



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Omega-3-Fettsäuren in der Pharmazie“ - „Pharmaceutical Use of Omega-3-Fatty Acids“

verfasst von / submitted by

Christoph Hofstötter

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for
the degree of

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt / A 449
degree programme code

Studienrichtung lt. Studienblatt / Pharmazie
degree programme

Betreut von / Supervisor: Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Gerhard
Buchbauer

Danksagung

Ich möchte vor allem meiner Mutter Dank aussprechen,
die mich all die Jahre in jeder erdenklichen Weise unterstützt hat.

Ebenso danke ich meiner Tante Hermine,
ohne die die vorliegende Arbeit nie diesen Stand erreicht hätte.

Außerdem danke ich dem Rest meiner Familie,
deren Unterstützung mir immer sicher war.

Abstract:

The significance that has been allocated to omega-3 fatty acids concerning therapy and prevention of diverse diseases is rising. Not only in the field of coronary vascular diseases, in which the positive impacts of omega-3 fatty acids have long been known and are well documented, but also concerning various other diseases intense research is being conducted. The results of this research prove that the intake of omega-3 fatty acids has positive effects in both therapy and prevention of these diseases.

This paper focuses on recent developments and research in the field of omega-3 fatty acids.

From a pharmaceutical viewpoint, an overview is given of the different underlying mechanisms as well as of the various disease patterns. Besides CVD, there are the metabolic syndrome and chronic lung diseases such as asthma and COPD. Eye diseases and the impairment of the visual performance are also dealt with. Furthermore, the paper covers pregnancy, lactation period and early childhood development, in both physical and mental regard. Progress in cancer research that is related to the influence of omega-3 fatty acids is also being discussed with particular regard to the fields of breast, prostate and colon cancer.

Abstract:

Die Wichtigkeit, die Omega-3-Fettsäuren in Therapie und Vorbeugung gegen verschiedene Erkrankungen zugemessen wird, steigt. Nicht nur auf dem Gebiet der koronaren Herzerkrankungen, in dem die positiven Einflüsse der n-3-Fettsäuren schon lange bekannt und dokumentiert sind, sondern auch bezüglich verschiedener anderer Erkrankungen wird intensiv geforscht. Dabei wird deutlich, dass eine Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren bei unterschiedlichen Erkrankungen positive Auswirkungen hat, sei es in der Prävention oder bei der Behandlung.

Das Hauptaugenmerk wurde in der vorliegenden Arbeit auf den Stand der Forschung gelegt.

Es soll aus pharmazeutischem Blickwinkel einerseits ein Überblick über zugrunde liegende Mechanismen der Wirkung von Omega-3-Fettsäuren gegeben werden, andererseits sollen aber auch konkret einzelne Krankheitsfelder besprochen werden: Neben den koronaren Herzerkrankungen sind dies das metabolische Syndrom in wichtigen Bereichen, chronische Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD, sowie die Erkrankungen des Auges und die Beeinträchtigungen der Sehleistung. Ein weiteres Kapitel behandelt Schwangerschaft, Stillzeit und frühkindliche Entwicklung, letztere sowohl in physischer als auch in psychischer Hinsicht. Auch die Krebsforschung, besonders bezüglich Brust-, Prostata- und Dickdarmkarzinom, ist im Hinblick auf den Einfluss von Omega -3-Fettsäuren Thema.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

TEXT

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF

1. Lipide

1.1. Struktur und Nomenklatur von Fettsäuren

1.1.1. Die Struktur der Fettsäuren

1.1.2. Die Nomenklatur der Fettsäuren

1.1.3. Lipolyse von Fettsäuren

1.1.4. Biosynthese von Fettsäuren

1.1.4.1. Gesättigte Fettsäuren

1.1.4.2. Ungesättigte Fettsäuren

1.1.4.3. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

1.2. Metabolismus von mehrfach ungesättigten Fettsäuren

1.2.1. Biologische Eigenschaften und Effekte der essentiellen Fettsäuren

1.3. Herkunft und Gewinnung der verwendeten n-3-Fettsäuren

1.4. Prüfungen der essentiellen Fettsäuren im Europäischen Arzneibuch

1.4.1. Allgemeine Prüfvorschriften

1.4.2. Prüfvorschriften für Spezialitäten

1.4.3. Weitere Analysemethoden

1.5. Oxidation

1.5.1. Oxidation von essentiellen Fettsäuren

1.5.2. Produkte einer enzymkatalysierten Oxidation

1.6. Der Bedarf des Menschen an essentiellen Fettsäuren

1.7. Die Vergleichbarkeit der n-3-Fettsäuren: der omega-3-Index

2. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf koronare Herzerkrankungen

2.1. Grönland-Studien

2.2. Die physiologischen Gegebenheiten

2.2.1. Die Pathogenese der Arteriosklerose

2.2.1.1. Die response-to-injury Hypothese

2.2.2. Hyper- und Dyslipoproteinämie

2.2.3. Die Fettsäuren der Erythrozytenmembran

2.3. Studien

2.3.1. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf die Arteriosklerose

2.3.2. Einflüsse auf die Zellmembran

2.3.3. Einflüsse auf die Stabilität der Plaques

2.3.4. Einflüsse auf die Eicosanoidsynthese

2.3.5. Einflüsse auf die Herzkapazität und die Aortendehnbarkeit

2.3.6. Einflüsse auf das Vorhofflimmern

2.3.7. Einflüsse von Nahrungsfetten

2.3.8. Auswirkungen auf die sekundäre Prävention

3. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus

3.1. Definitionen

3.2. Die physiologischen Gegebenheiten

3.2.1. Diabetes mellitus

3.2.2. Hypoinsulinismus

3.2.3. Hyperinsulinismus

3.2.4. Weitere Risikofaktoren

3.3. Studien

3.3.1. Krankheitsbilder

3.3.2. Folgeschädigungen

3.3.3. Ernährungseinflüsse

3.3.4. Andere Untersuchungen

4. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf chronische Lungenerkrankungen

- 4.1. Die physiologischen Gegebenheiten
 - 4.1.1. Chronic obstructive pulmonary disease
 - 4.1.2. Asthma bronchiale
- 4.2. Die Studien
 - 4.2.1. Chronic obstructive pulmonary disease
 - 4.2.2. Asthma bronchiale

5. Die Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf das Auge

- 5.1. Die physiologischen Gegebenheiten
 - 5.1.1. Photorezeptorzellen
 - 5.1.2. Entzündungsgeschehen
 - 5.1.3. Retina
 - 5.1.4. Rolle von Docosahexaensäure
 - 5.1.5. Makuladegeneration
 - 5.1.6. Glaukom
 - 5.1.7. Dry-Eye-Syndrome
- 5.2. Die Studien
 - 5.2.1. Retina
 - 5.2.2. Schwangerschaft und frühkindliche Phase
 - 5.2.3. Makuladegeneration
 - 5.2.4. Glaukom
 - 5.2.5. Dry-Eye-Syndrome

6. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf die kindliche Entwicklung

- 6.1. Die physiologischen Gegebenheiten
- 6.2. Die Studien
 - 6.2.1. Frühgeburt
 - 6.2.1.1. Auslösende Immunreaktion
 - 6.2.1.2. Ernährung Frühgeborener
 - 6.2.2. Schwangerschaft
 - 6.2.3. Neuronale Entwicklung
 - 6.2.3.1. Fötus
 - 6.2.3.2. Säuglingsalter
 - 6.2.3.3. Kleinkindalter

- 6.2.4. Abnorme neuronale Entwicklung
 - 6.2.4.1. Attention deficit hyperactivity disorder
 - 6.2.4.2. Autismus
 - 6.2.4.3. Rett-Syndrom
- 6.2.5. Immunantwort
- 6.2.6. Biom

7. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf ausgewählte Krebserkrankungen

- 7.1. Die physiologischen Gegebenheiten
 - 7.1.1. Ausschaltung der Schutzmechanismen
 - 7.1.1.1. Die Unabhängigkeit gegenüber Wachstumssignalen
 - 7.1.1.2. Die Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumsstoppsignalen
 - 7.1.1.3. Die Ausbreitung auf umliegendes Gewebe und Metastasierung
 - 7.1.1.4. Unbegrenztes Replikationspotential
 - 7.1.1.5. Andauernde Angiogenese
 - 7.1.1.6. Ausweichen gegenüber Apoptose
 - 7.1.2. Weitere unterstützende Umstände für Wucherungen
 - 7.1.2.1. Vermeiden einer Zerstörung durch das Immunsystem
 - 7.1.2.2. Entzündung und Tumorwachstum
 - 7.1.2.3. Instabilität des Genoms und Mutation
 - 7.1.2.4. Deregulation des Energiehaushalts der Zelle
- 7.2. Studien
 - 7.2.1. Einflüsse von n-3- Fettsäuren auf die Tumorgenese
 - 7.2.1.1. Einflüsse auf die Wachstumsfaktoren
 - 7.2.1.2. Einflüsse auf die Wachstumsstoppsignale
 - 7.2.1.3. Einflüsse auf das antiapoptotische Verhalten
 - 7.2.1.4. Einflüsse auf die Seneszenz
 - 7.2.1.5. Einflüsse auf die Angiogenese
 - 7.2.1.6. Einflüsse auf die Metastasenbildung
 - 7.2.1.7. Einflüsse auf die Bildung von Östrogen
 - 7.2.2. Die Auswirkungen einer n-3-fettsäurereichen Ernährung auf das Erkrankungsrisiko
 - 7.2.3. Mammakarzinome
 - 7.2.3.1. Einflüsse auf die Entstehung und Wachstum von Brustkrebs

