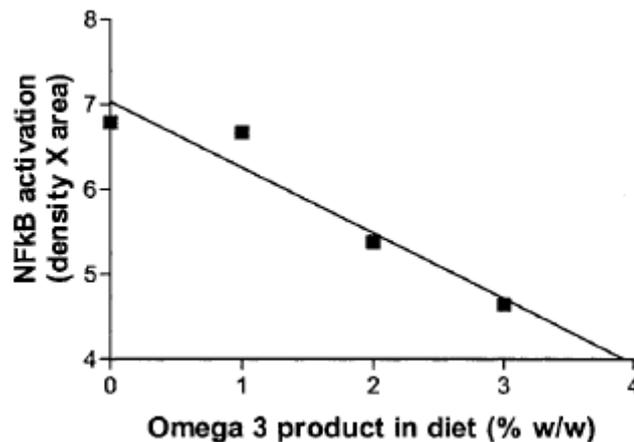


Abbildung 7 Unterdrückung der Aktivierung des NF-kB durch Omega-3-Fettsäuren. Die Abbildung zeigt die Resultate einer Elektrophorese des NF-kB in der nuklearen Fraktion der Leber von Mäusen, die eine Ernährung mit 8% Fett erhielten. Ein Teil des Fettes kam aus Maiskeimöl (5 - 8%) und der Rest bestand aus Produkten aus Omega-3-Fettsäuren, das 63% reine Omega-3-Fettsäuren enthielt (Hardman, 2002).

NF-kB ist ein Transkriptionsfaktor, der die Expression von entzündlichen Cytokinen wie Interleukin-1 und -6, TNF (Tumornekrosefaktor) und Wachstumsfaktoren wie Interleukine-2 und Granulozyten induziert. Die Aktivierung des NF-

kB bei Krebs spielt eine Rolle beim Tumorwachstum und bei der Überlebensrate der Krebszellen (Schwartz et al., 1999).

Zusätzlich scheint die Aktivierung von NF-kB eine Verminderung der Apoptose zur Folge zu haben (Schwartz et al., 1999).

Die Unterdrückung der Aktivierung von NF-kB durch die Omega-3-Fettsäuren reduziert nicht nur die Produktion der proliferativen Eicosanoide, die durch COX-2 entstehen, sie unterdrücken auch die Produktion der durch NF-kB induzierten Cytokine, die das Krebswachstum fördern können (Hardman, 2002).

3.2.4.5. Reduzierung von Krebs-induzierter Kachexie

Unter Kachexie versteht man eine pathologische Abmagerung bei chronischen Erkrankungen wie Krebs.

Interleukin-1 und -6 und TNF werden durch NF-kB induziert. Durch die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren können diese reduziert werden, was möglicherweise eine positive Rolle bei Kachexie, die oft bei einer Krebserkrankung auftritt, spielen kann (Babcock et al., 2000; Barber et al., 2001).

3.2.4.6. Unterdrückung der Mitose

Die Mitose bewirkt eine Vermehrung und damit ein Wachstum der Krebszellen. Linolsäure und AA können den Gehalt an Proteinkinase C erhöhen (Craven und DeRubertis, 1988). Dadurch kommt es zu einer Induzierung der Mitose.

EPA und DHA vermindern hingegen die Aktivität der Proteinkinase C, was möglicherweise zu einer Verminderung der Zellteilung führt (McCarty, 1996; Rose und Connolly, 1999).

Die AA-Produkte von COX und LOX (Lipoxygenase) können die Mitoserate ebenfalls steigern. EPA und DHA haben eine gegenteilige Wirkung und

vermindern dadurch die Mitoserate von Krebs (Brust- und Kolonkrebs) (Abou-el-Ela et al., 1988; Buckman et al., 1991; Rose und Connolly, 1993; Rose et al., 1995).

3.2.4.7. Differenzierung von Krebszellen

Endgültig differenzierte Zellen sind nicht mehr in der Lage eine Mitose durchzuführen und können sich aus diesem Grund nicht weiter vermehren. Omega-3-Fettsäuren zeigten, dass sie eine Differenzierung bei Brustkrebszellen induzieren können. Dadurch würde der Krebs nicht weiter wachsen (Wang et al., 2000).

3.2.4.8. Unterdrückung der Angiogenese

Die Angiogenese ist für das Krebswachstum essentiell. Die Produkte, die aus den Omega-6-Fettsäuren von COX und LOX entstehen, stimulieren das Wachstum der Blutgefäße. Eine entgegengesetzte Wirkung zeigten Omega-3-Fettsäuren. Sie fördern die Angiogenese nicht (Form und Auerbach, 1983; McCarty, 1996; Connolly und Rose, 1998).

3.2.4.9. Veränderung des Östrogenmetabolismus

Die Entstehung von Brustkrebs durch Östrogen ist bekannt. Weniger bekannt ist allerdings, dass Prostata- und Kolonkrebs auch Östrogenrezeptoren aufweisen und das Krebswachstum durch Östrogen gefördert werden kann (Foley et al., 2000; Weihua et al., 2001).

Prostaglandin E2, das aus AA entsteht, aktiviert die P450 Aromatase, die wiederum die Östrogenproduktion fördert (Noble et al., 1997).

Prostaglandin E3, ein Produkt der EPA, aktiviert jene Aromatase aber nicht. Daher würden eine erhöhte Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren eine

Verminderung von Prostaglandin E2 und ein Anstieg von Prostaglandin E3 bedeuten. Eine Folge daraus wäre eine Reduktion der Östrogenproduktion und eine geringere Stimulation des Zellwachstums (Hardman, 2002).

3.2.5. Diskussion

Die Häufigkeit von Brustkrebs bei Frauen aus Japan ist in nur einer Generation nach Migration in die Vereinigten Staaten angestiegen (Ziegler et al., 1993).

Die Inzidenz von Brust-, Prostata- und Kolonkrebs steigt in Japan (Wynder et al., 1991) und bei den Eskimos (Ziegler et al., 1993) sowie bei Kulturen, die eine westliche Lebensweise übernommen haben, stetig an.

Es wurden eine Vielzahl von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien veröffentlicht, die einen Unterschied der Inzidenz bei Brustkrebs (Gago-Dominguez et al., 2003), Prostatakrebs (Sonoda et al., 2004) und kolorektalen Krebs (Tokudome et al., 2006) bei der Bevölkerung, die große Menge an Omega-3-Fettsäuren aufnahmen, zeigten. In einem Review von Hooper et al. konnte jedoch kein konsistenter Beweis vom Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Inzidenz von Krebserkrankungen festgestellt werden. Die betrachteten Studien zeigten Widersprüchlichkeiten (Hooper et al., 2006).

Sowohl Tierstudien und epidemiologische Studien zeigten, dass das Verhältnis von Omega-3- zu den Omega-6-Fettsäuren bei der Reduzierung des Krebsrisikos wichtig ist. Omega-3-Fettsäuren alleine konnten nicht mit einer signifikanten Korrelation der Krebsinzidenz in Verbindung gebracht werden. Das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren in der Ernährung war signifikant invers assoziiert mit der Inzidenz von Brustkrebs in 4 Ländern Europas (Simonsen et al., 1998).

Die Ergebnisse von experimentellen Studien deuten darauf hin, dass Omega-3-Fettsäuren einen nachteiligen Effekt auf das Wachstum von Krebszellen durch die Veränderung der Eicosanoidsynthese, verlangsamter Krebszellenmitose, erhöhtem Krebszellentod, induzierte Differenzierung, Unterdrückung der Angiogenese und veränderter Östrogenmetabolismus haben (Hardman, 2002). Viele Tierstudien zeigen, dass aufgenommene Omega-3-Fettsäuren durch die Nahrung das Wachstum von durch Chemikalien induzierten Krebs vermindern

können (Karmali et al., 1984; Karmali et al., 1987; Holroyde et al., 1988; Reddy et al., 1988; Fernandes et al., 1989; Deschner et al., 1990; Gonzalez et al., 1991; Lindner, 1991; Rose und Connolly, 1993; Shao et al., 1995; Hardman et al., 1997; Shao et al., 1997; Boudreau et al., 2001).

Allerdings sind die Ergebnisse diese Tierversuche schwer auf den Menschen umlegbar. In Tierversuchen werden direkt kanzerogene Substanzen injiziert, wodurch Tumore entstehen. Krebs ist aber eine sehr komplexe Erkrankung und ihr Entstehungszeitraum erstreckt sich über Jahrzehnte, in denen Genmutationen durch verschiedenste Einflüssen entstehen.

In Bezug auf die Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf Krebs wurden widersprüchliche Ergebnisse publiziert. Studien in diesem Bereich sind oft nicht groß genug oder zeigen kein gutes Studiendesign bezüglich spezieller Fettsäuren.

3.3. Fetale und kognitive Entwicklung

3.3.1. Entwicklung des Gehirns

Die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren für die Entwicklung von Kindern ist durch die Beobachtung, dass das Gehirn bedeutende Mengen an Omega-3-Fettsäuren enthält, begründet (Lewin et al., 2005).

Die langkettigen Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA haben für die fetale und frühkindliche Entwicklung eine essentielle Bedeutung und beeinflussen die Gehirnentwicklung. AA und DHA spielen bereits bei der intrauterinen Entwicklung des Fötus eine wichtige Rolle (Uauy et al., 2001; Jensen, 2006; Dunstan et al., 2008).

Es wird angenommen, dass der Fötus im Gehirn pro Woche 30 mg Omega-3-Fettsäuren anreichert. Gerade im 3. Trimenon ist die Versorgung des Fötus mit ausreichend ungesättigten Fettsäuren wichtig, da sich in dieser Zeit das ZNS stark entwickelt. Auch die Muttermilch enthält eine beträchtliche Menge an Omega-3-Fettsäuren um die Versorgung des Kindes sicher zu stellen. Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren könnte demnach mit mentalen und psychomotorischen Schäden verbunden sein (Hahn et al., 2002).

DHA und AA sind wichtige Strukturbestandteile von hoch spezialisierten Membranlipiden im menschlichen ZNS. Phospholipide im Gehirn enthalten eine hohe Menge an DHA (Sastry, 1985; Giusto et al., 2000; Innis et al., 2003).

Obwohl verschiedene Arten von Gehirnzellen wie Gliazellen, Astrocyten oder die Zellen des cerebralen Endothel, die Kohlenstoffkette verlängern und Doppelbindungen in die Präkursorsubstanz einbauen können, ist die Grundsubstanz AA und DHA, die sich im sich entwickelnden Gehirn anreichern. Deshalb ist eine ausreichende Versorgung mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren der Mutter während der Zeit, in der der Fötus wächst und sich neurologisch und kognitiv entwickelt, wichtig (Al et al., 2000).

DHA und AA sind ebenso für die Entstehung neuraler Zellen erforderlich und es wird angenommen, dass die Aufnahme der Fettsäuren im Säuglingsalter die kognitive Funktion beeinflussen kann. Studien im diesem Bereich sind in großem Maße spekulativ. Einige kleiner angelegte Studien fanden jedoch eine positive Assoziation zwischen der Fettsäureaufnahme und der kognitiven Funktion (McCann und Ames, 2005).

Zwei neuere Studien fanden allerdings keinen Zusammenhang zwischen der DHA und AA-Konzentration im Plasma der Nabelschnur und der kognitiven Funktion bei Kindern im Alter von 4 und 7 Jahren (Ghys et al., 2002; Backer et al., 2004).

Das Gehirn ist bis zum späten Jugendalter, d.h. bis Kinder eine Argumentationsführung wie Erwachsene beherrschen, nicht vollständig entwickelt. Deshalb muss die hohe Konzentration von DHA und AA im Gehirn aufrecht erhalten werden um eine angemessene Entwicklung und Funktion des ZNS zu gewährleisten (Lunn und Theoblad, 2006).

Die meisten Studien im Bezug auf den Effekt von DHA und AA in der Entwicklung der kognitiven Funktionen haben sich auf frühgeborene Kinder fokussiert. Dabei konnten einige Studien einen positiven Effekt auf die mentale Entwicklung und die Fähigkeit, Probleme zu lösen, feststellen (Willatts et al., 1998; Birch et al., 2000).

Helland et al. zeigten in einer Interventionsstudie, bei der Mütter während der Schwangerschaft täglich 2 g EPA und DHA erhielten, dass 4-jährige Kinder einen um 4 Punkte höheren Intelligenzquotient im Vergleich mit der Kontrollgruppe aufwiesen. Als Ursache wurde ein doppelt so hoher Spiegel an EPA und DHA im Nabelschnurblut jener Kinder mit besserer Leistung angenommen (Helland et al., 2003).

In Interventionsstudien konnte auch eine bessere Hirnleistung bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft zusätzlich EPA und DHA aufnahmen, gezeigt werden. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht konsistent (Bouwstra et al., 2003; Jensen, 2006).

3.3.2. Fetale Entwicklung

Das Geburtsgewicht ist der wichtigste Faktor, der die neonatale Morbidität und Sterblichkeit beeinflusst (McCormick, 1985).

Im Vergleich zu Neugeborenen treten bei frühgeborenen Kindern wesentlich häufiger Beeinträchtigungen von Organen auf. Die größte Bedeutung kommt dem Risiko, ein neurologisches Defizit zu erleiden, zu (Vohr und Msall, 1997; Kramer et al., 2000; Saigal, 2000; Lemons et al., 2001).

Eine Studie, die an Bewohnern der Färöer-Insel durchgeführt wurde, stellte fest, dass eine marine Ernährung, die reich an Omega-3-Fettsäuren ist, das Geburtsgewicht durch Verlängerung der Schwangerschaft oder durch gesteigertes fetales Wachstum, erhöhen kann (Andersen et al., 1989; Olsen et al., 1990).

Weiters wurde angenommen, dass Fischöl das Risiko für bestimmte Schwangerschaftskomplikationen, wie vermindertes intrauterines Wachstum, Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie, reduzieren konnte (Olsen et al., 2000).

Eine ausreichende Bereitstellung von langkettigen Fettsäuren ist während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit für das Wachstum des Kindes und die Versorgung der Mutter (DHA und AA) notwendig (Lunn und Theoblad, 2006). Der Fötus wird durch die Plazenta mit 50 - 60 mg DHA pro Tag versorgt. Bei Müttern, die einen niedrigen Spiegel an DHA aufweisen, wird um die Versorgung des Fötus sicherzustellen der mütterliche Speicher geleert. In Interventionsstudien wurde ein besseres Ergebnis festgestellt, wenn die Mutter ausreichend mit EPA und DHA versorgt war (Jensen, 2006).

In diesen Studien traten Frühgeburten bei der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren vor der 33 Schwangerschaftswoche seltener auf (Makrides et al., 2006; Olsen et al., 2007).