7.2.3.2. Die Mechanismen der Beeinflussung von Brustkrebszellen durch n-3-Fettsäuren

7.2.4. Prostatakarzinome

7.2.4.1. Einflüsse auf die Entstehung und Wachstum von Prostatakrebs

7.2.4.2. Einflüsse der Ernährung

7.2.5. Dickdarmkarzinome

7.2.5.1. Einflüsse auf die Entstehung und Wachstum von Dickdarmkrebs

7.2.5.2. Einflüsse der Ernährung

7.2.6. Hautkrebs

8. Diskussion

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHD.....	<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>
AHA.....	<i>American Heart Association</i>
ALA.....	<i>α-linoleic acid</i>
AMD.....	<i>Altersbedingte Makuladegeneration</i>
AOAC.....	<i>association of official analytical chemists</i>
AP.....	<i>activator protein</i>
ApoB.....	<i>Apolipoprotein B</i>
ARA.....	<i>arachidonic acid</i>
AREDS.....	<i>age related eye disease study</i>
ATP.....	<i>Adenosintriphosphat</i>
AUC.....	<i>area under the curve</i>
BMI.....	<i>Body-mass Index</i>
BSID.....	<i>Bayley scales of infant development</i>
C-NMR.....	<i>carbon-nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>
CAM.....	<i>cell adhesion molecule</i>
CARDIA.....	<i>coronary artery risk development in young adults</i>
CDI.....	<i>communicative development inventory</i>
CIC.....	<i>conjunctival impression cytology</i>
COPD.....	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
COX.....	<i>Cyclooxygenase</i>
CSLC.....	<i>cancer stem-like cell</i>
CVD.....	<i>cardio-vascular disease</i>
CXCR.....	<i>CXC-Chemokinrezeptor</i>
CX3CR1.....	<i>CX3C-chemokine receptor-1</i>
DES.....	<i>Dry-eye-syndrome</i>
DHA.....	<i>docosahexaenoic acid</i>
DPA.....	<i>docosapentaenoic acid</i>
EAS.....	<i>European Atherosclerosis Society</i>

EEG.....	Elektroenzephalogramm
EFA.....	<i>essential fatty acid</i>
EpETE.....	Epoxy-Eicosatetraensäure
EPA.....	<i>eicosapentaenoic acid</i>
EPC.....	<i>endothelial progenitor cells</i>
ESC.....	<i>European Society of Cardiology</i>
EuAB.....	Europäisches Arzneibuch
EZH2.....	<i>enhancer of zeste homolog-2</i>
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
FEV1.....	<i>forced expiratory volume in 1 second</i>
FPL.....	<i>forced-choice preferential looking acuity</i>
GRAS.....	<i>generally recognized as safe</i>
HDL.....	<i>high-density lipoprotein</i>
HEPE.....	Hydroxyeicosapentaensäure
HER.....	<i>human epidermal growth factor receptor</i>
HETE.....	Hydroxyeicosatetraenoat
HODE.....	Hydroxyoctaenoat
HMG-CoA.....	Hydroxymethylglutaryl Co-Enzym A
HOMA-IR.....	<i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i>
IBD.....	<i>inflammatory bowel disease</i>
ICAM.....	<i>intercellular adhesion molecule</i>
IDL.....	<i>intermediate-density lipoprotein</i>
IFN.....	Interferon
Ig.....	Immunglobulin
IGF.....	<i>insulin-like growth factor</i>
IGFBP.....	<i>insulin-like growth factor binding protein</i>
IL.....	Interleukin
IOP.....	<i>intraocular pressure</i>
IRS.....	Insulin-Rezeptor-Substrat
IUPAC.....	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
KHK.....	koronare Herzkrankheit
LA.....	<i>Linoleic acid</i>
LCP.....	<i>long-chain polyunsaturated fatty acids</i>
LC-PUFA.....	<i>long-chain polyunsaturated fatty acids</i>

LDL.....	<i>low-density lipoprotein</i>
LKB.....	<i>liver kinase B</i>
LOX.....	<i>Lipoxygenase</i>
LPS.....	<i>Lipopolysaccharid</i>
LPSBP.....	<i>lipopolysaccharid binding protein</i>
LT.....	<i>Leukotrien</i>
MCP-1.....	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MECP.....	<i>methyl-CpG-binding protein</i>
MESA.....	<i>multi-ethnic study of atherosclerosis</i>
MI.....	<i>Myokardinfarkt</i>
mRNA.....	<i>messenger RNA</i>
mtDNA.....	<i>mitochondriale DNA</i>
MUFA.....	<i>monounsaturated fatty acids</i>
MMP.....	<i>Matrix-Metalloproteasen</i>
NfκB.....	<i>nuclear factor kappa of activated B-cells</i>
NPD.....	<i>Neuroprotektin D</i>
Nrf2.....	<i>nuclear erythroid related factor 2</i>
paVK.....	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PCB.....	<i>polychlorierte Biphenyle</i>
PCNA.....	<i>proliferating cell nuclear antigen</i>
PG.....	<i>Prostaglandin</i>
Ph.Eur.....	<i>Pharmacopoea Europaea</i>
PPAR.....	<i>peroxysome proliferator activated receptor</i>
PUFA.....	<i>polyunsaturated fatty acids</i>
RNA.....	<i>ribonucleic acid</i>
RNS.....	<i>reactive nitrogen species</i>
ROS.....	<i>reactive oxygen species</i>
RvE.....	<i>Resolvin E</i>
SC-PUFA.....	<i>short-chain polyunsaturated fatty acids</i>
SNP.....	<i>single nucleotid polymorphism</i>
SREBP.....	<i>sterol regulatory element-binding protein</i>
TCDD.....	<i>Tetrachlordibenzodioxin</i>
TEQ.....	<i>toxic equivalency factor (Toxizitätsäquivalenzfaktor)</i>
TGF.....	<i>transforming growth factor</i>

TLR.....	<i>toll-like receptor</i>
TNF.....	Tumornekrosefaktor
UVR.....	<i>ultraviolet radiation</i>
UV-Vis.....	<i>ultraviolet/visible spectroscopy</i>
VCAM.....	<i>vascular cell adhesion molecule</i>
VEGF.....	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VEP.....	<i>visual evoked potential</i>
VLDL.....	<i>very low-density lipoprotein</i>
WHO.....	<i>World Health Organisation</i>

1. Lipide

1.1. Struktur und Nomenklatur von Fettsäuren

1.1.1. Die Struktur der Fettsäuren

Der Begriff Fettsäure wird vom Ursprung der Fettsäuren, den natürlichen Fetten, abgeleitet. In diesen liegen Carbonsäuren in Form einer Esterbindung vor, wobei in Abhängigkeit von der Art des Bindungspartners verschiedenartige Strukturen entstehen können. So wird eine Verbindung aus Glycerin mit drei Carbonsäuren als Triglycerid bezeichnet, eine Verbindung aus Sphingosin und Carbonsäuren als Sphingolipid und eine Struktur, in der neben 2 Carbonsäuren auch ein Phosphorsäurerest an ein Glycerinmolekül gebunden ist als Phosphoglycerid. Durch Hydrolyse kann die Esterbindung gespalten werden, wodurch die Carbonsäuren vom jeweiligen Bindungspartner getrennt werden.

In Abhängigkeit von der Kettenlänge wird in 3 Klassen unterteilt: Enthält die Fettsäure weniger als 8 Kohlenstoffatome, wird sie als kurzkettige oder short-chain Fettsäure bezeichnet; zwischen 8 und 12 Kohlenstoffatomen spricht man von mittelkettigen oder medium-chain Fettsäuren und über 12 Kohlenstoffatomen von langkettigen oder long-chain Fettsäuren. Die meisten in Nahrungsmitteln vorkommenden Fettsäuren besitzen eine Kettenlänge zwischen 12 und 22 Atomen, wobei kürzere, längere und ungeradkettige Fettsäuren existieren. Mit steigender Kettenlänge werden die Fettsäuren härter, weshalb Buttersäure (4 Kohlenstoffatome) bei Raumtemperatur flüssig ist, während der Schmelzpunkt von Palmitinsäure (16 Kohlenstoffatome) erst bei 70° Celsius liegt (Nettleton, S. 1f, 1995).

Fettsäuren unterscheiden sich neben der Anzahl der Kohlenstoffatome, aus denen sie bestehen, auch in der Anzahl der enthaltenen Doppelbindungen. So enthält beispielsweise Palmitinsäure 16 Kohlenstoffatome und keine

Doppelbindung, während Linolsäure 18 Kohlenstoffatome und 2 Doppelbindungen besitzt. Abhängig davon, ob eine Fettsäure Doppelbindungen enthält oder nicht, werden sie in ungesättigte und gesättigte Fettsäuren unterteilt. Zusätzlich unterscheiden sich die verschiedenen ungesättigten Fettsäuren in der Orientierung ihrer Doppelbindung. Natürlich vorkommende Fettsäuren liegen beinahe ausschließlich in cis-Formation vor, während die trans-Formation durch Hydrierung, die bei der Härtung von Fetten angewendet wird, entsteht. Durch den Austausch der cis-Doppelbindung gegen eine trans-Doppelbindung wird der cis-Knick der Fettsäure begradigt und die Flexibilität der Fettsäure nimmt ab. Derartige gehärtete Fette werden unter anderem in der Margarineherstellung verwendet (Metz, S. 15f, 2000).

Je nachdem, ob eine Fettsäure nur eine oder mehrere Doppelbindungen enthält, spricht man von einfach ungesättigten Fettsäuren oder *monounsaturated Fatty Acids* (MUFA) oder von mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise *polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA). Abhängig von der Kettenlänge der vorliegenden Fettsäure spricht man bei mehr als 18 Kohlenstoffatomen von *long chain monounsaturated* bzw. *polyunsaturated Fatty Acids* (LC-PUFA oder auch LCP) und darunter von *short chain monounsaturated* bzw. *polyunsaturated Fatty Acids* (SC-PUFA)

1.1.2. Die Nomenklatur der Fettsäuren

In der Nomenklatur der Fettsäuren gibt es neben diversen Trivialnamen wie Ölsäure oder Palmitinsäure auch verschiedene systematische Benennungsvarianten.

Nach der Nomenklatur der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) wird die Kohlenstoffkette beginnend beim Carboxyl-Kohlenstoff nummeriert. Hier ist anzumerken, dass bei einer Benennung der Kette mit griechischen Buchstaben nicht der Carboxylkohlenstoff die Bezeichnung α erhält, sondern erst das benachbarte Atom. Wenn die

Fettsäure in veresterter Form vorliegt, so wird die Endung –säure durch die Endung –at ersetzt. Bei Isomeren von mehrfach ungesättigten Fettsäuren wird es bevorzugt die Ziffern, die die Stellungen der Doppelbindungen bezeichnen, anzugeben;

somit wird α -Linolensäure als (9, 12, 15)-Linolensäure bezeichnet. (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/lipid/lip1n2.html#p16> 23 Juli 2009) Alternativ dazu wird in der chemischen Literatur die Position der Doppelbindung auch oft unter Verwendung des griechischen Buchstabens Δ bezeichnet. Folglich kann (9, 12, 15)-Linolensäure auch als Linolensäure ($\Delta^{9, 12, 15}$) beschrieben werden.

Im medizinischen Bereich allerdings ist eine andere Art der Nomenklatur vorherrschend, die eher den biochemischen Charakteristika entspricht. Im Gegensatz zur chemischen Bezeichnung wird bei der medizinischen die Stellung der Doppelbindungen angegeben, indem man vom Methylen (ω -Ende) aus zu zählen beginnt. Somit wird die α -Linolensäure als

18:3 ω -3 bezeichnet, wobei die erste Zahl die Gesamtanzahl der C-Atome angibt und die zweite die Gesamtanzahl der Doppelbindungen. Die Formulierung ω -3 bedeutet dass sich die erste Doppelbindung zwischen drittem und viertem Kohlenstoffatom – vom Methylen aus gezählt – befindet. Mit Hilfe dieser Art der Nomenklatur lassen sich die meisten im tierischen Organismus vorkommenden Fettsäuren recht einfach anhand der Stellung der ersten Doppelbindung in Gruppen einteilen: ω -3-, ω -6-, ω -7- und ω -9-Fettsäuren. In der neueren Literatur wird allerdings anstelle des Buchstabens ω häufig der Buchstabe n verwendet, was vor allem auf eine Erleichterung für den Schreibenden zurückzuführen ist (Metz, S. 17, 2000).

Diese Art der Nomenklatur wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

1.1.3 Lipolyse von Fettsäuren

Wie von Koolmann et al. (2004) ausgeführt dienen dem Menschen Triglyceride als wichtigste Speicherform von Energie. Die im Körper vorhandenen

Triglyceride sind in spezialisierten Zellen, den Adipozyten¹, gespeichert und können von dort jederzeit wieder abgerufen werden. Diese Lipolyse wird von der hormonsensitiven Lipase ausgeführt, die damit den Plasmalipidspiegel reguliert. Aus der Speicherform in kurzkettige Fettsäuren gelöste Fettsäuren gelangen über das Plasma in die Leber um dort - im Fall von geradzahligen unverzweigten Ketten - über den Weg der β -Oxidation zu AcetylCoA abgebaut zu werden. Aus diesen Acetylresten wird im Citratzyklus² durch oxidative Phosphorylierung Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen. Im Fall einer Fettsäure, die Methylverzweigungen besitzt, verläuft der Abbau über den Weg der α -Oxidation. Auch für überlange Fettsäuren ($C > 20$) gibt es eine spezialisierte Form des Abbaus, die in den Peroxisomen³ der Leber verläuft. Die Spaltung von ungesättigten Fettsäuren verlangt spezielle Enzyme, da in ihrem Verlauf die cis-Doppelbindungen in trans-ständige umgewandelt werden müssen, damit an dieser Stelle ein weiterer Abbau möglich wird. Allerdings kann auch dann der Abbau nur bis zur nächsten trans-Doppelbindung fortgeführt werden, da jeweils nur die endständige Doppelbindung isomerisiert werden kann. Unabhängig von der Arbeit der Isomerasen verläuft die Spaltung der ungesättigten Fettsäuren ebenfalls auf dem Weg der β -Oxidation (Koolmann et al., 1994).

1.1.4. Biosynthese von Fettsäuren

Die Synthese der Fettsäuren läuft ebenfalls in der Leber ab. Den Grundbaustein der Lipogenese stellt das Molekül AcetylCoA dar, das aus dem Abbau von Fettsäuren, Aminosäuren und Kohlehydraten entsteht.

1.1.4.1. Gesättigte Fettsäuren

¹ Adipozyt: Spezialisierte Zellen, die Fette speichern. (nach: Reuter, S. 11, 2005)

² Citratzyklus: Elementarer Stoffwechselweg, der in den Mitochondrien abläuft und bei dem Acetyl-Coenzym-A mittels Oxidation zur Energiegewinnung abgebaut wird (nach: Reuter, S. 176, 2005)

³ Peroxisom: Zellorganellen, die vor allem Enzyme der Gruppen der Oxidasen und Katalasen enthalten (nach: Zetkin/Schaldach: Lexikon der Medizin, S. 1536, 1999)

Bei allen höheren Tieren inklusive dem Menschen findet die Fettsäurebiosynthese zum überwiegenden Teil in der Leber und dem Fettgewebe statt. Die dortigen Zellen lassen die Synthese der Fettsäuren räumlich getrennt ablaufen: Die Acetyl-CoA-Carboxylase, die über eine mehrschrittige Reaktion die Acetyl-CoA-Moleküle zu Malonyl-CoA carboxyliert, befindet sich ebenso wie die Fettsäuresynthetase im Cytosol. Diese bildet unter Abspaltung von CO_2 aus der Carboxylgruppe ein Malonyl, das mit einer SH-Gruppe des Cysteins verestert ist. Durch eine nachgeschaltete Dehydratase kommt es zur Abspaltung der OH-Funktion, durch die Acyl-Transferase zur Kettenverlängerung. Nach insgesamt 7 Umrundungen entsteht Palmitoyl-CoA, das als Feedbackregulator fungiert und so eine weitere Synthese der Kette verhindert (Kleber, S. 329ff, 1991).

Eine Verlängerung der C-Kette ist prinzipiell nur in den Mitochondrien beziehungsweise im endoplasmatischen Retikulum möglich und erfolgt durch die schrittweise Anlagerung von C_2 -Einheiten an das zuvor gebildete Palmitoyl-CoA. Auch eine Entsättigung der Kette ist möglich, indem während des Aufbaus der ungesättigten Kette eine Desaturase die Wasserstoffatome entfernt und so eine Doppelbindung einfügt. Allerdings ist bei Säugern eine solche Desaturierung nur bis maximal zum C-9 möglich, da für alle späteren Abspaltungen die Enzyme nicht vorhanden sind. Darin liegt auch der Grund, aus welchem es höheren Tieren nicht möglich ist PUFAs endogen zu synthetisieren und weshalb die essentiellen Fettsäuren mit ihren nach C-9-liegenden Doppelbindungen von außen zugeführt werden müssen (Kleber, S. 336, 1991).

1.1.4.2. Ungesättigte Fettsäuren

Ebenso wie die Kettenverlängerung verläuft auch die Bildung von ungesättigten Fettsäuren in den Mikrosomen. Hierbei wird mit Hilfe der Cytochrom b_5 -

Reduktase und einer zweiseitigen Fe^{2+} Oxidation mit darauffolgender Reduktion eine Doppelbindung eingefügt. Dieser Vorgang findet vor allem in der Leber und im Fettgewebe statt.