Aktuelle Beobachtungs- und Interventionsstudien zeigen eine signifikante Beziehung zwischen der Verlängerung der Schwangerschaft und dem reduzierten Risiko einer vorzeitigen Geburt. Eine hohe Aufnahme von DHA

während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde mit positiven neurologischen Ergebnissen assoziiert. Laut Cetin und Koletzko sollen Frauen, im gebärfähigen Alter, mindestens 200 mg DHA pro Tag aufnehmen (Cetin und Koletzko, 2008). Wenn die Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung zu gering ist, wird der Speicher der Mutter mobilisiert. Der AA-Bedarf ist durch die Versorgung mit Linolsäure gedeckt. Es wird jedoch weniger ALA aufgenommen, daher ist die Kapazität zur Bildung von DHA und EPA verringert. Der Status der langkettigen Fettsäuren der Mutter korreliert in hohem Maße mit dem des Kindes (Smita, 2000).

Bei einer Mehrlingsgeburt oder bei kurz aufeinander folgenden Schwangerschaften ist die DHA-Konzentration im Plasma bei den Neugeborenen vermindert. Die Mutter scheint den zusätzlichen Bedarf an essentiellen Fettsäuren durch die Aufnahme über die Nahrung nicht decken zu können. Eine zusätzliche Einnahme von Supplementen hat während der Schwangerschaft möglicherweise eine positive Wirkung auf den Status und die Versorgung des Kindes (Lunn und Theoblad, 2006).

Ein niedriger Status der Mutter und eine geringe Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren werden mit einer frühzeitigen Geburt und niedrigem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht. Diese Beobachtungen wurden bei vielen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, bei denen die Fischeaufnahme und Supplementierung bei Müttern abgeschätzt wurde, gemacht (Allen und Harris, 2001; Olsen und Secher, 2002; Oken et al., 2004).

Ein möglicher Mechanismus, der auf diesen Effekt Einfluss hat, ist die Veränderung der Konzentration und der Typen der Prostaglandine durch die Omega-3-Fettsäuren, die bei der Entbindung beteiligt sind. Die Verbesserung des Blutflusses zur Plazenta könnte eine weitere Erklärung der positiven Wirkung der Omega-3-Fettsäuren sein. Damit ist ein effizienter Transfer der Nährstoffe von der Mutter zum Fötus möglich (Allen und Harris, 2001).

Eine aktuelle Studie von Innis berichtet weiters die Wichtigkeit von Omega-3-Fettsäuren für die Entwicklung und Funktion des Nervengewebes. Eine zu

geringe Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren vermindert DHA und steigert den Gehalt an Omega-6-Fettsäuren im Gehirn. Ein Abfall von DHA im sich entwickelnden Gehirn führt zu Störungen der Neurogenese, im Neurotransmittermetabolismus und zu veränderter Lernentwicklung und optischer Funktion im Tierversuch (Innis, 2008).

3.3.3. Ernährung mit Muttermilch und Formula

Beobachtungsstudien zeigten, dass Kinder, die Muttermilch erhielten, eine verbesserte neurokognitive Entwicklung verglichen mit Kindern, die mit Formula-Nahrung gefüttert wurden, aufwiesen. Es wurde angenommen, dass einer der bedeutenden Faktoren die Verfügbarkeit von langkettigen Derivaten der Linol- und Linolensäure, die in der Muttermilch vorkommen, ist (Carlson et al., 1986; Anderson et al., 1999).

Kinder, die mit Formula ernährt wurden, wiesen weniger DHA in der Erythrozytenmembran auf (Carlson et al., 1986).

In einem RCT von Helland et al. zeigte die Aufnahme von Müttern, die während der Schwangerschaft Omega-3-Fettsäure-Supplemente erhielten, keinen signifikanten Unterschied bei Gewicht, Größe und Kopfumfang gemessen von der Geburt bis zu einem Alter von 12 Monaten der jeweiligen Kinder, verglichen mit Müttern, die keine Supplemente zu sich nahmen (Helland et al., 2001).

Ein weiterer RCT beurteilten die Omega-3-Supplementation bei Müttern in Norwegen (Jensen et al., 1999).

Sowohl der RCT von Helland et al. als auch der von Jensen et al. zeigten keinen ersichtlichen Effekt von Muttermilch und mütterliche Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren auf das Wachstum (Jensen et al., 1999; Helland et al., 2001).

Nach der Geburt scheint der Status der Omega-3-Fettsäuren ebenfalls wichtig zu sein. In der Muttermilch sind 0,02 g/100g DHA und AA, die bedeutende Bestandteile sind, enthalten. Frauen, die eine große Menge Omega-3-

Fettsäuren über Nahrung aufnehmen, produzieren Muttermilch, die einen höheren Gehalt an DHA aufweist (BNF, 1992).

Es ist unwahrscheinlich, dass die endogene Synthese von DHA aus ALA und AA aus Linolsäure den Bedarf deckt, der für das Wachstum des Kindes notwendig ist. Deshalb müssen diese Fettsäuren zusätzlich über die Nahrung aufgenommen werden (Lunn und Theoblad, 2006).

Formula-Ernährung, die Gemüseöle enthält, weist nicht genügend langkettigen Fettsäuren auf. Kinder mit Formula-Ernährung haben einen niedrigeren Gehalt an AA und DHA im Plasma im Vergleich zu Babys, die mit Muttermilch gefüttert wurden (Makrides et al., 1995).

Formula, die hingegen mit langkettigen Fettsäuren versetzt wurde, erhöht die Plasma-Konzentration und den Anteil von DHA, der sich im Gehirn anreichert (Makrides et al., 1994).

Im Gegensatz dazu zeigten einige Studien mit Formula, die nur mit DHA angereichert wurde, nachteilige Effekte, wie reduziertes postnatales Wachstum (Jensen et al., 1997).

Wenn die Formula allerdings eine ausreichende Versorgung mit AA, DHA und ALA gewährleisten konnte, kam es zu keinen gegenteiligen Wirkungen auf das Wachstum (Koletzko et al., 2001).

3.3.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die fetale und kognitive Entwicklung

Die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf die Gehirnentwicklung wird einerseits durch DHA, die an die Doppelmembran gebunden ist, und andererseits durch die unveresterte Form der DHA vermittelt (Innis, 2008).

3.3.4.1. Bildung von wichtigen Bestandteilen des Gehirns

Omega-3-Fettsäuren sind wichtige Bestandteile von Membranlipiden im ZNS. Im Gehirn hat DHA eine wichtige Rolle als Baustein von Phospholipiden.

Für die Entwicklung von Gehirnzellen und neuraler Zellen ist die Fettsäure DHA als Präkursorsubstanz, die in das Gehirn eingebaut wird, notwendig. Bedeutung scheint DHA auch für das Wachstum (Neurogenese) und die Funktion des Nervengewebes zu haben (Salem et al., 2001; Coti et al., 2006; Kawakita et al., 2006).

Eine regelmäßige Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren verbessert Studien zu Folge die Neuroplastizität der Nervenmembranen (Minami et al., 1997).

Studien zeigten, dass DHA die Phospholipid-Synthese und Umwandlung beeinflussen kann (Salem et al., 2001; Coti et al., 2006; Kawakita et al., 2006).

3.3.4.2. Signaltransduktion

Omega-3-Fettsäuren können die zelluläre Aktivität beeinflussen und gewährleisten eine normale Zellstruktur und -funktion (Fontani et al., 2005).

Durch die hydrophoben Eigenschaften der Membranen, kann DHA einen hohen Grad an Flexibilität und direkte Interaktion mit Membranproteinen bewirken. Dadurch wird ein normaler Signaltransduktionsprozess erreicht und die Geschwindigkeit der Signaltransduktion erhöht (Stillwell et al., 2005; Chalon, 2006; Grossfield et al., 2006).

3.3.4.3. Bildung von Metabolite aus Omega-3-Fettsäuren

Im ZNS können Fettsäuren aus Membranphospholipiden freigesetzt werden, wenn Neuronen durch Neurotransmitter stimuliert werden. Die Metabolite sind effektive Produkte wie Eicosanoide (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene) und verschiedenen Hydroxy- und Hydroperoxy-Fettsäuren, die wichtig für die Entwicklung des Gehirns sind. Diese Produkte wirken als neuronale Second-Messengers. Sie können mit dem G-Protein-gekoppelten-Rezeptor, der sich auf Neuronen und Gliazellen befindet, reagieren. Dadurch wird die Neuromodulation und die synaptische Plastizität beeinflusst (Piomelli, 1994). Das G-Protein zählt zu den wichtigsten Signaltransduktionswegen im Gehirn.

3.3.4.4. Andere Einflüsse auf die Gehirnentwicklung

Weitere Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf die Gehirnentstehung sind die Einflüsse auf die Zellmigration und Apoptose (Fletcher und Ziboh, 1990; Arita et al., 2003).

Darüber hinaus können sie bei der Synaptogenese mitwirken (Haag, 2003) und sind an der synaptischen Transmission von Cholin, Serotonin und Katecholamin beteiligt (Martin und Bazan, 1992; Jones und Arai, 1997; Haag, 2003).

Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren im Gehirn von Ratten wurde mit einer reduzierten Biosynthese von Katecholaminen und einer verminderten Dichte der synaptischer Bläschen im Hippocampus, der zu den ältesten Strukturen der Evolution im Gehirn zählt, assoziiert (Yoshida et al., 1997; Takeuchi et al., 2002).

Die unveresterte DHA scheint eine Rolle in der Regulation der Genexpression und in der Aktivität von Ionenkanälen zu spielen (Vreugdenhil et al., 1996; Kitajka et al., 2002; Bazan, 2006).

3.3.5. Diskussion

Omega-3-Fettsäuren sind für die Gehirnentwicklung wichtig, da sie essentieller Bestandteil von speziellen Membranlipiden sind. Eine ausreichende Versorgung von Föten sollte in Normalfall über die Plazenta der Mutter oder über die Muttermilch erreicht werden.

Die oft behauptete Verbesserung der kognitiven Funktion durch Omega-3-Fettsäuren ist schwer zu belegen, da Studien in diesem Bereich in hohem Maße spekulativ und kognitive Ereignisse schwer abzuschätzen sind. Diese Studien wurden meist an Neugeborenen durchgeführt. Es konnten keine konsistenten Beweise auf die Verbesserung der kognitiven Leistung durch Supplemente gefunden werden.

Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren bei schwangeren Frauen ist möglicherweise mit einer Frühgeburt und einem verminderten Geburtsgewicht des Neugeborenen verbunden.

In mehreren RCTs wurde keine signifikanten Verbindungen zwischen der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren und Gewicht, Größe, Kopfumfang der Kinder und der mütterlichen Aufnahme auf das Wachstum hergestellt (Jensen et al., 1999; Helland et al., 2001).

3.4. Mentale Gesundheit

Mit den Omega-3-Fettsäuren sind neue therapeutische Substanzgruppen im psychiatrischen Bereich herausgebracht worden, die eine interessante Alternative und Ergänzung zu den bisher zur Verfügung stehenden Möglichkeiten darstellen.

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Aufnahme von EPA und DHA möglicherweise das Risiko für bestimmte degenerative oder neuropsychiatrische Störungen modifiziert. Als Beweis wurden gesteigerte Blutkonzentrationen von Omega-3-Fettsäuren mit einigen neuropsychiatrischen Zuständen wie Alzheimer, Schizophrenie und Depression assoziiert (Rogers, 2001).

Supplementationsstudien, die nur eine oder kombinierte Omega-3-Fettsäuren anwendeten, schlugen eine mögliche Verbesserung der Symptome vor. Trotzdem sind die positiven Effekte bei der Reduzierung des Erkrankungsrisikos und der Behandlung der Symptome nicht klar. In diesem Bereich ist noch mehr Forschung erforderlich (Young und Conquer, 2005).

3.4.1. Affektive Erkrankungen

Es gibt viele Studien, die von einer positiven Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf affektive Erkrankungen berichten.

Hibbeln konnte eine negative Korrelation zwischen dem jährlichen Fischkonsum und der Prävalenz von Majoren Depressionen feststellen (Hibbeln, 1998).

Weitere Studien zeigten ebenfalls eine negative Assoziation zwischen der Schwere von Depressionen und der Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung (Edwards et al., 1998) und dem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren im Blut (Adams et al., 1996).

Außerdem wurde ein niedriger Gehalt an Omega-3-Fettsäuren im Serum und in den Erythrozyten von Patienten mit Majorer Depression gemessen (Maes et al., 1996; Edwards et al., 1998).

Omega-3-Fettsäuren scheinen einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie etablierte Phasenprophylaktika wie Lithium, Valproat und Carbamazepin zu haben. Demnach soll die Aktivität von zellulären Second-Messenger-Systemen und des Inositoltrisphosphatweges durch die Hemmung der PLC in den Neutrophilen von Menschen vermindert werden (Sperling et al., 1993; Stoll und Severus, 1996).

Außerdem führen Omega-3-Fettsäuren möglicherweise zu einer Hemmung der Phospholipase A2 in den PC 12 Zellen (Martin, 1998).

Um diese Wirkungsweisen zu testen, wurde eine 4-monatige Studie an 30 Patienten mit einer bipolaren Störung durchgeführt. Eine vorbestehende Einnahme von Medikamenten zum Beispiel Lithium, wurde in unveränderter Weise weitergeführt. Den Patienten wurden 9,6 g EPA und DHA pro Tag verabreicht. Omega-3-Fettsäuren zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eindeutige antidepressive Eigenschaften (Stoll et al., 1999).

Diese Ergebnisse stimmen mit jenen, wo Leinöl (ALA) eingesetzt wurde, überein, da ebenfalls eine antidepressive Wirkung festgestellt werden konnte (Rudin, 1981).

Bei Personen, die weniger Fisch aufnahmen und dem zur Folge einen niedrigeren Status an EPA und DHA hatten, traten uni- und bipolare Depressionen häufiger auf (Freeman et al., 2006).

Möglicherweise spielt beim Nachweis des antidepressiven Effektes eine Rolle, welche Art von Omega-3-Fettsäuren von den Studienteilnehmern aufgenommen wurde (Ross et al., 2007).

EPA scheint bei einer Aufnahme von mehr als 1 g pro Tag einen antidepressiven Effekt zu haben. Dies steht im Gegensatz zu DHA, welche alleine aufgenommen, nur sehr geringe Effekte zeigte (Richardson, 2008).

In Kombinationsstudien konnte festgestellt werden, dass das Verhältnis der Fettsäuren von Bedeutung ist. Bei einem EPA/DHA- Verhältnis über 1 konnte

ein positiver Effekt gezeigt werden, darunter wurde keine Wirkung festgestellt (Rogers et al., 2008).