1.1.4.3. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Für die meisten niedrigen und alle höheren Tiere ist eine Biosynthese von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie von Ohlrogge (1995) beschrieben, durch das Fehlen entsprechender Enzyme nicht möglich. Dagegen sind Desaturasen für die Bindungsstellen n-6 und n-3 bei Pflanzen häufig anzutreffen. Die daraus entstehenden primären in Pflanzen vorkommenden Fettsäuren umfassen Kettenlängen von 16 bzw. 18 C-Atomen und eine Doppelbindungszahl zwischen 1 und 3. Diese Vertreter sind 18:1, 18:2, 18:3, 16:0 und 16:3; aus diesen Fettsäuren sind nahezu 90% aller Fettsäurereste in den Gerüstglykolipiden von höheren Pflanzen aufgebaut.

Ein wichtiger Grund für diese von höheren Organismen stark abweichende Verteilung an lebenswichtigen Fettsäuren liegt wohl darin, dass bei Pflanzen der Bildungsort der Fettsäuren im Plastid der Zelle liegt, während die meisten Tiere die notwendigen Fettsäuren im Cytosol synthetisieren. Aus diesem Unterschied resultiert auch eine unterschiedliche Verteilung der Enzyme: Pflanzen besitzen eine als Stearoyl-CoA-9-Desaturase bezeichnete Desaturase, die gemeinsam mit anderen Desaturasen wie der δ -3-Desaturase vor allem im endoplasmatischen Retikulum und im Chloroplast anzutreffen sind. Die δ -3-Desaturase ist dafür verantwortlich eine trans-Doppelbindung in eine 16:0-Fettsäure einzuführen, während eine andere Desaturase nur bei 16:1-Fettsäuren eine δ -7-Doppelbindung erzeugt. Wiederum 2 andere Enzyme dieser Gruppe besitzen die Fähigkeit, einer Fettsäure unabhängig von ihrer Kettenlänge Wasserstoffatome zu entziehen. Durch diese stark variierende Verteilung von Aufgaben und auch dadurch, dass die Verteilung der Desaturasen nicht gleichmäßig zu sein scheint, ergeben sich natürlich in weiterer Folge auch große Verteilungsunterschiede

sowohl zwischen den einzelnen Teilen einer Pflanze als auch zwischen den diversen Familien.

In diesem Zusammenhang ist auch ein weiterer Bestandteil der komplexen Pflanzenbiochemie zu erwähnen: Jasmonat, ein pflanzlicher Wachstumsfaktor, der sich strukturell von 18:3 ableitet. Innerhalb der Pflanze induziert dieses Molekül die Bildung von bestimmten Genen, die wiederum für die Bildung von vegetativen Speicherproteinen kodieren. Jasmonat ist strukturell einigen Eicosanoiden aus dem menschlichen Organismus sehr ähnlich, die bei entzündlichen Prozessen in Säugern eine große Rolle spielen. (Ohlrogge, 1995)

1.2. Metabolismus von mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Die durch die Nahrung aufgenommenen essentiellen Fettsäuren sind, wie von Benatti et al (2004) beschrieben, Linolsäure und Linolensäure. Diese können innerhalb des menschlichen Organismus sowohl verlängert als auch vom Sättigungsgrad her verändert werden; durch eine Umwandlung zu ungesättigteren Vertretern entstehen Arachidonsäure (ARA) und Docosahexaensäure (DHA).

Diese metabolischen Vorgänge laufen zum überwiegenden Teil in der Leber ab; allerdings gibt es auch andere Bereiche, in denen solche Umwandlungen stattfinden können.

Im ersten Schritt der Umwandlung zeichnen die Desaturasen δ -5 und δ -6 und Elongasen dafür verantwortlich, dass eine Änderung des Sättigungsgrades und der Kettenlänge erreicht wird; die Verbindung, die als geschwindigkeitsbestimmend angesehen wird, ist hierbei die δ -6-Desaturase. Der letzte Schritt der Metabolisierung zur Docosahexaensäure wird in älteren Darstellungen durch die δ -4-Desaturase ausgeführt; bislang konnte allerdings dieses Enzym nicht nachgewiesen werden, weshalb ein alternativer Weg der Umwandlung postuliert wurde: der sogenannte Sprecher-Weg. Laut diesem wird Docosahexaensäure dadurch synthetisiert, dass zuerst ein C24-Zwischenprodukt gebildet und anschließend durch eine modifizierte β -Oxidation

abgebaut wird. Eicosapentaensäure (20:5n-3) wird zweifach verlängert zu 24:5n-3 und danach durch eine Desaturase zu 24:6n-3 umgebaut; durch die anschließende Verkürzung der C-Kette gelangt man zu 22:6n-3, der Docosahexaensäure (Benatti et al., 2004).

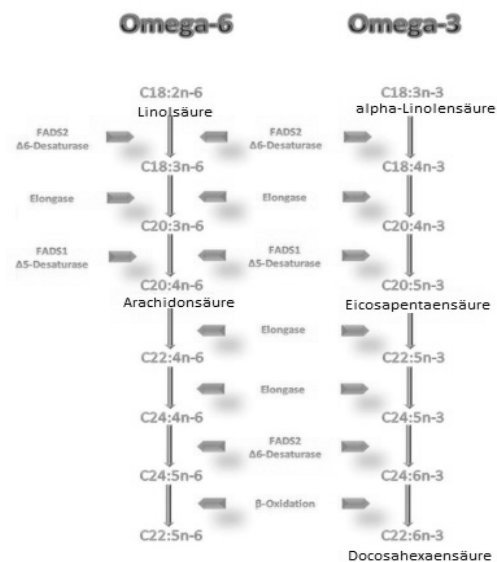


Abb. 1: Endogene Genese der Fettsäuren aus ihren Vorstufen (nach Glaser, 2011)

Auch andere Theorien zum Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (*poly-unsaturated fatty acids*, PUFA) werden in der Arbeit von Benatti et al. (2004) diskutiert; ein Beispiel hierfür ist die Überlegung, dass es eine örtliche Trennung bei der Synthese von PUFAs gibt. Demnach wird DHA an der äußeren Mitochondrienwand verstoffwechselt, während Eicosapentaensäure (EPA) und Arachidonsäure sowohl an der Mitochondrienwand als auch im endoplasmatischen Retikulum aufgebaut werden, wobei in jedem Fall mehrere Desaturationen und Elongationen notwendig sind. Die Dualität dieses Systems legt die Möglichkeit einer wechselseitigen Regulierung nahe (Benatti et al., 2004).

Für beide Theorien allerdings gilt, dass Linolsäure, Linolensäure und Ölsäure (18:1n9) mit Hilfe derselben δ-6-Desaturase aufgebaut werden und dass dementsprechend die jeweiligen Substrate um das Enzym

konkurrieren. Durch diverse Studien, die sich mit der Eliminierung von PUFA aus dem Nahrungsangebot befasst haben, konnte nicht nur die Essentialität festgestellt werden, sondern auch, dass Linolsäure und Linolensäure in verschiedener Hinsicht Gegenspieler sind. Die Linolensäure kann den n-6-Metabolismus in bestimmten Konzentrationen stark beeinträchtigen; um beim n-3-Metabolismus ein ähnliches Maß an Hemmung zu erreichen muss ein Vielfaches dieser Menge an Linolsäure eingesetzt werden. Diese Unterschiede können Holman (1998) zufolge sowohl durch direkt kompetitives Verhalten erklärt werden als auch auf genetischer Ebene durch ein An- und Abfluten der Konzentrationen der Desaturasen und Elongasen (Holman, 1998).

1.2.1. Biologische Eigenschaften und Effekte der essentiellen Fettsäuren

Der Begriff essentielle Fettsäure geht auf Burr und Burr im Jahr 1929 zurück; sie waren die ersten, die durch eine völlig fettfreie Fütterung von Ratten nachweisen konnten, dass bestimmte Fettsäuren nicht in den Organismen von Säugern synthetisiert werden können. Die so gefütterten Ratten waren zwar in der Lage verschiedene Fettsäuren aus Kohlehydraten und Proteinen herzustellen, allerdings nicht alle, die für eine normale Funktion ihres Organismus notwendig sind (Burr et al., 1929 in Yehuda et al., 1997).

Erschwerend kam hinzu, dass in dieser Zeit kaum Analysemethoden zur Verfügung standen; es war notwendig die individuellen Fettsäuren mittels UV-Spektrometer zu vermessen. Durch die Verwendung dieser Messmethode wurde erstmals auch die Möglichkeit der Autooxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu Triensäuren nachgewiesen (Yehuda et al., 1997).

Essentielle Fettsäuren können vom Säugetier nicht selbständig synthetisiert werden. Es ist daher notwendig für den Organismus solche von außen über die Nahrung zuzuführen. Einfach ungesättigte Fettsäuren können sehr wohl synthetisiert werden, allerdings nur wenn die einzuführende Doppelbindung bei C9 liegt. Ein Beispiel hierfür ist die Palmitoleinsäure mit C16, beziehungsweise

die Ölsäure mit C18, die jeweils aus der Palmitinsäure und Stearinsäure entstehen. Damit sind einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFAs) keine essentiellen Fettsäuren. Ein zusätzlicher Grund besteht darin, dass sie für die Synthese von bioaktiven Stoffen kaum eine Rolle spielen (Metz, S. 22, 2000).

Die essentiellen Fettsäuren bestehen zum einen aus der Linolsäure, 18:2n-6 und zum anderen aus der α -Linolensäure, 18:3n-3.

Diese beiden Fettsäuren sind, genauso wenig wie ihre Metabolite, nicht ineinander umwandelbar. Aus einer n-3-ungesättigten Fettsäure ist somit keine n-6-ungesättigte Fettsäure herstellbar (Metz, S. 22, 2000).

Der Metabolismus von essentiellen Fettsäuren beim Menschen umfasst somit keine Umwandlungen von verschiedenen PUFAs ineinander. Durch verschiedene Enzymsysteme ist der Organismus aber, wie von Gaszo (1989) beschrieben, in der Lage vorhandene n-3 bzw. n-6-Fettsäuren in andere Stoffwechselprodukte umzuwandeln. So ist die δ -6-Desaturase für den Umbau von Linolsäure zu 18:3n-6 verantwortlich, die dann in einem weiteren Schritt zur Dihomo- γ -Linolensäure (20:3n-6) umgewandelt wird. Diese wiederum wird durch die δ -5-Desaturase zu 20:4n-6 umgewandelt, die besser unter dem Namen Arachidonsäure bekannt ist. Dasselbe Enzym, die δ -6-Desaturase, verursacht beim Vorliegen von α -Linolensäure (18:3n-3) als Substrat einen Umbau zu 18:4n-3, die danach über den Zwischenschritt 20:4n-3 zu 20:5n-3, der Timnodonsäure, auch bekannt unter dem Namen Eicosapentaensäure, umgewandelt wird. (Gaszo, 1989)

Die Essentialität der *essential fatty acids* (EFA) äußert sich laut Neuringer et al. (1988) definitionsgemäß erst im Mangel; zu diesem gehören Hautveränderungen wie Dermatitis, Unfruchtbarkeit und einer Hemmung des Wachstums. Linolsäure dient außerdem als Baustein der Ceramide der Haut und ist damit direkt an der Fähigkeit der Haut, Wasser zurückzuhalten, beteiligt (Neuringer et al., 1988).

Einen Mangel an n-3-Fettsäuren nachzuweisen ist ungleich schwieriger. Von

Benatti et al. (2004) wird als gegeben angesehen, dass eine Rolle der n-3-Fettsäuren darin liegt einen herrschenden Mangel an EFA zumindest zum Teil auszugleichen. Allerdings besitzen die n-3-Fettsäuren auch weitere Aufgaben, die bei Mangel durch eine reine n-6-Fettsäuresubstitution nicht auszugleichen sind. Wenn der Organismus nicht ausreichend mit n-3-Fettsäuren versorgt wird, so kann die dadurch ausgelöste Änderung der Lipidzusammensetzung der Zellmembran beispielsweise in den Stäbchen der Retina zu einer eingeschränkten Sehleistung führen. Diese Änderung der Lipidzusammensetzung bedeutet nicht nur, dass durch das eingeschränkte Angebot weniger n-3-Fettsäuren eingebaut werden, sondern auch, dass an ihrer Stelle vermehrt n-6-Fettsäuren zum Aufbau der Membran eingesetzt werden. Dieser scheinbar vernachlässigbare Unterschied führt zu so schwerwiegenden Problemen wie Sehstörungen (Benatti et al., 2004).

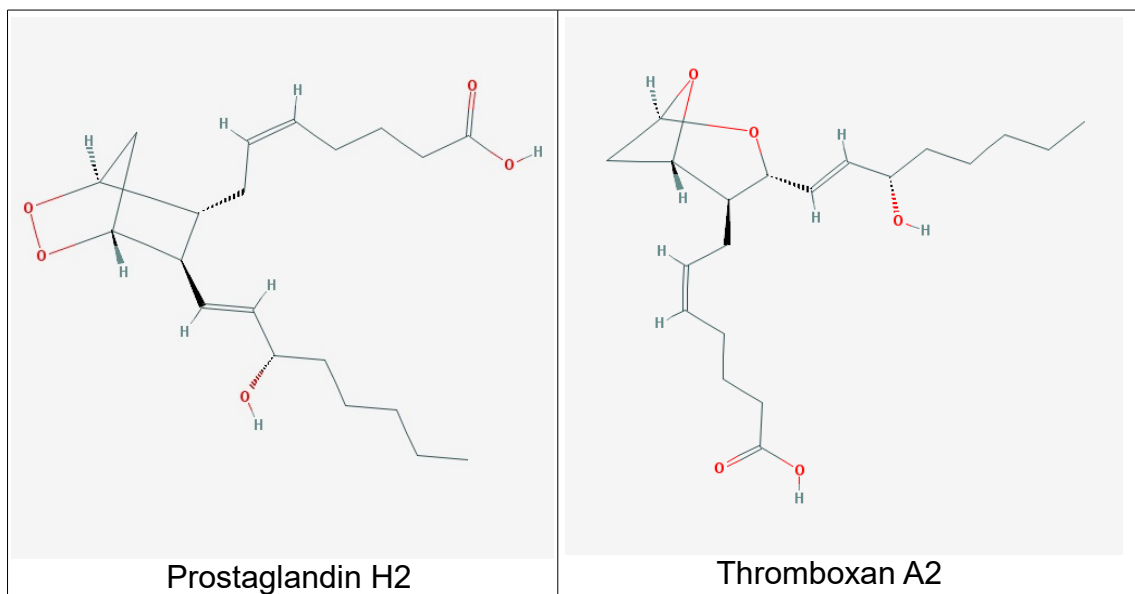


Abb. 2: linke Seite: exemplarischer Aufbau der Prostaglandine (PG) am Beispiel von PGH_2 , rechte Seite: Thromboxan A_2 , das aus PGH_2 durch Umlagerung entsteht

Arachidonsäure	Docosahexaensäure	Docosapentaensäure
Eicosapentaensäure	Linolsäure	Linolensäure

Abb. 3: Wichtige Vertreter der n-3- und n-6-Fettsäuren

Die dargestellten Fettsäuren zeigen sowohl Vertreter der n-3 als auch der n-6-Fettsäuren; es handelt sich dabei in der Mehrzahl um sogenannte essentielle Fettsäuren, die der menschliche Körper nicht synthetisieren kann und die deshalb aus externen Quellen aufgenommen werden müssen.

Obwohl sie wie alle Fettsäuren auch der Energielieferung dienen, gibt es auch spezielle Funktionen der einzelnen Vertreter:

- Linolsäure stellt einen Baustein der Hautceramide dar
- Arachidonsäure ist, wie später eingehend diskutiert wird, das Vorläufermolekül der Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene; hierbei werden von den Prostaglandinen vor allem Vertreter der mit 2 bezeichneten Klasse hergestellt.
- Eicosapentaensäure unterliegt dem gleichen, durch die Cyclooxygenase (COX)- und Lipxygenase (LOX)-Enzyme katalysierten Metabolismus wie Arachidonsäure; aus ihr entstehen vor allem Vertreter der Klasse 3.
- Docosahexaensäure ist in verschiedenen Geweben für eine ungestörte physiologische Funktion notwendig (Benatti et al., 2004, S.

284ff).

- Über die Bindung an Rezeptoren der *peroxisome proliferator activated receptor*-Familie (PPAR) besitzen PUFAs auch die Fähigkeit, die Transkriptionsraten von Genen und auch die Expression der PPAR-Rezeptoren selbst zu erhöhen oder zu senken. Dies geschieht in Abhängigkeit vom Typ des Rezeptors (PPAR α , PPAR γ oder PPAR δ ; es existieren jedoch zusätzliche Isoformen) und von dem Ort ihrer Expression, wobei jedoch eine Affinität der PUFAs zu den Subtypen PPAR α und PPAR γ besteht. PPAR α spielt wichtige Rollen bei der Aufnahme von freien Fettsäuren, bei der Zellproliferation und im Entzündungsgeschehen, während PPAR γ in den Signalkaskaden des Zellzyklus und in der Karzinogenese, im Lipidmetabolismus und in der Aufrechterhaltung des Glukosegleichgewichts auftritt (Bordoni et al., 2006, S. 98).
- PUFAs besitzen antithrombotische, antiarhythmische, partiell antihyperlipidämische, entzündungshemmende, triglycerid-senkende und unterschiedliche positive Effekte auf die Genese und das Wachstum von Tumoren.
- Auch während Schwangerschaft und Stillzeit bestehen protektive und die Entwicklung beeinflussende Effekte (Benatti et al., 2004).

1.3. Herkunft und Gewinnung der verwendeten n-3-Fettsäuren

Bezüglich der Herkunft der n-3-Fettsäuren muss eine grundsätzliche Unterscheidung getroffen werden: So gibt es zum einen α -Linolensäure, die vor allem in pflanzlichen Produkten enthalten ist, und zum anderen EPA und DHA, die zum Hauptteil in fettreichen Kaltwasserfischen der Weltmeere zu finden sind. Da pflanzliche Bestandteile unterschiedliche Mengen an fetten Ölen enthalten, muss hier ebenso getrennt werden wie bei den unterschiedlichen Arten von Fisch.