Eine aktuelle Studie von Amin et al. beschrieb, dass eine Verbindung von Depressionen mit kardiovaskulären Ereignissen besteht, insbesondere bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom. Ein verminderter Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in den Membranen der Blutzellen kann möglicherweise die Verbindung zwischen Depressionen und kardiovaskulärer Ereignisse erklären. In der Studie wurde die Fettsäurezusammensetzung (EPA, DHA, Linolsäure und AA) von 759 Patienten mit akutem koronarem Syndrom gemessen. Weiters wurden die Symptome der Depression durch eine Patientenbefragung festgestellt. Das Ergebnis zeigte eine inverse Beziehung zwischen dem Gehalt der Omega-3-Fettsäuren und der Prävalenz und der Symptome von Depressionen bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom (Amin et al., 2008).

Clypton et al. konnten eine verminderte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren wie EPA und DHA mit Depressionen und bipolaren Erkrankungen in einer neuen Studie in Verbindung bringen. Bei 15 Kindern und Erwachsenen, die eine juvenile biopolare Erkrankung aufwiesen, und bei 15 gesunden Studienteilnehmern als Kontrolle wurde die Konzentration der Omega-3-Fettsäuren in den Erythrozytenmembranen gemessen. Die Konzentration von EPA und DHA war bei Patienten mit juveniler bipolarer Störung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant niedriger. Obwohl die niedrigere Konzentration von Omega-3-Fettsäuren in den roten Blutkörperchen mit einer geringeren Aufnahme erklärt wurden, zeigten Daten aus früheren Studien eine Verbindung zwischen dem reduzierten Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und der Ätiologie von bipolarer Erkrankung (Clayton et al., 2008).

3.4.2. Schizophrenie

Eine erhöhte PLA2-Aktivität (Horrobin, 1996) und eine verminderte Verwendung von EPA und DHA (Mahadik et al., 1996) wurden als mögliche Erklärungen für die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf Schizophrenie angegeben. Bei Schizophrenie wird angenommen, dass weniger NMDA-Rezeptoren funktionieren. Das könnte auf die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt werden, da sie die NMDA-Signaltransduktion erleichtern (Krystal et al., 1994; Newcomer et al., 1999).

Bei einer Studie an 20 Patienten, die unter Schizophrenie leiden und unter stabiler neuroleptischer Medikation standen, wurde eine signifikante Verbesserung im Bereich der psychopathologischen Core-Symptomatik und der Spätdyskinese festgestellt. Sie erhielten über einen Zeitraum von 6 Wochen täglich 10 g konzentriertes Fischöl (Mellor et al., 1995).

Bei Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie wurde ein niedrigerer Omega-3-Fettsäurespiegel verglichen mit der Kontrollgruppe gefunden. In einem Großteil der Interventionsstudien, die in diesem Bereich durchgeführt wurden, konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (Freeman et al., 2006).

Auch der positive Einfluss von EPA konnte gezeigt werden. Allerdings wurde diese Wirkung nur durch eine sehr hohe Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren erreicht (Peet et al., 2001).

3.4.3. Demenz

Bei Männern im Alter von 69 bis 89 Jahren ergab eine prospektive Studie hinsichtlich ihrer kognitiven Leistung eine negative Assoziation zwischen hohem Fischkonsum, kognitiver Beeinträchtigung und kognitivem Abbau. Patienten mit einer Alzheimer-Demenz wiesen doppelt so häufig einen Serum-Phosphatidylcholin-DHA-Spiegel in der unteren Hälfte der Verteilung, verglichen mit Studienteilnehmer ohne Demenz, auf (Kalmijn et al., 1997; Kalmijn et al., 1997).

Studienteilnehmer, die nicht an Demenz erkrankten, hatten eine um 60% höhere Wahrscheinlichkeit eine Demenz des Alzheimer-Typ zu erleiden, wenn ihr Serum-DHA-Spiegel in der unteren Hälfte der Verteilung liegt (Kyle et al., 1999).

Beobachtungsstudien zeigten, dass eine erhöhte Aufnahme von EPA und DHA mit einem niedrigerem Risiko für den Kognitionsabbau und für die Entwicklung einer Demenz verbunden ist (Heude et al., 2003; Morris et al., 2005; Schaefer et al., 2006).

3.4.4. Schlafstörungen

Melatonin ist für das normale Schlafverhalten verantwortlich und steuert den Tag-Nacht-Rhythmus beim Menschen (Brzezinski, 1997).

In einem Versuch an Ratten, die einen Mangel an Omega-3-Fettsäuren aufwiesen, veränderte sich die Zusammensetzung der Membranphospholipide der Pinealozyten, wo Melatonin produziert wird. Dabei kam es zu einer signifikanten Veränderung der biochemischen Funktionsparameter. Dies führte zu einem 60%igem Anstieg der pinealen Melatoninkonzentration während eines Tages (Zhang et al., 1998).

Der Anstieg der Melatoninkonzentration während des Tages führt möglicherweise zu einer Veränderung des normalen Tag-Nacht-Rhythmus.

3.4.5. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom

In einer Studie von Antalis et al. wurde der DHA- und EPA-Spiegel bei Patienten mit ADHS gemessen. Erkrankte Personen wiesen verglichen mit Gesunden einen niedrigeren Spiegel an DHA und EPA auf (Antalis et al., 2006). Zur Behandlung von ADHS werden Stimulantien verwendet, die den Neurotransmitter Dopamin im Gehirn erhöhen. Omega-3-Fettsäuren scheinen die gleiche Wirkung zu haben.

In klinischen Studien an Kindern mit ADHS konnte langfristige Behandlungseffekte nach einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten beobachtet werden. Diese Wirkung ist mit der der Medikation vergleichbar, jedoch wirkt eine erhöhte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren nicht bei allen Patienten (Richardson und Montgomery, 2005; Sinn und Bryan, 2007).

Stevens et al. untersuchten die Plasmakonzentration von Omega-3-Fettsäuren bei hyperaktiven Kindern. Diese war im Vergleich zu Kindern aus der Kontrollgruppe signifikant niedriger (Stevens et al., 1995).

Supplementationsstudien, die an einer kleinen Gruppe von Kindern mit ADHS durchgeführt wurde, zeigte eine Verbesserung der Symptome bei einer Behandlung mit 500 mg pro Tag an EPA und DHA nach einer Dauer von 3 Monaten. Diese Beobachtung konnte nur bestätigt werden, wenn zusätzlich konventionelle Medikation eingesetzt wurde (Richardson und Puri, 2002).

3.4.6. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die mentale Gesundheit

Omega-3-Fettsäuren sind wichtige Bestandteile der Zellmembranen, insbesondere der Nervenzellmembranen im Gehirn. Sie sind innerhalb der Aminophospholipide im Phosphatidylserin und im Phosphatidylethanolamin und innerhalb der Nervenzellmembran im Bereich der synaptosomalen Fraktion enthalten (Salem und Niebylski, 1995).

3.4.6.1. Physiologische Rolle der Docosahexaensäure im Zentralen Nervensystem

In Tierexperimenten wurden DHA und AA verstärkt in die synaptosomale Membran im Gehirn eingebaut, nachdem ein Stimulus die Transmission von Cholin angeregt hat. Dafür dürfte eine Aktivierung der Phosphatidylinositol-Phospholipase C und der Phospholipase A2 durch den M1-Rezeptor verantwortlich sein (Jones et al., 1995; Brzezinski, 1997).

Bei Ratten zeigte eine Stimulation des 5-HT_{2a}-Rezeptors eine Mobilisierung von DHA und AA, die auch durch Phosphatidylinositol-Phospholipase C und der Phospholipase A2 induziert wurde. Der 5-HT_{2a}-Rezeptors ist ein Subtyps des Serotoninrezeptors, an dem manche Antidepressiva und Neuroleptika antagonistisch wirken (Garcia und Kim, 1997).

In einem weiteren Versuchen an Ratten schienen DHA und AA die NMDA-Reaktion in Zellen im Kortex exponentiell zu steigern. Der dafür verantwortliche Mechanismus ist, dass DHA die Kanalöffnungsfrequenz von NMDA verändert, ohne dabei die Amplitude des Stromes zu ändern. Fettsäuren wie die Öl- und Palmitinsäure hatten keinen vergleichbaren Effekt (Nishikawa et al., 1994).

3.4.6.2. Signaltransduktion

Eine signaltransduktionsmodulatorische Eigenschaft im ZNS haben die Omega-3-Fettsäuren indem sie die AA-Kaskade *in vitro* (Petroni et al., 1994) und *in vivo* (Meydani et al., 1991; Severus und Ahrens, 2000) verändern (Kapitel 3.3.4.2.). DHA und AA scheinen demnach eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion essentieller Neurotransmitter wie Serotonin, Acetylcholin und Glutamat im ZNS zu haben.

Um die Wirkungen von DHA auf die Signaltransduktion therapeutisch zu nutzen, muss die Zusammensetzung der Nervenzellmembran im ZNS durch diätetische Maßnahmen beeinflusst werden. Bei Neugeborenen und Säuglingen wurde eine Veränderung in den zerebralen Phospholipiden festgestellt (Farquharson et al., 1992).

Bisher ist nicht klar, ob die Fettsäurezusammensetzung von zerebralen Phospholipiden bei Erwachsenen Schwankungen unterworfen ist. Ratten schienen jedoch auf die diätetischen Maßnahmen zu reagieren (Hossain et al., 1998).

Bei Ratten und Rhesusaffen war bereits 6 - 7 Tage nach Beginn der EPA und DHA-reichen Diät eine Veränderung der zerebralen Phospholipidzusammensetzung feststellbar (Connor et al., 1990; Suzuki et al., 1997).

3.4.7. Diskussion

Ergebnisse der Studien, die im Bereich der mentalen Gesundheit durchgeführt wurden, sind immer noch spekulativ. Ein Grund dafür ist die Schwierigkeit die Verbesserungen im Verhalten abzuschätzen. Auch die Anzahl der Studienteilnehmer ist begrenzt. Viele Studien zeigen daher eine kleine Untersuchungsgruppe und unterschiedliche Beurteilungsparameter.

Außerdem hat die Entwicklung im Kindheitsalter und die Entstehung von psychischen Erkrankungen viele verschiedene Einflussgrößen, die nicht in die Studien miteinfließen können (Lunn und Theoblad, 2006).

In diesem Bereich sind noch groß angelegte Studien mit einem guten Versuchsdesign notwendig, um die bereits veröffentlichten Daten mit signifikanten Ergebnissen zu belegen (Richardson, 2004).

3.5. Entwicklung der Retina

Das Auge enthält eine große Menge an Omega-3-Fettsäuren, welche sich dort während der späten fetalen Entwicklung und kurz nach der Geburt anreichern (Jones et al., 1995).

Ein hoher Gehalt an DHA tritt in der Retina speziell in Membranen in den äußeren Segmenten der Photorezeptorzellen auf. DHA macht über die Hälfte der gesamten Fettsäuren aus, die in den Phospholipiden der äußeren Segmentmembranen enthalten sind. Ein höherer Gehalt an DHA wird in keinem anderen Gewebe gefunden (Stone et al., 1979).

Ein Mangel an DHA wird mit Störungen der visuellen Funktion, wie Sehschärfe in Verbindung gebracht, da DHA ein wichtiger Baustein der membranständigen Phosphoglyceride in den Photorezeptoren der Netzhaut ist.

Einige Studien an Frühgeborenen und Neugeborenen schlugen vor, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren für die visuelle Entwicklung essentiell sein kann (Birch et al., 1993; Birch et al., 1998; Hoffman et al., 2000).

Auch Tierstudien zeigten, dass die retinale Degeneration bei Ratten durch die Aufnahme von DHA (Moriguchi et al., 2003) vermindert werden kann und DHA, die vor einer Ischämie aufgenommen wurde, den retinalen Schaden bei Affen reduzieren kann (Murayama et al., 2002).

3.5.1. Makuladegeneration

Im Bereich der primären Prävention wurden viele Studien zur altersbedingten Makuladegeneration (ARMD) durchgeführt (Mares-Perlman et al., 1995; Smith et al., 2000; Cho et al., 2001; Heuberger et al., 2001; Seddon et al., 2001).

Diese Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse der Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren auf ARMD. Daher ist es unmöglich Rückschlüsse auf die Menge, die aufgenommen werden muss, um ARMD vorzubeugen, zu machen (Hodge et al., 2005).

In einer prospektiven Studie von Ouchi et al. konnte beobachtet werden, dass sowohl die Aufnahme von Thunfisch aus der Dose, als auch mehr als 4 Fischportionen pro Woche einen protektiven Effekt auf ARMD haben (Ouchi et al., 2002).

Diese Resultate zeigen, dass verschiedene Arten von Fischen, die einen hohen Gehalt an DHA und EPA aufweisen, wie beispielsweise Sardinen, nicht die gleiche positive Wirkung aufweisen konnten. Allerdings wurde die Studie an keiner Kontrollgruppe durchgeführt (Hodge et al., 2005).

Die verbleibenden Studien konnten die divergenten Resultate im Bereich der primären Prävention nicht beheben. Diese Versuche zeigten keine signifikante Assoziation zwischen der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und der Inzidenz von ARMD (Mares-Perlma et al., 1995; Smith et al., 2000; Heuberger et al., 2001; Seddon et al., 2001; Ouchi et al., 2002).

Abweichungen entstanden in den Studien durch die Mengen der Omega-3-Fettsäuren, die in den Versuchen verwendet wurden, die klinischen Ergebnisse und die Störvariablen. Im Moment zeigen Studien keine Daten in der Prävention von ARMD, da kleine Studiengrößen, nicht klare klinische Relevanz der visuellen Ergebnisse und schlechte Qualität der Studien keine Schlussfolgerungen zulassen (Hodge et al., 2005).

In einem kürzlich veröffentlichten Review im Bereich der primären Prävention von ARMD wurde die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung mit einer 38%igen Reduktion des Risikos einer späteren Erkrankung an ARMD festgestellt. 9 Studien zeigten Daten von insgesamt 88 974 Studienteilnehmern, von denen 3203 Patienten eine ARMD aufwiesen. Zwei Fischmahlzeiten pro Woche konnten bereits mit einem verminderten Risiko in Verbindung gebracht werden. Obwohl die Daten der Metaanalyse auf eine positive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren hinweisen, gibt es nicht genug Beweise, die durch aktuelle Literatur belegt werden kann. Es wurden nur wenige prospektive Studien und keine randomisierten klinischen Studien, die diese Ergebnisse der Prävention von ARMD unterstützen können, durchgeführt (Chong et al., 2008).

3.5.2. Retinopathia pigmentosa

Studien, die den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die Entwicklung von Retinopathia pigmentosa (hereditäre Netzhautdystrophie) untersuchten, fanden keine eindeutigen Ergebnisse (Hoffman et al., 1995; Dagnelie et al., 2000; Hoffman et al., 2004).