Herkunft	g <i>α-linoleic acid</i> (ALA)/Esslöffel	Herkunft	mg EPA & DHA/Portion (85g)
Kürbiskerne	0,05	Kabeljau	134
Walnüsse	0,16	Seewolf	151
Leinsamen	2,35	Schellfisch	203
Olivenöl	0,1	Flunder	426
Sojabohnen-öl	1,23	Seelachs	460
Rapsöl	1,3	Plattfisch	498
Walnußöl	1,41	Thunfisch	733
Leinsamenöl	7,24	Lachs	1825

Wie aus den obigen Tabellen ersichtlich ist, existieren deutliche Unterschiede in der Menge der enthaltenen n-3-Fettsäuren. Weitere Differenzen ergeben sich aus der Art der Haltung; so enthält beispielsweise Seelachs aus Farmhaltung annähernd die doppelte Menge gesättigter Fettsäuren, aber nur um etwa ein Sechstel mehr EPA und DHA gegenüber einem Fisch aus dem offenen Ozean.

In neuerer Zeit werden, wie Gebauer et al.(2006) beschreiben, im Handel vermehrt Produkte angeboten, die einen erhöhten Gehalt an n-3-Fettsäuren besitzen. Dies wird durch die Zugabe von Leinsamen, Fischmehl oder isolierten n-3-Fettsäuren erreicht. Ein höherer Gehalt in Pflanzen wird durch genetische Veränderungen derer angestrebt (Gebauer et al., 2006).

Neben den im EuAB angeführten Arten, die in Kapitel 1.4 besprochen werden, werden auch verschiedene andere Organismen zur Herstellung und Gewinnung von n-3-Fettsäuren verwendet. Neben den Fischarten werden in den letzten Jahren auch zunehmend Mikroalgen, Bakterien und Pilze auf ihre potentielle Eignung für eine derartige Verwendung untersucht.

Mikroalgen bilden die Grundlage der marinen Nahrungskette, indem sie Nahrung für frühe Entwicklungsstadien von Fischen und Mollusken, aber

auch von Ruderfußkrebsen, Rädertierchen und anderen Arten, die allgemein oft als Zooplankton bezeichnet werden, darstellen. Da die Mikroalgen zum Phytoplankton zählen, sind sie zur Photosynthese befähigt und können dadurch bei ausreichender Versorgung mit Sonneneinstrahlung und Kohlendioxid Proteine, Lipide und Kohlenhydrate herstellen. Adarme-Vega et al. beschreiben mehrere unterschiedliche Versorgungslagen mit Nährstoffen, durch die eine Akkumulation von Lipiden erreicht werden kann, sowohl als Speicherform als auch in Form freier PUFAs, die in die Zellmembran eingebaut werden. Neben der Versorgung mit Nährstoffen spielt auch die Wachstumsphase eine wichtige Rolle bei der Produktion und Anreicherung von n-3-Fettsäuren, wobei viele der verwendeten Arten einen Gesamtölgehalt von bis zu 50% aufweisen können. Die Autoren beschreiben auch die Möglichkeit, dass in Zukunft analog zu bereits bestehenden transgenen Pflanzenarten genmanipulierte Algen eingesetzt werden könnten, um den Gesamtgehalt an PUFAs noch weiter zu steigern (Adarme-Vega et al., 2012).

Trotz der bereits angesprochenen Vorteile, die eine Kultivierung von Mikroalgen zur Produktion von n-3-Fettsäuren (und auch verschiedener anderer Rohstoffe wie Triacylglyceride, die in der Herstellung von Biodiesel Verwendung finden) mit sich bringen würde, ist eine industrielle Großproduktion derzeit noch schwierig. In ihrer Studie aus dem Jahr 2017 beschreiben Steinrücken et al. die Identifizierung von Mikroalgen, die sich aufgrund ihrer Wachstumsgeschwindigkeit und der Produktion von n-3-Fettsäuren eignen würden. Dabei konnte eine mögliche neue Quelle, *Attheya septentrionalis*, identifiziert werden. Dieser Vertreter der Diatomeen zeigte in ersten Untersuchungen eine - im Vergleich zu bereits verwendeten Arten - erhöhte Expression von EPA, was auf eine Eignung zur industriellen Produktion schließen lässt. Neben dem Gehalt an EPA beziehungsweise Gesamt-PUFA, der abhängig von der Wassertemperatur zu sein scheint, weist *A. Septentrionalis* auch Wachstumsraten auf, die für eine derartige Verwendung nützlich sein könnten (Steinrücken et al., 2017).

Eine Anwendung von Mikroalgen zur Herstellung von n-3-Fettsäuren findet bereits in Form von hängenden Gärten statt. Hierbei werden in den Anlagen der

Firma Ecoduna die Mikroalgen auf großen, vertikalen Flächen gezogen, wodurch der Lichteinfall optimal gesteuert werden kann. Die Firma weist auch darauf hin, dass ein Einsatz nahezu unabhängig von der geographischen Lage, Bodenbeschaffenheit oder Wasserversorgung möglich ist. Der zweite Einflussfaktor auf die Produktivität und das Wachstum der Algen, die Zufuhr von Nährstoffen, wird über die Fließgeschwindigkeit des mit Nährmedien angereicherten Wassers gesteuert, wodurch Sättigungseffekte vermieden und ein kontinuierlicher Aufbau an Biomasse gewährleistet ist. Neben diesen Vorteilen ist hierbei auch anzumerken, dass eine Produktion von n-3-Fettsäuren in Bioreaktoren im Gegensatz zu einer Entnahme aus dem offenen Meer weitaus sicherer gegenüber Kontaminationen ist. Da derartige Produkte oftmals nicht direkt als Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt gebracht werden, sondern als Grundstoff für die Fütterung von höheren Lebewesen wie beispielsweise Fischen aus Aquafarmen, die einen hohen Gehalt an n-3-Fettsäuren aufweisen sollen, verwendet werden, kann dadurch auch eine Anreicherung innerhalb der Nahrungskette weitgehend vermieden werden (<https://www.ecoduna.com/innovation-ecoduna.html>, 17.11.2017)

Nicht nur zur Verwendung als Futtermittel werden auf diesem Weg gewonnene Öle verwendet, sondern auch um auf unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten des Konsumenten einzugehen. So kann ein rein aus Algen gewonnenes Öl unter der Deklaration vegan auf den Markt gebracht werden. Dabei werden die Algen in Reaktoren, die künstliches Meerwasser enthalten, gezüchtet, wobei hier auch wieder die Gefahr einer Kontamination im Gegensatz zu einer Gewinnung aus dem offenen Meer deutlich geringer gehalten werden kann. Im Fall des Produktionsverfahrens der Firma Norsan, eines Herstellers, der sowohl Fischöl aus Wildfang bestehend aus gemischten Exemplaren wie auch nur von einer Familie, den Dorschen, anbietet, wird aus dem entstehende Algenwuchs durch Zentrifugation das Rohöl gewonnen, ohne dass eine Wärmequelle zum Einsatz käme (<https://www.norsan.de/fischoel>, 17.11.2017).

Alternativ zum Auspressen der produzierenden Algen kann auch ein

Extraktionsverfahren zur Gewinnung eingesetzt werden. Dies kann unter Verwendung von Lösungsmitteln wie Hexan durchgeführt werden, wird jedoch bei Herstellern wie der Subutec GmbH durch Einsatz von überkritischem Kohlendioxid erreicht; dies führt zu einem äquivalenten Produkt bei gleichzeitiger Vermeidung von gesundheitsschädlichen Chemikalien. Die dabei erhaltenen Ausbeuten bezogen auf EPA bewegen sich in einem ähnlichen Bereich wie bei der Firma Norsan (https://www.dbu.de/123artikel29506_2430.html, 17.11.2017).

Ein weiteres Anwendungsgebiet für n-3-Fettsäuren stellt das sogenannte Aquafarming dar, das allgemein als Alternative oder zumindest Ergänzung zum kommerziellen Fischfang angesehen wird. Bisher war es Praxis, die im Aquafarming gezüchteten Fische mit Fängen aus dem offenen Meer zu füttern, wobei hier aus rein ökologischen Gründen Grenzen gesetzt sind. Veramaris ist einer der Hersteller, die EPA- und DHA-reiches Algenöl für diesen Markt bereitstellen, wodurch auch im Bereich des Aquafarming ein dem Wildfang entsprechender n-3-Fettsäuregehalt gewährleistet werden kann (<http://corporate.evonik.de/de/presse/pressemitteilungen/corporate/pages/news-details.aspx?NewsId=66052>, 17.11.2017).

Neben den bisher erwähnten verwendeten Organismen wird auch DHA- und EPA-reiches Öl aus Krill gewonnen. Dieses kann wiederum selbst als Nahrungsergänzung verwendet werden und die nach dem Auspressen des Krills verbleibende Biomasse kann als Futtermittel im Rahmen des Aquafarming verbraucht werden. Krill kann hierzu entweder aus den Ozeanen entnommen werden oder auch gezüchtet werden, wie dies beispielsweise in Norwegen praktiziert wird (Sprague et al, 2017).

Neben diesen zum Teil noch experimentellen und auch kostenintensiven Techniken gibt es weiterhin die Möglichkeit der Produktion von n-3-Fettsäuren aus Fischen aus Wildfang. In vielen Fällen werden dabei mehrere Fischarten verwendet, um ein Öl kombinierter Herkunft zu erzeugen. Dies geschieht nicht nur aufgrund von schwindenden Fischbeständen in den Nordmeeren, sondern auch um den Gehalt des Endprodukts an EPA und DHA steuern zu können.