Hoffman et al. zeigten in ihrem RCT widersprüchliche Ergebnisse und es konnten keine signifikanten Veränderung nach Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren festgestellt werden (Hoffman et al., 1995).

Bei Wiederholung der Studie, die eine größere Versuchsgruppe untersuchte, konnte wiederum kein Rückschluss auf die Möglichkeiten der Omega-3-Fettsäuren und die Entwicklung von Retinopathia pigmentosa (RP) gemacht werden (Hoffman et al., 2004).

In Studien von Arnarsson et al. (2002) und Cumming et al. (2000) konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren und der Prävalenz von altersabhängigen Katarakt in einer bevölkerungsbasierten Risikofaktoren-Studie festgestellt werden.

In diesem Bereich sind bisher zu wenige Daten vorhanden. Darüber hinaus wurden in den Studien wichtige Einflussgrößen, wie der Zeitpunkt, in dem die Diagnose RP gestellt wurde, und der Alkoholkonsum, nicht berücksichtigt (Hodge et al., 2005).

3.5.3. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf die Entwicklung der Retina

3.5.3.1. Einfluss auf den Rhodopsin

Die spezifische Rolle von DHA ist nicht völlig geklärt. Sie scheint mit der Wirkung, die DHA auf Zellmembranen hat, verwandt zu sein. DHA beeinflusst die biophysischen Eigenschaften der Membranen durch ihre Doppelbindungen und hilft möglicherweise eine Membran zu erzeugen, die das dynamische Verhalten des Rhodopsins während des photorezeptiven Prozesses aufrecht erhält (Gibson und Brown, 1993; Brown, 1994; Litman et al., 2001).

Der Gehalt an DHA soll einen Einfluss auf die photochemische Aktivität des Rhodopsins haben. Daher bestimmt er die Reizschwelle zur Lichtwahrnehmung und setzt biochemische Reaktionen in Gang, die für die Auslösung des Nervenimpulses verantwortlich sind (Hahn et al., 2002).

Zusätzlich moduliert DHA die Aktivität der membrangebunden Enzyme und Rezeptoren. Die Kinetik des Membrantransportsystems, sowie die Synthese von biologisch aktiven Molekülen können durch DHA ebenfalls beeinflusst werden (Hodge et al., 2005).

3.5.4. Diskussion

Eine ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren scheint gerade in der späten fetalen und frühkindlichen Entwicklung wichtig zu sein, da die Retina und speziell die Photorezeptorzellen einen hohen Gehalt an DHA aufweisen.

Die klinische Forschung hat bis jetzt nur die Oberfläche berührt um die Möglichkeiten der Verwendung von Omega-3-Fettsäuren in der primären oder sekundären Prävention der Augengesundheit zu untersuchen. Es stehen zu wenige Daten zu Verfügung, welche Arten und Dosen an Omega-3-Fettsäuren verwendet werden müssen. Weiters ist die Dauer der Behandlung nicht bekannt. Um valide Daten zu erhalten, müssen in der neueren Forschung diese Parameter berücksichtigt werden (Hodge et al., 2005).

Bisher konnten keine signifikanten Beweise der Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf ARMD und RP gefunden werden.

3.6. Degenerative Erkrankungen

Chronische Entzündungen sind bei degenerativen Erkrankungen das charakteristische Hauptsymptom.

Entzündungen sind nicht-spezifische Antworten auf Beschädigung des Gewebes. Sie treten auf um das Gewebe vor weiterem Schaden zu schützen und sind unter normalen Umständen wünschenswerte Effekte. Ist die entzündliche Reaktion aber zu groß, falsch gerichtet oder dauerhaft, können diese Prozesse zu weiterer Gewebeerstörung führen. (Lunn und Theoblad, 2006)

Patienten, die an chronischen Entzündungen leiden, sind auf die Einnahme von Medikamenten, die die Symptome lindern, ihr Leben lang angewiesen. Durch die Veränderung der Ernährung und eine erhöhte Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren können die Symptome solcher Erkrankungen wie Asthma, entzündliche Darmerkrankungen oder Arthritis möglicherweise verbessert werden (Lunn und Theoblad, 2006).

Beobachtungsstudien zeigten bei Eskimos und Japanern eine niedrige Inzidenz von chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen, was auf die hohe Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt wird (Takemura et al., 2002; Backer et al., 2004).

3.6.1. Asthma

Bei Asthma spielen allergische Reaktionen und entzündliche Prozesse eine wesentliche Rolle. Leukotriene und Prostaglandine sind in der Entzündungskaskade, die bei asthmatischen Anfällen auftritt, beteiligt. Durch diätetische Maßnahmen kann die Produktion der Eicosanoide reguliert und beeinflusst werden (Lunn und Theoblad, 2006).

Interventionsstudien zeigten nur eine geringe Verbesserung der klinischen Symptome bei dieser Erkrankung. Auf Grund der Wichtigkeit der entzündungshemmenden Eicosanoide scheint das Verhältnis der aufgenommenen Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren von Bedeutung zu sein (Lunn und Theoblad, 2006).

Broughton et al. untersuchten die Fähigkeit der ungesättigten Fettsäuren die Atemnot zu verbessern. Sie verwendeten dafür unterschiedliche Verhältnisse von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Nicht bei allen Patienten konnte ein positiver Effekt durch die Supplementierung gezeigt werden. Eine respiratorische Verbesserung wurde nur bei Studienteilnehmern mit messbarer, veränderter Leukotrienausscheidung beobachtet (Broughton et al., 1997).

Klinische Interventionsstudien zeigten auf Grund zu weniger Studienteilnehmer, Außerachtlassen früherer Ernährungsgewohnheiten oder der genetischer Variation widersprüchliche Resultate. Es werden weitere genaue RCTs benötigt um den Effekt der Omega-3-Fettsäuren in der Behandlung von Asthma zeigen zu können (Simopoulos, 2002).

3.6.2. Entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die als entzündliche Darmerkrankungen bekannt sind, sind sehr komplexe Erkrankungen mit immunologischen, umweltbedingten und genetischen Komponenten.

Morbus Crohn ist eine dauerhafte Erkrankung, die Entzündungen im Darm besonders im Ileum und Colon verursacht. Es ist nicht bekannt welche Faktoren die entzündlichen Reaktionen auslösen.

Colitis ulcerosa betrifft den Colon und das Rektum. Dabei treten ebenfalls chronische Entzündungen auf (Lunn und Theoblad, 2006).

Viele Studien zeigten einen Effekt der Supplementierung mit Omega-3-Fettsäure auf verschiedene klinische Ergebnisse, wie histologische Parameter,

Remission und Rückfälle bei entzündlichen Darmerkrankungen (Endres et al., 1999).

Eine Metaanalyse von Interventionsstudien berichtete allerdings, dass Omega-3-Fettsäuren keinen Einfluss auf das relative Risiko eines Rückfalls bei Patienten mit Colitis ulcerosa hatte (MacLean et al., 2005).

Rückfallraten wurden nur bei Patienten mit Morbus Crohn wesentlich reduziert, während sie Fischölsupplemente erhielten (Belluzzi et al., 1996).

Obwohl die veröffentlichten Resultate viel versprechend sind, sind nicht ausreichend Studien vorhanden um diätetische Empfehlungen bezüglich der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und der Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen zu machen. Zur Behandlung würden Supplemente mit äußerst hohen Dosen an Omega-3-Fettsäuren verwendet werden müssen. Solche Mengen könnten nicht über die normale Ernährung aufgenommen werden (Lunn und Theoblad, 2006).

Darüber hinaus wird die Beweiskraft der Studien durch kleine Untersuchungsgruppen eingeschränkt (Ruxton et al., 2007).

3.6.3. Rheumatische Arthritis

Arthritis beschreibt Entzündungszustände von Gelenken. Da Eicosanoide in der Ätiologie der Erkrankung beteiligt sind, kann die Ernährung möglicherweise einen therapeutischen Effekt haben (Lunn und Theoblad, 2006).

Studien zeigten eine niedrige Rate von rheumatischer Arthritis bei Bevölkerungsgruppen wie Japaner, die viel Fisch zu sich nehmen (Pattison et al., 2004).

Der protektive Effekt von Ernährungsfaktoren wird noch deutlicher bei der Betrachtung, dass Japaner einen besonderen genetischen Polymorphismus aufweisen, der eine Prädisposition für rheumatische Arthritis zeigt (James und Cleland, 1997).

Ähnliche protektive Wirkungen konnten in einer Fall-Kontroll-Studie berichtet werden, die das Auftreten der Krankheit bei japanischen Frauen untersuchte (Kremer et al., 1985).

Es gibt allerdings noch keine weiteren Untersuchungen, die den Effekt von Fisch oder Omega-3-Fettsäuren auf die Inzidenz von rheumatischer Arthritis untersuchten (Lunn und Theoblad, 2006).

Einige Studien berichten über die Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf die Behandlung von rheumatischer Arthritis. In einem Review von 9 Interventionsstudien wurden verschiedene klinische Ergebnisse bei Patienten mit rheumatischer Arthritis beurteilt. Die Supplementierung von 1 - 7 g Omega-3-Fettsäuren hatte keinen signifikant positiven Effekt auf berichteten Schmerzen oder geschwollenen Gelenke (MacLean et al., 2004; MacLean et al., 2005).

Die Ergebnisse von weiteren Studien deuteten zwar auf einen verminderten Bedarf an Corticosteroiden oder antientzündlichen Medikamenten hin, aber auch diese Resultate sind nicht signifikant (Kremer et al., 1995).

Fortin et al. führten eine Metaanalyse an 10 klinischen Studien mit Fischölsupplementierung bei insgesamt 395 Patienten in der Kontroll- und Untersuchungsgruppe durch. Sie fanden eine signifikant niedrige Häufigkeit von geschwollenen Gelenken nach einer Dauer von 3 Monaten, allerdings keinen Effekt auf die Aktivität oder Entwicklung von rheumatischer Arthritis (Fortin et al., 1995).

Ein Review von Cleland et al. beschrieb 14 RCT (1 - 7 g EPA und DHA) mit einer Dauer von 12 – 52 Wochen. Es konnten eine Vielzahl von Verbesserungen der klinischen Symptome (Häufigkeit der geschwollenen Gelenke, Reduktion der Schmerzen und der Ermüdung, verminderter Bedarf an nicht-steroiden antientzündlichen Medikamente) beobachtet werden (Cleland et al., 2003).

Das Scottish Intercollegiate Guidelines Network gab allerdings in ihren Empfehlungen bekannt, dass es bei der Behandlung von rheumatischer Arthritis mit Fischöl Zweifel gibt (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000).

Um die Dosis, die für die Behandlung notwendig wäre, zu erreichen, müssten nach Cleland et al. 15 ml Fischöl pro Tag aufgenommen werden (Cleland et al., 2003).

Bis jetzt gibt es nicht genügend Daten um aus den Ergebnissen, betreffen der Effizienz der Omega-3-Fettsäuren in der Behandlung von Arthritis, Schlüsse zu ziehen (MacLean et al., 2004).

Eine neuere Studie beobachtete die Behandlung von rheumatischer Arthritis mit einer Kombination aus verschiedenen Fettsäuren. Ein RCT, der nur an 43 Patienten von Berbert et al. durchgeführt wurde, zeigte, dass Omega-3-Fettsäuren in Kombination mit einfach ungesättigten Fettsäuren eine Alternative in der Behandlung sein könnten. Es werden zwar noch weitere Studien benötigt, aber es ist ein interessantes Beispiel, dass mehrere Fettsäuren in der Pathologie der entzündlichen Erkrankungen beteiligt sind (Berbert et al., 2005).

3.6.4. Mögliche Wirkungsmechanismen der Omega-3-Fettsäuren auf degenerative Erkrankungen

3.6.4.1. Antiinflammatorische Wirkung

Wie bereits erwähnt, werden Eicosanoide aus EPA oder AA produziert (Abbildung 8). Eicosanoide, die aus AA entstehen wie Prostaglandin E3 und Leukotrien B5, haben eine entzündungsfördernde Wirkung als jene Substanzen, die aus EPA entstehen (Lunn und Theoblad, 2006).

Eine Verschiebung des Gleichgewichts von EPA und AA in den Membranphospholipiden kann möglicherweise die entzündliche Antwort, welche entweder zu einer entzündungsfördernden (AA) oder entzündungshemmenden Umgebung (EPA) führt, beeinflussen (Calder, 1998).

Es wurden neben Veränderung der Eicosanoid-Synthese auch andere Mechanismen, wie die Unterdrückung der Produktion von proentzündlichen Cytokinen oder Veränderung der Expression von Adhäsionsmolekülen beobachtet. Diese Effekte resultieren aus einer veränderten Genexpression (Calder, 2005).

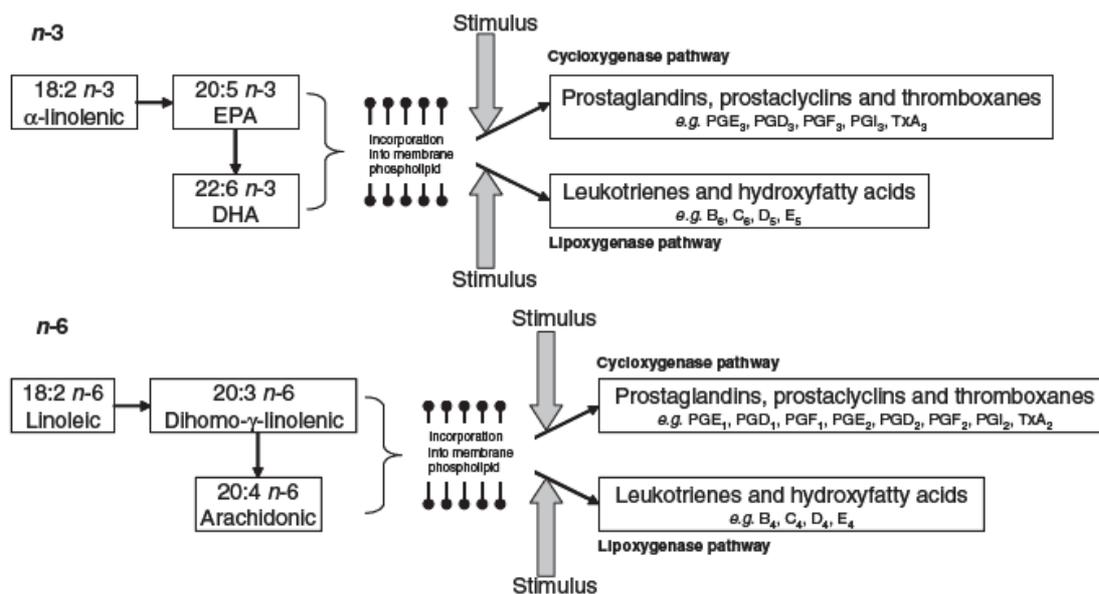


Abbildung 8 Mechanismen der Eicosanoidsynthese (Lunn und Theoblad, 2006).