Norsan gibt als Grund für die Mischung von unterschiedlichen Herkunftsfamilien an, diese Methode zu verwenden um einen Fettsäuregehalt von 35% einhalten zu können. Dabei werden auch Kleinfische verwendet wie beispielsweise Sardinen oder Heringe. Der Fang wird dabei weitgehend an Bord des Schiffes verarbeitet. Weiters wird bei der Produktion, wie bei vielen kommerziellen Herstellern, darauf geachtet ein möglichst schadstoffarmes Produkt herzustellen, wobei vor allem auf die Grenzwerte von Schwermetallen und polychlorierten Biphenylen ein besonderes Augenmerk gelegt wird (<https://www.norsan.de/fischoel>, 17.11.2017).

1.4. Prüfungen der essentiellen Fettsäuren im Europäischen Arzneibuch

Innerhalb des Europäischen Arzneibuchs (EuAB) sind im allgemeinen Teil sowohl Prüfvorschriften für die Identität von Fettsäuren und deren Ester angeführt als auch Monographien, die n-3-Säurenethylester, n-3-Fettsäureglyceride und n-3-Säuretriglyceride genauestens beschrieben. Als Spezialitäten im Monographie-Teil sind außerdem n-3-säurenreiches Fischöl, Lebertran vom Kabeljau aus Aufzucht und Lachsöl vom Zuchtlachs vertreten.

1.4.1. Allgemeine Prüfvorschriften

Zu den Prüfvorschriften für die Fettsäuren und deren Zusammensetzung erwähnt das EuAB sowohl die Testung durch eine Dünnschichtchromatographie als auch (bei der Prüfung auf die Fettsäurezusammensetzung) durch eine gaschromatographische Überprüfung. Für die Dünnschichtchromatographie sind R_f-Werte für Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure angegeben, während die

gaschromatographische Überprüfung allein schon aufgrund der technischen Gegebenheiten genauer ausfallen kann. Die enthaltenen Fettsäuren werden als Methylester entsprechend ihrer Kettenlänge nach einer der drei angeführten Methoden überprüft und gegen Kalibrierkurven verglichen. Während für die Dünnschichtchromatographie nur drei Referenzwerte angegeben werden, kann durch die für die Kalibrierkurven gegebenen Werte auf bedeutend mehr verschiedene Fettsäuren geprüft werden. Dadurch ist bei dieser Prüfung natürlich auch eine Unterscheidung zwischen den einzelnen PUFAs möglich und auch zwischen MUFA und PUFA (Ph.Eur.) 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, S. 4379ff).

1.4.2. Prüfvorschriften für Spezialitäten

Omega-3-Säureglyceride werden durch Ver- oder Umesterung von gereinigten Säuren mit Glycerol gewonnen, wobei die ursprünglichen Säuren aus Fischen der Familien der Sardellen (Engraulidae), Makrelen (Carangidae), Heringe (Clupeidae), Stinte (Osmeridae), Lachse (Salmonidae), Thunfische (Scombridae) und der Cephalopodae, also der Kopffüßer, gewonnen werden. Die letzte Gruppe umfasst neben den zehn- und achtarmigen Tintenfischen auch die Kraken.

Als enthaltene Säuren werden die α -Linolensäure (18:3n3), die Moroctsäure (18:4n3), die Eicosatetraensäure (20:4n3), die Timnodonsäure (20:5n3, bisher beschrieben unter dem geläufigeren Namen Eicosapentaensäure), die Heneicosapentaensäure (21:5n3), die Clupanodonsäure (22:5n3) und die Cervonsäure (22:6n3, bisher beschrieben unter dem geläufigeren Namen Docosahexaensäure) angeführt.

Die Prüfung auf Identität, wie sie im EuAB beschrieben wird, besteht aus einer chromatographischen Überprüfung auf Eicosapentensäure und Docosahexaensäure; im Chromatogramm selbst wird unterschieden zwischen den vorliegenden Oligomeren und Tri-, Di- und Monoglyceriden. Bei der Prüfung auf Reinheit wird neben der Absorption, Säurezahl und Anisidinzahl auch ein Chromatogramm für die einzelnen Fettsäuren nach aufsteigender Kettenlänge

und Doppelbindungszahl als Referenz angegeben. Die Peakfläche entspricht hierbei dem prozentuellen Gehalt der jeweiligen Säure und wird nach den Standardformeln berechnet.

Zu den Grenzwerten ist zu erwähnen, dass sowohl für die Oligomere als auch für die partiellen Glyceride Maximalwerte genannt werden (Ph.Eur. 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, S. 4379ff).

Aufgrund der Herkunft der Ausgangsmaterialien ist neben den bereits erwähnten Prüfungen natürlich auch eine Überprüfung auf Verunreinigung notwendig. Das EuAB schreibt hier vor, dass die erlaubten Grenzwerte an polychlorierten Biphenylen (PCBs) und Dioxinen nicht überschritten werden; die Werte müssen den innerhalb der europäischen Union gültigen Grenzwerten entsprechen. Dieser Grenzwert liegt bei 14pg *World Health Organisation-toxic equivalencies* je Kilogramm (WHO-TEQ/kg) Körpergewicht. Der einfacheren Vergleichbarkeit halber wurde diese Einheit gewählt, da sie die Möglichkeit bietet auch weniger toxische Verbindungen aus dieser Gruppe untereinander und gegenüber dem toxischsten Vertreter, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin (TCDD), in Relation zu setzen. (Online-Ressource WHO-TEQ, 2013)

Bei dem in EuAB angeführten Omega-3-säurenreichen Fischöl handelt sich um ein aufgereinigtes Fischöl, das entweder aus den Familien Engraulidae, Clupeidae, Osmeridae, Scombridae und Ammodytidae hergestellt wird oder aus den Gattungen Thunnus und Sarda (Scombridae). Letzteres wird als Typ II bezeichnet und unterscheidet sich von Typ I vor allem durch den deutlich höheren Gehalt an Docosahexaensäure (Ph.Eur.) 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, S. 4379ff).

	Typ I	Typ II
EPA	>13%	4 - 12%
DHA	>9%	>20%
Gesamt	>28%	>28%

Die angegebenen Prüfungen auf Reinheit und Identität sind ident mit den bereits erwähnten Prüfvorschriften.

Für die Monographie „Lebertran vom Kabeljau (aus Aufzucht)“ wird das fette, aus der Leber von *Gadus morhua* gewonnene Öl verwendet. Bezüglich der Grenzwerte für polychlorierte Biphenole und anderer dioxinähnlicher Stoffe findet sich auch in dieser Monographie der Verweis auf die Vorschriften der Europäischen Union. Auch die Ernährung der Tiere während der Aufzucht muss in ihrer Zusammensetzung geltenden EU-Richtlinien entsprechen. Das Öl muss der Prüfung auf Identität bezüglich der Fettsäuren Linolsäure, Moroctsäure, EPA und DHA entsprechen; bezüglich der Reinheit wird das Öl mittels C-NMR geprüft.

Die Prüfung auf EPA und DHA ist entsprechend den oben bereits erwähnten Kriterien durchzuführen, zusätzlich gibt es in diesem Fall noch eine vorgeschriebene Prüfung auf den Gehalt an Vitamin A mittels UV-Vis- oder durch Flüssigchromatographie. Ebenfalls mittels Flüssigchromatographie wird der Gehalt an Vitamin D3 bestimmt, wobei wie schon bei der Vitamin-A-Bestimmung auf eine rasche Bestimmung zu achten ist um eine mögliche Oxidation durch UV-Strahlung und Luftsauerstoff auszuschließen. Analog dazu wird darauf hingewiesen, dass eine Lagerung unter Inertgas stattzufinden hat.

Die Vorschriften der Monographie „Lachsöl vom Zuchtlachs“ entsprechen den oben angeführten Prüfungen bei Lebertran vom Kabeljau.

Zur Bestimmung der Zusammensetzung von n-3-Säuren-reichen Fischölen werden die jeweiligen Ethylester beziehungsweise Triglyceride der EPA und DHA geprüft. Als Prüftechnik wird hier Gaschromatographie verwendet; die dabei gefundenen Werte werden durch den prozentuellen Gesamtgehalt an EPA und DHA ausgedrückt was einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Ölen leicht und repräsentativ macht (Pharmacopoea Europaea (Ph.Eur.) 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, S. 4379ff).

1.4.3. Weitere Analysemethoden

Das Ausgangsmaterial für die kommerzielle Gewinnung von Fischöl stellen die unverarbeiteten Rohfische dar. Durch die Anwendung von Druck bei gleichzeitigem Anstieg der Temperatur wird aus diesen ein Rohöl gewonnen, das in weiterer Folge auch durch weitere Konzentration auf einen bestimmten Gehalt eingestellt werden kann. Die Firma Norsan, die hier beispielhaft angeführt wird, gibt weiters an, dass ein Ausschluss von Luftsauerstoff für die Produktion besonders wichtig sei; dies ist, bedenkt man die Oxidationsfreudigkeit der n-3-Fettsäuren, absolut nachvollziehbar (<https://www.norsan.de/fischoel>, 17.11.2017).