3.6.5. Diskussion

Omega-3-Fettsäuren haben durch ihre Fähigkeit, die AA-Kaskade zu modulieren, mit Sicherheit einen Einfluss auf entzündliche Prozesse. Ob dieser Effekt aber eine signifikante Reduktion von klinischen Symptomen zeigt, ist bisher noch unklar (Lunn und Theoblad, 2006).

Viele Versuche wiesen zwar auf eine Verbesserung der klinischen Symptome hin, es konnte jedoch kein konsistenter Beweis durch die Studien eruiert werden. Darüber hinaus sind andere Einflüsse wie genetische Komponenten bei den degenerativen Erkrankungen involviert, die schwer festzustellen und bestimmbar sind.

Studien in diesem Bereich sind zwar viel versprechend, bis jetzt konnten allerdings keine diätetischen Empfehlungen für die Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren herausgegeben werden.

Um Effekte zu erzielen, müssten sehr hohe Dosen eingenommen werden, die nicht über die normale Ernährung erreicht werden können.

Eine Alternative wäre die Einflussnahme auf die Erkrankung über das Verhältnis der Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren, die ebenso an der Pathologie von entzündlichen Erkrankungen beteiligt sind. In diesem Bereich sind noch Studien notwendig, um einen konsistenten Beweis der Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren zu erzielen (Lunn und Theoblad, 2006).

4. Schlussbetrachtung

Die Entwicklung des Gehirns und die Ausbildung kognitiver Funktionen waren für den „Aufstieg“ des Menschen verantwortlich. Einen Einfluss auf diese Entwicklung hatte das Nahrungsangebot an Omega-3-Fettsäuren (Eaton et al., 1998; Crawford et al., 1999).

Das Verhältnis der Omega-3- zu den Omega-6-Fettsäuren hat sich in den letzten 150 Jahren drastisch verändert. Die typische Ernährung der westlichen Industrieländer weist heute eine Relation von 1:20 verglichen mit dem Verhältnis von 1:2 bei unseren paläolithischen Vorfahren auf (Simopoulos, 1999).

Durch diesen Umstand hat sich beispielsweise die Eicosanoidsynthese verändert. Daraus folgend haben sich die entzündlichen Reaktionen verstärkt. Omega-3-Fettsäuren haben sich für viele Erkrankungen in klinischen Studien als nützlich erwiesen. Insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen liegt eine Vielzahl von Daten vor. Der definitive Nachweis für deren Wirksamkeit in der Primärprävention konnte jedoch nicht festgestellt werden. Bevor ein abschließendes Urteil möglich ist, müssten noch große, randomisierte und placebokontrollierte Studien durchgeführt werden. Die Datenlage für den Bereich der Sekundärprävention erlaubt aber eine Empfehlung zur Erhöhung des Fischkonsums auf 2 bis 3 Mahlzeiten pro Woche. Einen Beitrag könnte auch die ALA leisten, die in Pflanzenölen enthalten ist. Allerdings ist die Konversionsrate dieser Fettsäure in ihre Derivate so gering, dass langkettigen Omega-3-Fettsäuren ein eigenständiger Charakter als essenzieller Nährstoff zukommt. Da durch die derzeitigen Verzehrsgewohnheiten die bereits niedrige Zufuhrempfehlung schwer erreicht wird, wäre eine Möglichkeit durch Omega-3-Fettsäure-haltiges Functional Food neue Quellen zur Verfügung zu stellen. Eine weitere Möglichkeit, um den Omega-3-Fettsäurespiegel zu steigern, wäre eine Aufnahme der ALA durch Pflanzenöle wie Leinöl. Es müssten allerdings 10 - 20 g reine ALA aufgenommen werden um 1 g EPA zu produzieren. Diese Menge scheint nicht

praktikabel zu sein und die Konversion wird durch die hohe Aufnahme der Omega-6-Fettsäuren vermindert (Hahn et al., 2002; Schmitt und Ströhle, 2002).

Dies scheint durchaus eine praktische Alternative zu sein. Die Frage ist nur, inwieweit es die breite Bevölkerung betrifft. Außerdem setzt es eine relative hohe Konzentration von Omega-3-Fettsäuren in den jeweiligen Produkten voraus.

In Ländern wie Großbritannien, Korea, Taiwan, Japan und Skandinavien werden bereits viele Produkte mit Omega-3-Fettsäuren wie Brot, Backmischungen und Eier angereichert. Hochraffinierte Fischöle werden durch Mikroverkapselung und Zugabe von Antioxidantien wie Vitamin E versetzt. Antioxidationsprozesse und Off-flavour-Komponenten werden damit verhindert, was die Stabilität und die sensorische Qualität der Produkte verbessert. Durch die Aufnahme der angereicherten Produkte kann zwar ein Beitrag zu Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren geleistet werden, allerdings ist es unwahrscheinlich, dass so große Mengen aufgenommen werden können, die einen protektiven Effekt haben sollen. Außerdem gibt es eine Reihe von Produkten auf dem Markt, die eine unwesentliche Menge der Omega-3-Fettsäuren aufweisen.

5. Zusammenfassung

Omega-3-Fettsäuren gehören zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren, deren wichtigsten Vertreter die Linolensäuren, DHA sowie EPA sind.

Bekannt wurden Omega-3-Fettsäuren durch ihre kardioprotektive Wirkung, als vor rund 50 Jahren bei den Eskimos Grönlands eine extrem niedrige Inzidenz von CHD beobachtet werden konnte. Diese Beobachtung wurde auf den hohen Konsum der Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt. Ihre kardioprotektive Wirkung wurde durch neuere Studien wie die GISSIP und DART belegt. Allerdings wurden auch Studien veröffentlicht, die diese Effekte nicht bestätigen konnten z.B. die EURAMIC-Studie, Physicians' Health Study oder DART 2. Auch Studien an Bevölkerungsgruppen, die ebenfalls einen hohen Fischverzehr aufweisen, so Japan und Norwegen, konnten die Wirkung, nicht verifizieren, da sich der Lebensstil, der ein höheres Risiko an CHD zu erkranken mit sich bringt, verändert hat. Die bekannten Wirkungsmechanismen auf CHD sind die Senkung der Arrhythmieneigung, die entzündungshemmende Wirkung durch Beeinflussung der AA-Kaskade, die Plaquestabilisierung, der positive Einfluss auf die endotheliale Funktion und die triglycerid- und blutdrucksenkende Wirkung. Die positiven Effekte der Omega-3-Fettsäuren scheinen auf bestimmte Gruppen, wie Patienten nach einem MI, beschränkt zu sein.

Durch neue Forschung konnten weitere Gebiete, auf die Omega-3-Fettsäuren einen Einfluss haben können, gefunden werden.

Die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren für die Entwicklung von Kindern ist durch die Beobachtung, dass das Gehirn und Auge bedeutende Mengen an Omega-3-Fettsäuren enthalten, begründet. Omega-3-Fettsäuren scheinen eine essentielle Rolle in der fetalen und kognitiven Entwicklung von Kindern zu haben. Zudem wurde ein Mangel an DHA mit Störungen der visuellen Funktion in Verbindung gebracht. Es konnte aber keine konsistenten Beweise in Bezug auf Omega-3-Fettsäuren und ARMD und RP gefunden werden.

Ein weiteres Teilgebiet ist die Krebsforschung. Allerdings wurden keine signifikanten Beweise auf die Inzidenz von Krebserkrankungen und Omega-3-

Fettsäuren gefunden. Auch die möglichen Wirkungsmechanismen wie beispielsweise die Unterdrückung der COX-2 und Verminderung des NF-κB sind schwer festzustellen, da Krebs eine sehr komplexe Erkrankung ist und Genmutation, die über Jahrzehnte entstehen, einen Einfluss haben.

Eine neue therapeutische Substanzgruppe wurde mit den Omega-3-Fettsäuren im psychiatrischen Bereich bei der Behandlung affektiven Erkrankungen, Schizophrenie, Demenz, Schlafstörungen und ADHS gefunden. Die positiven Effekte der Supplementierung bei der Reduzierung des Erkrankungsrisikos und bei der Behandlung der Symptome sind jedoch nicht klar.

Durch Beeinflussung der AA-Kaskade können die Metabolite wie Prostaglandine und Leukotriene, die bei degenerativen Erkrankungen beispielsweise Asthma, rheumatischer Arthritis oder entzündliche Darmerkrankungen eine wichtige Rolle spielen, verändert werden. Es ist allerdings nicht bekannt, ob es dadurch zu einer signifikanten Reduktion der klinischen Symptome kommt.

In manchen Bereichen sind noch groß angelegte Studien notwendig um die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren vollständig zu klären.

6. Summary

Omega-3 fatty acids form part of the polyunsaturated fatty acids, which are prominently represented by the linolenic acids, DHA and EPA.

The Omega-3 acids became better known due to their cardioprotective effects, when 50 years ago an extremely low incidence of CHD in Greenland's Inuit had been observed. This effect was traced back to their high consume of Omega-3 fatty acids. Their cardioprotective effects have been proven by recent studies, as for example the GISSIP and DART. Nevertheless other studies were published, which could not verify these results (e.g.: EURAMIC-Study, Physicians' Health Study or DART 2). The same applies to studies on other populations with high consume of fish, as Japan and Norway, since their way of living changed and as a consequence the risk of CHD increased. The reduced incidence of cardiac arrhythmias, an anti-inflammatory effect through interference on the AA- cascade, the stabilization of plaques, a positive influence on the endothelial function and the antihypertensive and triglyceride-reducing effects are the most commonly known mechanisms on CHD. The positive effects of Omega-3 fatty acids seem to be limited on determined groups, as for example patients who suffered a MI.

Due to recent investigations other areas with correlation to Omega-3 fatty acids could be discovered.

The importance of Omega-3 fatty acids for the development of children originates in the observation that both brain and eyes contain high amounts of Omega-3 fatty acids. Furthermore these fatty acids seem to play an essential role in the fetal and cognitive development of children. Additionally the deficiency of DHA was linked with interferences of the visual functions. However, there is no consistent evidence in relation with Omega-3 fatty acids and ARMD and RP.

Another branch is cancer research, although no significant evidence on the incidence of cancer and Omega-3 fatty acids has been found. Other possible mechanisms, as for example the repression of COX-2 and the reduction of the

NF- κ B can hardly be determined, since cancer is extremely complex and genetic mutations over decades influence as well.

A new group of therapeutical drugs containing Omega-3 fatty acids have been introduced in the Psychiatry for the treatment of affective disorders, schizophrenia, dementia, insomnia and ADHS. However, the positive effects of the supplementation on reducing the incidence of these disorders and on the treatment of the symptoms have not yet been determined.

Metabolites, as prostaglandine and leukotriene, which play an decisive role in degenerative diseases as Asthma, rheumatoid arthritis or inflammatory bowel diseases, can be modified through an interference on the AA-cascade. Nevertheless it has not been determined if the clinical symptoms are reduced.

In certain areas it is still necessary to realize large-scale studies to determine the effects of Omega-3 fatty acids.

7. Literaturverzeichnis

- Abou-el-Ela, S. H., K. W. Prasse, et al. (1988). "Eicosanoid synthesis in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinomas in Sprague-Dawley rats fed primrose oil, menhaden oil or corn oil diet." Lipids **23**(10): 948-54.
- Adams, P. B., S. Lawson, et al. (1996). "Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression." Lipids **31 Suppl**: S157-61.
- Agren, J. J., S. Vaisanen, et al. (1997). "Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **57**(4-5): 419-21.
- Ahlqwist, M., C. Bengtsson, et al. (1999). "Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden." Acta Odontol Scand **57**(3): 168-74.
- Al, M. D., A. C. van Houwelingen, et al. (2000). "Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome." Am J Clin Nutr **71**(1 Suppl): 285S-91S.
- Albert, C. M., H. Campos, et al. (2002). "Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death." N Engl J Med **346**(15): 1113-8.
- Albert, C. M., C. H. Hennekens, et al. (1998). "Fish consumption and risk of sudden cardiac death." Jama **279**(1): 23-8.
- Allen, K. G. and M. A. Harris (2001). "The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition." Exp Biol Med (Maywood) **226**(6): 498-506.
- Amin, A. A., R. A. Menon, et al. (2008). "Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels." Psychosom Med **70**(8): 856-62.
- Andersen, H. J., L. F. Andersen, et al. (1989). "Diet, pre-eclampsia, and intrauterine growth retardation." Lancet **1**(8647): 1146.

- Anderson, J. W., B. M. Johnstone, et al. (1999). "Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis." Am J Clin Nutr **70**(4): 525-35.
- Antalis, C. J., L. J. Stevens, et al. (2006). "Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **75**(4-5): 299-308.
- Appel, L. J., E. R. Miller, 3rd, et al. (1993). "Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials." Arch Intern Med **153**(12): 1429-38.
- Arita, K., Y. Yamamoto, et al. (2003). "Mechanisms of enhanced apoptosis in HL-60 cells by UV-irradiated n-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids." Free Rad Biol Med **35**: 189-99.
- Arnarsson, A., F. Jonasson, et al. (2002). "Risk factors for nuclear lens opacification: the Reykjavik Eye Study." Dev Ophthalmol **35**: 12-20.
- Ascherio, A., E. B. Rimm, et al. (1996). "Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States." Bmj **313**(7049): 84-90.
- Ascherio, A., E. B. Rimm, et al. (1995). "Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men." N Engl J Med **332**(15): 977-82.
- Babcock, T., W. S. Helton, et al. (2000). "Eicosapentaenoic acid (EPA): an antiinflammatory omega-3 fat with potential clinical applications." Nutrition **16**(11-12): 1116-8.
- Backer, V., S. Nepper-Christensen, et al. (2004). "Respiratory symptoms in greenlanders living in Greenland and Denmark: a population-based study." Ann Allergy Asthma Immunol **93**(1): 76-82.
- Bang, H. O., J. Dyerberg, et al. (1976). "The composition of food consumed by Greenland Eskimos." Acta Med Scand **200**(1-2): 69-73.
- Bang, H. O., J. Dyerberg, et al. (1971). "Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos." Lancet **1**(7710): 1143-5.
- Barber, M. D., K. C. Fearon, et al. (2001). "Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia." Nutr Cancer **40**(2): 118-24.

- Bazan, N. (2006). "Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors." Trends Neurosci **29**: 263-71.
- Belluzzi, A., C. Brignola, et al. (1996). "Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease." N Engl J Med **334**(24): 1557-60.
- Bemelmans, W. J., J. Broer, et al. (2002). "Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study." Am J Clin Nutr **75**(2): 221-7.
- Berbert, A. A., C. R. Kondo, et al. (2005). "Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis." Nutrition **21**(2): 131-6.
- Birch, E., D. Birch, et al. (1993). "Breast-feeding and optimal visual development." J Pediatr Ophthalmol Strabismus **30**(1): 33-8.
- Birch, E. E., S. Garfield, et al. (2000). "A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants." Dev Med Child Neurol **42**(3): 174-81.
- Birch, E. E., D. R. Hoffman, et al. (1998). "Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants." Pediatr Res **44**(2): 201-9.
- Bjerregaard, P. and J. Dyerberg (1988). "Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland." Int J Epidemiol **17**(3): 514-9.
- BNF (1992). "Task Force Report. Unsaturated Fatty Acids: Nutritional and Physiological Significance." BNF : London(British Nutrition Foundation).
- Boudreau, M. D., K. H. Sohn, et al. (2001). "Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways." Cancer Res **61**(4): 1386-91.
- Bouwstra, H., D. A. Dijck-Brouwer, et al. (2003). "Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants." Am J Clin Nutr **78**(2): 313-8.

- Broughton, K. S., C. S. Johnson, et al. (1997). "Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production." Am J Clin Nutr **65**(4): 1011-7.
- Brown, M. F. (1994). "Modulation of rhodopsin function by properties of the membrane bilayer." Chem Phys Lipids **73**(1-2): 159-80.
- Brzezinski, A. (1997). "Melatonin in humans." N Engl J Med **336**(3): 186-95.
- Bucher, H. C., P. Hengstler, et al. (2002). "N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials." Am J Med **112**(4): 298-304.
- Buckman, D. K., N. E. Hubbard, et al. (1991). "Eicosanoids and linoleate-enhanced growth of mouse mammary tumor cells." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **44**(3): 177-84.
- Burr, M. L., P. A. Ashfield-Watt, et al. (2003). "Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial." Eur J Clin Nutr **57**(2): 193-200.
- Burr, G. O., M. M. Burr (1929). "A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet." Journal of Biological Chemistry **82**: 345-367.
- Burr, M. L., A. M. Fehily, et al. (1989). "Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)." Lancet **2**(8666): 757-61.
- Burr, M. L., P. M. Sweetham, et al. (1994). "Diet and reinfarction." Eur Heart J **15**(8): 1152-3.
- Calder, P. C. (1998). "Dietary fatty acids and lymphocyte functions." Proc Nutr Soc **57**(4): 487-502.
- Calder, P. C. (2005). "Polyunsaturated fatty acids and inflammation." Biochem Soc Trans **33**(Pt 2): 423-7.
- Cao, H., K. Gerhold, et al. (2008). "Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism." Cell **134**(6): 933-44.
- Carlson, S. E., P. G. Rhodes, et al. (1986). "Docosahexaenoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula." Am J Clin Nutr **44**(6): 798-804.

- Cetin, I. and B. Koletzko (2008). "Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **11**(3): 297-302.
- Chalon, S. (2006). "Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **75**: 259-69.
- Chin, J. P., A. P. Gust, et al. (1993). "Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans." Hypertension **21**(1): 22-8.
- Cho, E., S. Hung, et al. (2001). "Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration." Am J Clin Nutr **73**(2): 209-18.
- Chong, E. W., A. J. Kreis, et al. (2008). "Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis." Arch Ophthalmol **126**(6): 826-33.
- Christensen, J. H., P. Gustenhoff, et al. (1996). "Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial." Bmj **312**(7032): 677-8.
- Clayton, E. H., T. L. Hanstock, et al. (2008). "Long-chain omega-3 polyunsaturated Fatty acids in the blood of children and adolescents with juvenile bipolar disorder." Lipids **43**(11): 1031-8.
- Cleland, L. G., M. J. James, et al. (2003). "The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis." Drugs **63**(9): 845-53.
- Collett, E. D., L. A. Davidson, et al. (2001). "n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulate oncogenic Ras activation in colonocytes." Am J Physiol Cell Physiol **280**(5): C1066-75.
- Connolly, J. M. and D. P. Rose (1998). "Enhanced angiogenesis and growth of 12-lipoxygenase gene-transfected MCF-7 human breast cancer cells in athymic nude mice." Cancer Lett **132**(1-2): 107-12.
- Connor, W. E., M. Neuringer, et al. (1990). "Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys." J Lipid Res **31**(2): 237-47.
- Coppack, S., V. Mohamed-Ali, et al. (2005). "Metabolic syndrome: insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, hypertension, physical activity and

- genetic factors." The Report of the British Nutrition Foundation Task Force: 22-49.
- Coti, B., J. O'Kusky, et al. (2006). "Maternal dietary n-3 fatty acid deficiency alters neurogenesis in the embryonic rat brain." J Nutr **36**: 1570-5.
- Covington, M. B. (2004). "Omega-3 fatty acids." Am Fam Physician **70**(1): 133-40.
- Craven, P. A. and F. R. DeRubertis (1988). "Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation by unsaturated fatty acids." Gastroenterology **95**(3): 676-85.
- Crawford, M. A., M. Bloom, et al. (1999). "Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain." Lipids **34 Suppl**: S39-47.
- Cumming, R. G., P. Mitchell, et al. (2000). "Diet and cataract: the Blue Mountains Eye Study." Ophthalmology **107**(3): 450-6.
- Dagnelie, G., I. S. Zorge, et al. (2000). "Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet." Optometry **71**(3): 147-64.
- Daviglus, M. L., J. Stamler, et al. (1997). "Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction." N Engl J Med **336**(15): 1046-53.
- De Caterina, R., J. K. Liao, et al. (2000). "Fatty acid modulation of endothelial activation." Am J Clin Nutr **71**(1 Suppl): 213S-23S.
- de Lorgeril, M., S. Renaud, et al. (1994). "Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease." Lancet **343**(8911): 1454-9.
- de Lorgeril, M., P. Salen, et al. (1999). "Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study." Circulation **99**(6): 779-85.
- Deschner, E. E., J. S. Lytle, et al. (1990). "The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence." Cancer **66**(11): 2350-6.

- DH (1998). "Nutritional Aspects of the Development of Cancer." (Department of Health, HMSO London).
- Din, J. N., D. E. Newby, et al. (2004). "Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment." Bmj **328**(7430): 30-5.
- Djousse, L., J. S. Pankow, et al. (2001). "Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study." Am J Clin Nutr **74**(5): 612-9.
- Dolecek, T. A. and G. Granditis (1991). "Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)." World Rev Nutr Diet **66**: 205-16.
- Doll, R. and R. Peto (1981). "The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today." J Natl Cancer Inst **66**(6): 1191-308.
- Drevon, C. A. (1992). "Marine oils and their effects." Nutr Rev **50**(4 (Pt 2)): 38-45.
- Dunstan, J. A., K. Simmer, et al. (2008). "Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **93**(1): F45-50.
- Eaton, S. B., S. B. Eaton, 3rd, et al. (1998). "Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic." World Rev Nutr Diet **83**: 12-23.
- Edwards, R., M. Peet, et al. (1998). "Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients." J Affect Disord **48**(2-3): 149-55.
- Elmadfa, I. (2003). "Austrian Nutrition Report 2003." Retrieved 27.12., 2008, from http://www.univie.ac.at/Ernaehrungswissenschaften/oeeb/OEB2003_sum.pdf.
- Elmadfa, I. (2004). Ernährungslehre. Stuttgart, Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co.
- Elmadfa, I. and C. Leitzmann (2004). Ernährung des Menschen. Stuttgart, Eugen Ulmer GmbH & Co.

- Emken, E. A., R. O. Adlof, et al. (1994). "Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males." Biochimica et Biophysica Acta **1213**(3): 277-88.
- Endres, S., R. Lorenz, et al. (1999). "Lipid treatment of inflammatory bowel disease." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **2**(2): 117-20.
- Eritsland, J., H. Arnesen, et al. (1996). "Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency." Am J Cardiol **77**(1): 31-6.
- Farquharson, J., F. Cockburn, et al. (1992). "Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet." Lancet **340**(8823): 810-3.
- Fernandes, G., W. Friedrichs, et al. (1989). "Modulation of MCF-7 tumor cell growth in nude mice by omega-3 fatty acid diet." Breast Cancer Res. Treat. **14**: 179.
- Fernandez, E., L. Chatenoud, et al. (1999). "Fish consumption and cancer risk." Am J Clin Nutr **70**(1): 85-90.
- Fletcher, M. P. and V. A. Ziboh (1990). "Effects of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid or gamma-linolenic acid on neutrophil phospholipid fatty acid composition and activation responses." Inflammation **14**(5): 585-97.
- Foley, E. F., A. A. Jazaeri, et al. (2000). "Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon." Cancer Res **60**(2): 245-8.
- Fontani, G., F. Corradeschi, et al. (2005). "Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects." Eur J Clin Invest **35**(11): 691-9.
- Form, D. M. and R. Auerbach (1983). "PGE2 and angiogenesis." Proc Soc Exp Biol Med **172**(2): 214-8.
- Fortin, P. R., R. A. Lew, et al. (1995). "Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis." J Clin Epidemiol **48**(11): 1379-90.
- Frayn, K. and S. Stanner (2005). "The aetiology and epidemiology of cardiovascular disease." The Report of the British Nutrition Foundation Task Force: 1-21.

- Freeman, M. P., J. R. Hibbeln, et al. (2006). "Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry." J Clin Psychiatry **67**(12): 1954-67.
- Gago-Dominguez, M., J. M. Yuan, et al. (2003). "Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study." British Journal of Cancer **89**(1686): 92.
- Garcia, M. C. and H. Y. Kim (1997). "Mobilization of arachidonate and docosahexaenoate by stimulation of the 5-HT_{2A} receptor in rat C6 glioma cells." Brain Res **768**(1-2): 43-8.
- Geleijnse, J. M., E. J. Giltay, et al. (2002). "Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials." J Hypertens **20**(8): 1493-9.
- Gerster, H. (1998). "Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)?" Int J Vitam Nutr Res **68**(3): 159-73.
- Ghys, A., E. Bakker, et al. (2002). "Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age." Early Hum Dev **69**(1-2): 83-90.
- Gibson, N. J. and M. F. Brown (1993). "Lipid headgroup and acyl chain composition modulate the MI-MII equilibrium of rhodopsin in recombinant membranes." Biochemistry **32**(9): 2438-54.
- Giovannucci, E. and W. C. Willett (1994). "Dietary lipids and colon cancer." Principles and Practice of Oncology **9**: 1-12.
- GISSI-Prevenzione Investigators (1999). "Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico." Lancet **354**(9177): 447-55.
- Giusto, N. M., S. J. Pasquare, et al. (2000). "Lipid metabolism in vertebrate retinal rod outer segments." Prog Lipid Res **39**(4): 315-91.
- Gonzalez, M. J., R. A. Schemmel, et al. (1991). "Effect of dietary fat on growth of MCF-7 and MDA-MB231 human breast carcinomas in athymic nude

- mice: relationship between carcinoma growth and lipid peroxidation product levels." Carcinogenesis **12**(7): 1231-5.
- Goodfellow, J., M. F. Bellamy, et al. (2000). "Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia." J Am Coll Cardiol **35**(2): 265-70.
- Grimsgaard, S., K. H. Bonna, et al. (1998). "Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans." Am J Clin Nutr **68**(1): 52-9.
- Grimsgaard, S., K. H. Bonna, et al. (1997). "Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids." Am J Clin Nutr **66**(3): 649-59.
- Grossfield, A., S. E. Feller, et al. (2006). "A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by omega-3 polyunsaturated lipids." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(13): 4888-93.
- Guallar, E., A. Aro, et al. (1999). "Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **19**(4): 1111-8.
- Haag, M. (2003). "Essential fatty acids and the brain." Can J Psychiatry **48**(3): 195-203.
- Hahn, A., A. Ströhle, et al. (2002). Ernährungs-Umschau **49**: 172-177.
- Hallaq, H., T. W. Smith, et al. (1992). "Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(5): 1760-4.
- Hamid, R., J. Singh, et al. (1999). "Inhibition by dietary menhaden oil of cyclooxygenase-1 and -2 in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors." Int J Oncol **14**(3): 523-8.
- Hardman, W. E. (2002). "Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy." J Nutr **132**(11 Suppl): 3508S-3512S.

- Hardman, W. E., C. J. Barnes, et al. (1997). "Effects of iron supplementation and ET-18-OCH₃ on MDA-MB 231 breast carcinomas in nude mice consuming a fish oil diet." Br J Cancer **76**(3): 347-54.
- Harris, W. S. (1997). "n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies." Am J Clin Nutr **65**(5 Suppl): 1645S-1654S.
- Harris, W. S., W. E. Connor, et al. (1984). "Will dietary omega-3 fatty acids change the composition of human milk?" Am J Clin Nutr **40**(4): 780-5.
- Helland, I. B., O. D. Saugstad, et al. (2001). "Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women." Pediatrics **108**(5): E82.
- Helland, I. B., L. Smith, et al. (2003). "Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age." Pediatrics **111**(1): e39-44.
- Heller, A., T. Koch, et al. (1998). "Lipid mediators in inflammatory disorders." Drugs **55**(4): 487-96.
- Heuberger, R. A., J. A. Mares-Perlman, et al. (2001). "Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey." Arch Ophthalmol **119**(12): 1833-8.
- Heude, B., P. Ducimetiere, et al. (2003). "Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study." Am J Clin Nutr **77**(4): 803-8.
- Hibbeln, J. R. (1998). "Fish consumption and major depression." Lancet **351**(9110): 1213.
- Hirai, A., T. Hamazaki, et al. (1980). "Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese." Lancet **2**(8204): 1132-3.
- Hjerkinn, E. M., I. Seljeflot, et al. (2005). "Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia." Am J Clin Nutr **81**(3): 583-9.
- Hodge, W., D. Barnes, et al. (2005). "Effects of omega-3 fatty acids on eye health." Evid Rep Technol Assess (Summ)(117): 1-6.

- Hoffman, D. R., E. E. Birch, et al. (2000). "Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development." J Pediatr Gastroenterol Nutr **31**(5): 540-53.
- Hoffman, D. R., K. G. Locke, et al. (2004). "A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa." Am J Ophthalmol **137**(4): 704-18.
- Hoffman, D. R., R. Uauy, et al. (1995). "Metabolism of omega-3 fatty acids in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa." Exp Eye Res **60**(3): 279-89.
- Holroyde, C. P., C. L. Skutches, et al. (1988). "Effect of dietary enrichment of N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in metastatic breast cancer." Proc. Soc. Clin. Oncol. **7**: 42.
- Hooper, L., R. L. Thompson, et al. (2006). "Risks and benefits of Omega-3 fats of mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review." BMJ: 1-9.
- Horrobin, D. F. (1996). "Schizophrenia as a membrane lipid disorder which is expressed throughout the body." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **55**(1-2): 3-7.
- Hossain, M. S., M. Hashimoto, et al. (1998). "Influence of docosahexaenoic acid on cerebral lipid peroxide level in aged rats with and without hypercholesterolemia." Neurosci Lett **244**(3): 157-60.
- Hu, F. B., L. Bronner, et al. (2002). "Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women." Jama **287**(14): 1815-21.
- Hu, F. B., M. J. Stampfer, et al. (1999). "Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women." Am J Clin Nutr **69**(5): 890-7.
- Hunter, D. J. and W. C. Willett (1993). "Diet, body size, and breast cancer." Epidemiol Rev **15**(1): 110-32.
- Hwang, D., D. Scollard, et al. (1998). "Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer." J Natl Cancer Inst **90**(6): 455-60.

- Innis, S., R. Uauy, et al. (2003). "Mechanisms of action of LC PUFAs effects on infant growth and neurodevelopment: Perinatal biochemistry and physiology of LC PUFAs discussion." J Pediatr: 143(4 Suppl).
- Innis, S. M. (2008). "Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain." Brain Res **1237**: 35-43.
- Iso, H., K. M. Rexrode, et al. (2001). "Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women." Jama **285**(3): 304-12.
- Itabe, H. (2003). "Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified." Biol Pharm Bull **26**(1): 1-9.
- James, M. J. and L. G. Cleland (1997). "Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis." Semin Arthritis Rheum **27**(2): 85-97.
- Janssen, L. J. (2001). "Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **280**(6): L1067-82.
- Jensen, C. L. (2006). "Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation." Am J Clin Nutr **83**(6 Suppl): 1452S-1457S.
- Jensen, C. L., T. C. Prager, et al. (1997). "Effect of dietary linoleic/alpha-linolenic acid ratio on growth and visual function of term infants." J Pediatr **131**(2): 200-9.
- Jensen, C. L., T. C. Prager, et al. (1999). "Effects of maternal docosahexaenoic acid supplementation on visual function and growth of breast-fed term infants." Lipids **34 Suppl**: S225.
- Johansen, O., I. Seljeflot, et al. (1999). "The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **19**(7): 1681-6.
- Jones, C. and T. Arai (1997). "Evidence for the involvement of docosahexanoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse." Neurochem Res **22**: 663-70.
- Jones, C. R., T. Arai, et al. (1995). "Selective in vivo incorporation of (3H) arachidonic acid from blood into rat brain synaptosomal fractions before and after cholinergic stimulation." J Neurochem **67**: 822-829.

- Jump, D. B. (2002). "The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids." J Biol Chem **277**(11): 8755-8.
- Kalmijn, S., E. J. Feskens, et al. (1997). "Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men." Am J Epidemiol **145**(1): 33-41.
- Kalmijn, S., L. J. Launer, et al. (1997). "Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study." Ann Neurol **42**(5): 776-82.
- Kang, J. X. and A. Leaf (1996). "Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies." Circulation **94**(7): 1774-80.
- Kargman, S. L., G. P. O'Neill, et al. (1995). "Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer." Cancer Res **55**(12): 2556-9.
- Karmali, R. A., J. Marsh, et al. (1984). "Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor." J Natl Cancer Inst **73**(2): 457-61.
- Karmali, R. A., P. Reichel, et al. (1987). "The effects of dietary omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor." Anticancer Res **7**(6): 1173-9.
- Kawakita, E., M. Hashimoto, et al. (2006). "Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo." Neuroscience **139**(3): 991-7.
- Kenar, L., T. Karayilanoglu, et al. (2008). "Protective effects of diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids and calcium against colorectal tumor formation." Dig Dis Sci **53**(8): 2177-82.
- Kitajka, K., L. Puskas, et al. (2002). "The role of n-3 fatty polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids." Proc Natl Acad Sci **99**: 2619-24.
- Knapp, H. R. (1997). "Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis." Am J Clin Nutr **65**(5 Suppl): 1687S-1698S.
- Koletzko, B., C. Agostoni, et al. (2001). "Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development." Acta Paediatr **90**(4): 460-4.
- Kramer, M. S., K. Demissie, et al. (2000). "The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study

- Group of the Canadian Perinatal Surveillance System." Jama **284**(7): 843-9.
- Kremer, J. M., J. Bigauette, et al. (1985). "Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis." Lancet **1**(184): 7.
- Kremer, J. M., D. A. Lawrence, et al. (1995). "Effects of highdose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs." Arthritis and Rheumatism **38**(1107): 14.
- Kromann, N. and A. Green (1980). "Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974." Acta Med Scand **208**(5): 401-6.
- Kromhout, D. (1998). "Fish consumption and sudden cardiac death." Jama **279**(1): 65-6.
- Kromhout, D., B. P. Bloemberg, et al. (1996). "Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality." Int J Epidemiol **25**(4): 753-9.
- Kromhout, D., E. B. Bosschieter, et al. (1985). "The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease." N Engl J Med **312**(19): 1205-9.
- Kromhout, D., E. J. Feskens, et al. (1995). "The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population." Int J Epidemiol **24**(2): 340-5.
- Krystal, J. H., L. P. Karper, et al. (1994). "Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses." Arch Gen Psychiatry **51**(3): 199-214.
- Kuriki, K., K. Hirose, et al. (2007). "Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese." Int J Cancer **121**(2): 377-85.
- Kuriki, K., K. Wakai, et al. (2006). "Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes

- of fish, fat, and fatty acids." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(10): 1791-8.
- Kyle, D. J., E. Schaefer, et al. (1999). "Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia." Lipids **34 Suppl**: S245.
- Landmark, K., M. Abdelnoor, et al. (1998). "Eating fish may reduce infarct size and the occurrence of Q wave infarcts." Eur J Clin Nutr **52**(1): 40-4.
- Landmark, K., M. Abdelnoor, et al. (1998). "Use of fish oils appears to reduce infarct size as estimated from peak creatine kinase and lactate dehydrogenase activities." Cardiology **89**(2): 94-102.
- Lanier, A. P., G. Ehram, et al. (2002). "Alaska Native Mortality 1989- 1998." Office of Alaska Native Health Research(Division of Community Health Service, Alaska Native Tribal Health Community).
- Latscha, H. P. K., Uli; Klein. Alfons, H. (2002). Chemie für Biologen. Heidelberg, Springer.
- Leaf, A. (2002). "On the reanalysis of the GISSI-Prevenzione." Circulation **105**(16): 1874-5.
- Leaf, A. (2006). "Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids." Fundam Clin Pharmacol **20**(6): 525-38.
- Leaf, A., J. X. Kang, et al. (2003). "Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils." Circulation **107**(21): 2646-52.
- Lemons, J. A., C. R. Bauer, et al. (2001). "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network." Pediatrics **107**(1): E1.
- Lewin, G. A., H. M. Schachter, et al. (2005). "Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health." Evid Rep Technol Assess (Summ)(118): 1-11.
- Lindner, M. A. (1991). "A fish oil diet inhibits colon cancer in mice." Nutr Cancer **15**(1): 1-11.
- Litman, B. J., S. L. Niu, et al. (2001). "The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling

pathways: visual transduction." J Mol Neurosci **16**(2-3): 237-42; discussion 279-84.

Liu, G., D. M. Bibus, et al. (2001). "Omega 3 but not omega 6 fatty acids inhibit AP-1 activity and cell transformation in JB6 cells." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(13): 7510-5.

Löffler, G. (2002). Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Regensburg, Springer.

Lunn, J. and H. E. Theoblad (2006). "The health effects of dietary unsaturated fatty acids." British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin **31**: 178-224.

MacLean, C., A. Issa, et al. (2005). "Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cognitive Function with Aging, Dementia, and Neurological Diseases." AHRQ Publication **5**(E011): 2.

MacLean, C. H., W. A. Mojica, et al. (2004). "Effects of omega- 3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis." Evidence Report/Technology Assessment (Summary) **89**: 1-4.

MacLean, C. H., W. A. Mojica, et al. (2005). "Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease." Am J Clin Nutr **82**(3): 611-9.

Maes, M., R. Smith, et al. (1996). "Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega-6/C20:5 omega-3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids." J Affect Disord **38**: 35-46.

Mahadik, S. P., N. S. Shendarkar, et al. (1996). "Utilization of precursor essential fatty acids in culture by skin fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **55**(1-2): 65-70.

Makrides, M., L. Duley, et al. (2006). "Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD003402.

- Makrides, M., M. Neumann, et al. (1995). "Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy?" Lancet **345**(1463): 8.
- Makrides, M., M. A. Neumann, et al. (1994). "Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants." Am J Clin Nutr **60**(2): 189-94.
- Marchioli, R., F. Barzi, et al. (2002). "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 **105**(16): 1897-903.
- Marckmann, P. and M. Gronbaek (1999). "Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies." Eur J Clin Nutr **53**(8): 585-90.
- Mares-Perlman, J. A., W. E. Brady, et al. (1995). "Dietary fat and age-related maculopathy." Arch Ophthalmol **113**(6): 743-8.
- Martin, R. and N. Bazan (1992). "Changing fatty acid content of growth cone lipids prior to synaptogenesis." J Neurochem **59**: 318-25.
- Martin, R. E. (1998). "Docosahexaenoic acid decreases phospholipase A2 activity in the neurites/nerve growth cones of PC12 cells." J Neurosci Res **54**(6): 805-13.
- Maynard, J. E., L. M. Hammes, et al. (1967). "Mortality due to heart disease among Alaskan natives, 1955-65." Public Health Rep **82**(8): 714-20.
- McCann, J. C. and B. N. Ames (2005). "Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals." Am J Clin Nutr **82**(2): 281-95.
- McCarty, M. F. (1996). "Fish oil may impede tumour angiogenesis and invasiveness by down-regulating protein kinase C and modulating eicosanoid production." Med. Hypotheses **46**: 107-115.
- McCormick, M. C. (1985). "The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity." N Engl J Med **312**(2): 82-90.

- Mellor, J. E., J. D. Laugharne, et al. (1995). "Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids." Schizophr Res **18**(1): 85-6.
- Meydani, M., S. N. Meydani, et al. (1991). "Influence of dietary fat, vitamin E, ethoxyquin and indomethacin on the synthesis of prostaglandin E2 in brain regions of mice." J Nutr **121**(4): 438-44.
- Minami, M., S. Kimura, et al. (1997). "Dietary docosahexanoic acid increases cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats." Pharmacol Biochem Behav **58**: 1123-9.
- Mizushima, S., E. H. Moriguchi, et al. (1997). "Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil." J Cardiovasc Risk **4**(3): 191-9.
- Montori, V. M., A. Farmer, et al. (2000). "Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review." Diabetes Care **23**(9): 1407-15.
- Moore, S. A. (1993). "Cerebral endothelium and astrocytes cooperate in supplying docosahexaenoic acid to neurons." Adv Exp Med Biol **331**: 229-33.
- Moore, S. A., E. Hurt, et al. (1995). "Docosahexaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid." J Lipid Res **36**(11): 2433-43.
- Moore, S. A., E. Yoder, et al. (1991). "Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6 omega-3) and arachidonic acid (20:4 omega-6)." J Neurochem **56**(2): 518-24.
- Mori, T. A., L. J. Beilin, et al. (1997). "Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **17**(2): 279-86.
- Mori, T. A., G. F. Watts, et al. (2000). "Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men." Circulation **102**(11): 1264-9.

- Moriguchi, K., T. Yuri, et al. (2003). "Dietary docosahexaenoic acid protects against N-methyl-N-nitrosourea-induced retinal degeneration in rats." Exp Eye Res **77**(2): 167-73.
- Morris, M. C., D. A. Evans, et al. (2005). "Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study." Arch Neurol **62**(12): 1849-53.
- Morris, M. C., J. E. Manson, et al. (1995). "Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study." Am J Epidemiol **142**(2): 166-75.
- Morris, M. C., F. Sacks, et al. (1993). "Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials." Circulation **88**(2): 523-33.
- Murayama, K., S. Yoneya, et al. (2002). "Fish oil (polyunsaturated fatty acid) prevents ischemic-induced injury in the mammalian retina." Exp Eye Res **74**(6): 671-6.
- Natvig, H., C. F. Borchgrevink, et al. (1968). "A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66." Scand J Clin Lab Invest Suppl **105**: 1-20.
- Needleman, P., A. Raz, et al. (1979). "Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties." Proc Natl Acad Sci U S A **76**(2): 944-8.
- Nestel, P., H. Shige, et al. (2002). "The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans." Am J Clin Nutr **76**(2): 326-30.
- Newcomer, J. W., N. B. Farber, et al. (1999). "Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis." Neuropsychopharmacology **20**(2): 106-18.
- Nilsen, D. W., G. Albrektsen, et al. (2001). "Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol." Am J Clin Nutr **74**(1): 50-6.

- Nishikawa, M., S. Kimura, et al. (1994). "Facilitatory effect of docosahexaenoic acid on N-methyl-D-aspartate response in pyramidal neurones of rat cerebral cortex." J Physiol **475**(1): 83-93.
- Noble, L. S., K. Takayama, et al. (1997). "Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells." J Clin Endocrinol Metab **82**(2): 600-6.
- Obata, T., T. Nagakura, et al. (1999). "Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells." Clin Exp Allergy **29**(8): 1129-35.
- Office of Nutritional Products, L., and Dietary Supplements. Center for Food Safety and Applied Nutrition. U. S. Food and Drug Administration. (15.12.2008). "Letter Responding to a Request to Reconsider the Qualified Claim for a Dietary Supplement Health Claim for Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease." from <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr28.html>.
- Ohlrogge, J. and J. Browse (1995). "Lipid biosynthesis." Plant Cell **7**(7): 957-70.
- Oken, E., K. P. Kleinman, et al. (2004). "Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort." Am J Epidemiol **160**(8): 774-83.
- Olsen, S. F., J. Olsen, et al. (1990). "Does fish consumption during pregnancy increase fetal growth? A study of the size of the newborn, placental weight and gestational age in relation to fish consumption during pregnancy." Int J Epidemiol **19**(4): 971-7.
- Olsen, S. F., M. L. Osterdal, et al. (2007). "Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil." Eur J Clin Nutr **61**(8): 976-85.
- Olsen, S. F. and N. J. Secher (2002). "Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study." Bmj **324**(7335): 447.
- Olsen, S. F., N. J. Secher, et al. (2000). "Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team." BJOG **107**(3): 382-95.

- Oomen, C. M., E. J. Feskens, et al. (2000). "Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands." Am J Epidemiol **151**(10): 999-1006.
- Oomen, C. M., M. C. Ocke, et al. (2001). "alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study." Am J Clin Nutr **74**(4): 457-63.
- Ouchi, M., T. Ikeda, et al. (2002). "A novel relation of fatty acid with age-related macular degeneration." Ophthalmologica **216**(5): 363-7.
- Palmer, R. M., D. S. Ashton, et al. (1988). "Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine." Nature **333**(6174): 664-6.
- Parrett, M. L., R. L. Harris, et al. (1997). "Cyclooxygenase-2 gene expression in human breast cancer." Int. J. Oncol **10**: 503-508.
- Pattison, D. J., D. P. Symmons, et al. (2004). "Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis?" Proc Nutr Soc **63**(1): 137-43.
- Peet, M., J. Brind, et al. (2001). "Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia." Schizophr Res **49**(3): 243-51.
- Pegge, N. C., A. M. Twomey, et al. (2001). "Dietary supplementation with pure alpha-linolenic acid may worsen endothelial function." Proceedings of the Nutrition Society **60**.
- Petroni, A., M. Salami, et al. (1994). "Inhibition by n-3 fatty acids of arachidonic acid metabolism in a primary culture of astroglial cells." Neurochem Res **19**(9): 1187-93.
- Pietinen, P., A. Ascherio, et al. (1997). "Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study." Am J Epidemiol **145**(10): 876-87.
- Piomelli, D. (1994). "Eicosanoids in synaptic transmission." Crit Rev Neurobiol **8**(1-2): 65-83.
- Reddy, B. S., S. Sugie, et al. (1988). "Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats." Cancer Res **48**(24 Pt 1): 7079-81.

- Richardson, A. J. (2004). "Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders." Lipids **39**(12): 1215-22.
- Richardson, A. J. (2008). "n-3 Fatty acids and mood: the devil is in the detail." Br J Nutr **99**(2): 221-3.
- Richardson, A. J. and P. Montgomery (2005). "The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder." Pediatrics **115**(5): 1360-6.
- Richardson, A. J. and B. K. Puri (2002). "A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties." Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry **26**(233): 9.
- Rissanen, T., S. Voutilainen, et al. (2000). "Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study." Circulation **102**(22): 2677-9.
- Roche, H. M. and M. J. Gibney (1996). "Postprandial triacylglycerolaemia: the effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation." Eur J Clin Nutr **50**(9): 617-24.
- Rogers, P. J. (2001). "A healthy body, a healthy mind: long-term impact of diet on mood and cognitive function." Proc Nutr Soc **60**(1): 135-43.
- Rogers, P. J., K. M. Appleton, et al. (2008). "No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial." Br J Nutr **99**(2): 421-31.
- Rose, D. P. and J. M. Connolly (1993). "Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice." J Natl Cancer Inst **85**(21): 1743-7.
- Rose, D. P. and J. M. Connolly (1999). "Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents." Pharmacol Ther **83**(3): 217-44.

- Rose, D. P., J. M. Connolly, et al. (1995). "Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice." J Natl Cancer Inst **87**(8): 587-92.
- Ross, B. M., J. Seguin, et al. (2007). "Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid?" Lipids Health Dis **6**: 21.
- Rudin, D. O. (1981). "The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra." Biol Psychiatry **16**(9): 837-50.
- Ruxton, C. H., S. C. Reed, et al. (2007). "The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence." J Hum Nutr Diet **20**(3): 275-85.
- Sacks, F. M., P. H. Stone, et al. (1995). "Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group." J Am Coll Cardiol **25**(7): 1492-8.
- Saigal, S. (2000). "Follow-up of very low birthweight babies to adolescence." Semin Neonatol **5**(2): 107-18.
- Salem, N., Jr. and C. D. Niebylski (1995). "The nervous system has an absolute molecular species requirement for proper function." Mol Membr Biol **12**(1): 131-4.
- Salem, N., B. Litman, et al. (2001). "Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system." Lipids **36**: 945-59.
- Salonen, J. T., K. Seppanen, et al. (2000). "Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland." Atherosclerosis **148**(2): 265-73.
- Sastry, P. S. (1985). "Lipids of nervous tissue: composition and metabolism." Prog Lipid Res **24**(2): 69-176.
- Sattar, N. and G. Ferns (2005). "Endothelial dysfunction." The Report of the British Nutrition Foundation Task Force: 63-77.

- Schaefer, E. J., V. Bongard, et al. (2006). "Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study." Arch Neurol **63**(11): 1545-50.
- Schmitt, B. and A. Ströhle (2002). "Ernährungsumschau." **49**: 223-226.
- Schreiner, M. (2005). "Principles for the Analysis of Omega-3 Fatty Acids." Teale M.C.(ed.) Omega-3 Fatty Acid Research: 1-25.
- Schumacher, C., M. Davidson, et al. (2003). "CARDIOVASCULAR DISEASE AMONG ALASKA NATIVES: A REVIEW OF THE LITERATURE." International Journal of Circumpolar Health **62**(4): 343-362.
- Schwartz, S. A., A. Hernandez, et al. (1999). "The role of NF-kappaB/IkappaB proteins in cancer: implications for novel treatment strategies." Surg Oncol **8**(3): 143-53.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, S. I. G. N. (2000). "Management of Early Rheumatoid Arthritis: A National Clinical Guideline." Report number 48(December).
- Seddon, J. M., B. Rosner, et al. (2001). "Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration." Arch Ophthalmol **119**(8): 1191-9.
- Seljeflot, I., H. Arnesen, et al. (1998). "Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers." European Journal of Clinical Investigation **28**: 629-35.
- Severus, W. E. and B. Ahrens (2000). "[Omega-3 fatty acids in psychiatry]." Nervenarzt **71**(1): 58-62.
- Shannon, J., I. B. King, et al. (2007). "Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China." Am J Clin Nutr **85**(4): 1090-7.
- Shao, Y., J. Hull, et al. (1997). "Dietary menhaden oil improves the therapeutic index of cyclophosphamide and 5-fluorouracil towards MX-1 human mammary carcinoma in athymic mice." Proc. Am. Assoc. Cancer Res. **38**: 110.
- Shao, Y., L. Pardini, et al. (1995). "Dietary menhaden oil enhances mitomycin C antitumor activity toward human mammary carcinoma MX-1." Lipids **30**(11): 1035-45.

- Sheard, N. F. (1998). "Fish consumption and risk of sudden cardiac death." Nutr Rev **56**(6): 177-9.
- Shekelle, R. and L. Missell (1985). "Fish consumption and mortality from coronary heart disease." N Engl J Med **313**: 820.
- Shirahama, T. (2000). "Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in transitional cell carcinoma and its preneoplastic lesions in the human urinary bladder." Clin Cancer Res **6**(6): 2424-30.
- Simonsen, N., P. van't Veer, et al. (1998). "Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer." Am. J. Epidemiol. **147**: 342-352.
- Simopoulos, A. P. (1999). "Essential fatty acids in health and chronic disease." Am J Clin Nutr **70**(3 Suppl): 560S-569S.
- Simopoulos, A. P. (2002). "Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases." J Am Coll Nutr **21**(6): 495-505.
- Singer, P., H. Shapiro, et al. (2008). "Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective." Intensive Care Med **34**(9): 1580-92.
- Singh, R. B., M. A. Niaz, et al. (1997). "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4." Cardiovasc Drugs Ther **11**(3): 485-91.
- Sinikovic, D. S., H. R. Yeatman, et al. (2008). "Women's awareness of the importance of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid consumption during pregnancy: knowledge of risks, benefits and information accessibility." Public Health Nutr: 1-8.
- Sinn, N. and J. Bryan (2007). "Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD." J Dev Behav Pediatr **28**(2): 82-91.
- Siscovick, D. S., T. E. Raghunathan, et al. (1995). "Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest." Jama **274**(17): 1363-7.

- Smita, E. N., E. A. Oelena, et al. (2000). "Breast milk docosahexaenoic acid (DHA) correlates with DHA status of malnourished infants." Archives of Disease in Childhood **82**(493): 4.
- Smith, W., P. Mitchell, et al. (2000). "Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy." Arch Ophthalmol **118**(3): 401-4.
- Sonoda, T., Y. Nagata, et al. (2004). "A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet." Cancer Sci **95**(3): 238-42.
- Sperling, R. I., A. I. Benincaso, et al. (1993). "Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils." J Clin Invest **91**(2): 651-60.
- Sprecher, H. (1977). "Biosynthetic pathways of polyunsaturated fatty acids." Advances in Experimental Medicine and Biology **83**: 35-50.
- Statistik Austria. (15.12.2008). "Herz-Kreislaufkrankung häufigste Todesursache im höheren Erwachsenenalter." from http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/todesursachen/031448.
- Stevens, L. J., S. S. Zentall, et al. (1995). "Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder." Am J Clin Nutr **62**(4): 761-8.
- Stillwell, W., S. R. Shaikh, et al. (2005). "Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts." Reprod Nutr Dev **45**(5): 559-79.
- Stoll, A. L. and W. E. Severus (1996). "Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes." Harv Rev Psychiatry **4**(2): 77-89.
- Stoll, A. L., W. E. Severus, et al. (1999). "Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial." Arch Gen Psychiatry **56**(5): 407-12.
- Stone, N. J. (1996). "Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease." Circulation **94**(9): 2337-40.

- Stone, W. L., C. C. Farnsworth, et al. (1979). "A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments." Exp Eye Res **28**(4): 387-97.
- Ströhle, A., B. Schmitt, et al. (2002). Journal für orthomolekulare Medizin **10**: 326-349.
- Strywe, L. (1990). Biochemie. Heidelberg, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH.
- Suzuki, H., S. Manabe, et al. (1997). "Rapid incorporation of docosahexaenoic acid from dietary sources into brain microsomal, synaptosomal and mitochondrial membranes in adult mice." Int J Vitam Nutr Res **67**(4): 272-8.
- Takemura, Y., Y. Sakurai, et al. (2002). "The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study." Prev Med **34**(2): 221-5.
- Takeuchi, T., Y. Fukumoto, et al. (2002). "Influence of a dietary Omega-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat." Behav Brain Res **131**: 193-203.
- Terry, P. D., J. B. Terry, et al. (2004). "Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research." J Nutr **134**(12 Suppl): 3412S-3420S.
- Thews, G., E. Mutschler, et al. (2007). Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Thies, F., J. M. Garry, et al. (2003). "Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial." Lancet **361**(9356): 477-85.
- Tokudome, S., M. Kojima, et al. (2006). "Marine n-3 fatty acids and colorectal cancer: is there a real link?" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(2): 406-7.
- Tossios, P. and U. Mehlhorn (2004). "Freie Radikale und Antioxidantien in der Herzchirurgie." Blickpunkt der Mann **2**(3): 36-39.

- Tsuji, M. and R. N. DuBois (1995). "Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2." Cell **83**(3): 493-501.
- Uauy, R., D. R. Hoffman, et al. (2001). "Essential fatty acids in visual and brain development." Lipids **36**(9): 885-95.
- Uauy, R., P. Peirano, et al. (1996). "Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system." Lipids **31 Suppl**: S167-76.
- Vohr, B. R. and M. E. Msall (1997). "Neuropsychological and functional outcomes of very low birth weight infants." Semin Perinatol **21**(3): 202-20.
- von Schacky, C., P. Angerer, et al. (1999). "The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Ann Intern Med **130**(7): 554-62.
- Vreugdenhil, M., C. Bruehl, et al. (1996). "Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons." Proc Natl Acad Sci **93**: 12559-63.
- Wallis, J. G., J. L. Watts, et al. (2002). "Polyunsaturated fatty acid synthesis: what will they think of next?" Trends Biochem Sci **27**(9): 467.
- Wang, C., M. Chung, et al. (2004). "Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease." Evid Rep Technol Assess (Summ)(94): 1-8.
- Wang, M., Y. E. Liu, et al. (2000). "Induction of mammary differentiation by mammary-derived growth inhibitor-related gene that interacts with an omega-3 fatty acid on growth inhibition of breast cancer cells." Cancer Res **60**(22): 6482-7.
- WCRF (1997). "Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective." American Institute for Cancer Research(World Cancer Research Fund, Washington DC).
- Weihua, Z., S. Makela, et al. (2001). "A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(11): 6330-5.
- WHO (1990). "Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases." Technical Report 797(WHO: Geneva).

- WHO/FAO. (2003). "Global Report on Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases." Technical Report 916 (World Health Organization/Food and Agriculture Organisation, Geneva).
- Willatts, P., J. S. Forsyth, et al. (1998). "Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age." Lancet **352**(9129): 688-91.
- Wynder, E. L., Y. Fujita, et al. (1991). "Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. A second look." Cancer **67**(3): 746-63.
- Yoshida, S., A. Yasuda, et al. (1997). "Synaptic vesicle ultrastructural changes in the rat hippocampus induced by a combination of alpha-linolenate deficiency and learning task." J Neurochem **68**: 1261-8.
- Young, G. and J. Conquer (2005). "Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders." Reprod Nutr Dev **45**(1): 1-28.
- Zhang, H., J. H. Hamilton, et al. (1998). "N-3 fatty acid deficiency in the rat pineal gland: effects on phospholipid molecular species composition and endogenous levels of melatonin and lipoxygenase products." J Lipid Res **39**(7): 1397-403.
- Zhang, J., S. Sasaki, et al. (1999). "Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study." Prev Med **28**(5): 520-9.
- Ziegler, R. G., R. N. Hoover, et al. (1993). "Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women." J Natl Cancer Inst **85**(22): 1819-27.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Elisabeth Hutterer

Geburtsdatum: 19.09.1984

Geburtsort: Wels

Familienstand: ledig

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

Juni 2003 Matura BRG/ BORG Kirchdorf

ab 10/2003 Studium der Ernährungswissenschaften, Universität Wien
Schwerpunkt: Lebensmittelproduktion und –technologie

Berufliche Praxis

01/2009 **Herba Chemosan**
Durchführung von Schulungen und Promotionen in
Apotheken

Sommer 2008 **Wirtschaftskammer Kärnten**
Organisation und Durchführung von Hygiene Checks und
Badewasseruntersuchungen in Kooperation mit der
Lebensmitteluntersuchungsanstalt Kärnten (LUA)

06/2008 **Agrarmarkt Austria Marketing GesmbH**
Betreuung des Genussregion – Zeltes im Rahmen des
Erntedankfestes am Wiener Heldenplatz und Organisation

und Betreuung des Standes „Riechen und Schmecken“ im Rahmen des Genussfestivals

- 02/2008 **AKE**, Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung
Mitarbeit und Ernährungserhebung am Nutrition Day im St. Anna- Kinderspital (Station Onkologie)
- 08/2007 **AGES** Wien, Abteilung Lebensmittel – Lebensmittelanalytik
- 08/2006 **Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Ernährungssicherheit (LAVES)** (Deutschland)
Institut für Fischkunde in Cuxhaven
- 08/2006 **Lohmann & Co. AG** (Deutschland)
Wiesenhof Geflügelspezialitäten in Lohne
- 08/2005 **UPM Steyrermühl**
Papierlabor

Elisabeth Hutterer

Wien, Februar 2009