In der herstellenden Industrie ist die Methodik des Arzneibuchs natürlich kaum bindend; dies liegt zum einen daran, dass der überwiegende Teil der Endprodukte nicht den Status eines Arzneimittels besitzt, sondern als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft wird und zum anderen daran, dass die Mehrheit der Produzenten in Staaten außerhalb der Europäischen Union niedergelassen ist.

Im Interesse von standardisierten, reproduzierbaren Prüfmethoden wird hier vor allem auf Verfahrensweisen der *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) gesetzt. Unter der Bezeichnung AOAC 991.39 wird hier eine Methode zur Identifizierung und Quantifizierung von fetten Ölen in verkapselten Fischölen und auch nativem Fisch beschrieben, mit deren Hilfe vergleichbare Resultate in verschiedenen Labors gewährleistet werden. In einer Untersuchung von Stenerson wurde eben diese Methode verwendet, um den Gehalt von zwei unterschiedlichen Produkten zu testen: zum einen Fischöl enthaltende Kapseln und zum anderen tiefgefrorener Fisch aus Aquafarming. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Peaks des Gaschromatogramms im Fall der Kapseln mit den zu erwartenden Ergebnissen übereinstimmten; die in Sardinen und Sardellen vorkommenden Fettsäuren waren auch im getesteten Produkt enthalten. Bezüglich des untersuchten Tiefkühlachses wurden die erwarteten Fettsäuren zwar angezeigt, waren jedoch nicht in der erwarteten Höhe enthalten. Die Autoren führen diesen Umstand darauf zurück, dass die

Fütterung des Fisches im Aquafarming einen entscheidenden Einfluss auf die Fettsäurezusammensetzung hat (<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical/food-beverage/omega3-il60-gc.html>, 20.11.17).

Yi et al. (2014) konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls zeigen, dass Gaschromatographie in Kombination mit Massenspektroskopie eine verlässliche Methode darstellt, um EPA und DHA quantitativ festzustellen (Yi et al., 2014).

Da eine Desodorierung bei Fischölen einen wichtigen Punkt der Verkaufsstrategie darstellt untersuchten Fournier et al. (2007) die Möglichkeit der Entstehung von Isomeren aufgrund dieses Prozesses. Dabei wurden die zu untersuchenden Proben für 3 Stunden auf 220 Grad Celsius erhitzt und danach mit Hilfe eines Gas-Flüssigkeitschromatogramms dargestellt. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Isomerisierung zu weniger als 1% stattgefunden hatte (Fournier et al., 2007).

1.5. Oxidation

1.5.1. Oxidation von essentiellen Fettsäuren

In Anbetracht dessen, dass die n-3-Fettsäuren ihre verschiedenen Wirkungen aufgrund der Bindung an Rezeptoren, ihrer Funktion als Substrat und als Faktor bei der Bildung und dem Aufbau von Plasmamembranen entfalten, erscheint der Grad der Oxidation als besonders wichtiges Merkmal. Um einen oxidativen Abbau möglich zu machen ist nach Albert et al. (2013) zum einen Sauerstoff notwendig und zum anderen eine Energiequelle, beispielsweise Hitze oder Sonnenlicht. Doch auch unter Kühlung entwickeln sich Oxidationsprodukte aus den durch ihre chemische Struktur instabilen n-3-Fettsäuren; dies geschieht allerdings langsamer als in ungekühlter Umgebung. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass bereits eine geringe Menge an durch Oxidation gebildeten

Peroxiden zu einer beschleunigten weiteren Oxidationsrate führt; somit ist auch eine Verunreinigung mit den Produkten einer Oxidation ebenso der Qualität abträglich wie eine Verunreinigung durch Protein-, Peptid- oder Schwermetallrückstände.

N-3-Fettsäuren, die einem Oxidationsprozess unterworfen waren, besitzen durch die Veränderung ihrer chemischen Struktur auch andere Eigenschaften; so kann ein stabiles Produkt zu Änderungen der Wirkung und der Wirksamkeit führen, während ein instabiles Zwischenprodukt, wie beispielsweise ein Peroxid, die Struktur von Molekülen, mit denen es in Kontakt kommt, verändert. Da viele der Wirkungen der n-3-Fettsäuren darauf basieren, einen vor Oxidation schützenden Effekt auszuüben – als Beispiele seien hier die Hemmung der Oxidation des *low density lipoprotein* (LDL) und das Abfangen von reaktiven Sauerstoffspezies genannt – ist ein unbekannter Grad an Oxidation, unabhängig von der Bildung von Oxidationsprodukten, sicherlich nicht von Nutzen. (Albert et al., 2013)

In der Studie von Barden et al. (2011), die die Auswirkungen ausgewählter Oxidationsprodukte von ARA, ALA, EPA und DHA untersuchte, entdeckte, dass das Oxidationsprodukt 15-F_{3t}-Isoprostan der Eicosapentaensäure einen vasokonstriktorisches Effekt im Versuch an einem isolierten Organ hat. Weiters konnte auch eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation festgestellt werden. Hierbei muss allerdings angemerkt werden, dass die vorliegende Studie jeweils lediglich ein Oxidationsprodukt von EPA und DHA untersuchte; in Anbetracht dessen, wie viele unterschiedliche Oxidationsprodukte für diese beiden EFAs chemisch möglich sind und welche potentiellen Wirkungen diese haben könnten, kann dies lediglich der Beginn weiterer Untersuchungen sein (Barden et al., 2011).

1.5.2. Produkte einer enzymkatalysierten Oxidation

Nicht nur eine durch exogene Faktoren bedingte Umwandlung der chemischen Struktur der n-3-Fettsäuren führt zu neuen, anders und auf

anderen Wegen wirkenden Substanzen, sondern, wie von Mas et al. (2012) beschrieben, auch eine von Enzymen abhängige Veränderung des Moleküls. Ein Umbau von DHA und EPA durch die Lipoxygenase führt zur Bildung von S-Resolvinen⁴ (entsprechen den E-Resolvinen), S-Maresinen und S-Protectinen, während Cytochrom P450 und die Cyclooxygenase-2 – unter dem Einfluss von Acetylsalicylsäure – die Bildung von R-Resolvinen (entsprechen den D-Resolvinen) und R-Protectinen begünstigen. Diese Substanzen besitzen eine entzündungauflösende Wirkung und werden meist in entzündeten Geweben produziert; unter dem Einfluss von hoch dosierten n-3-Fettsäuren ist allerdings auch ein vergleichsweise hoher Spiegel am gesunden Probanden zu beobachten. Sie besitzen eine parakrine Wirkweise und entfalten ihre Wirkung nur in unmittelbarer Nähe ihres Entstehungsortes.

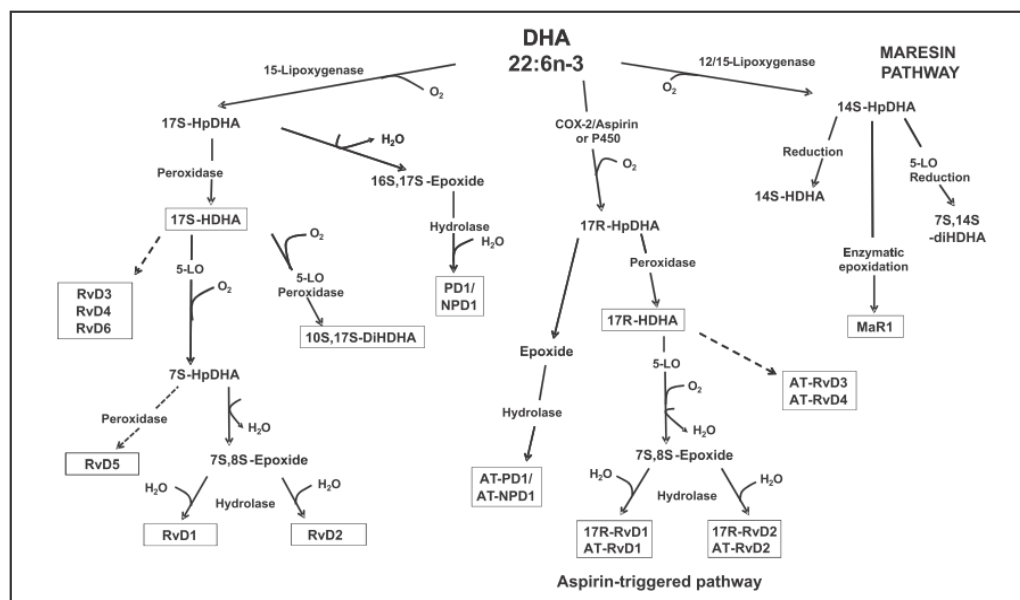


Abb. 4: Bildung der Metaboliten von DHA (nach Mas et al., S. 1477, 2012)

⁴ Resolvine, Maresine und Protectine: Alle genannten gehören zur Klasse der lipidlöslichen Mediatoren und spielen eine antiinflammatorische Rolle. S-Resolvine, S-Maresine und S-Protectine werden über den Lipoxygenaseweg aus EPA bzw. DHA aufgebaut während die so genannten die R-Protectine und R-Resolvine unter Einwirkung von Cytochrom-P 450 oder alternativ der Cyclooxygenase gebildet werden (nach Mas et al., S. 1477, 2012).

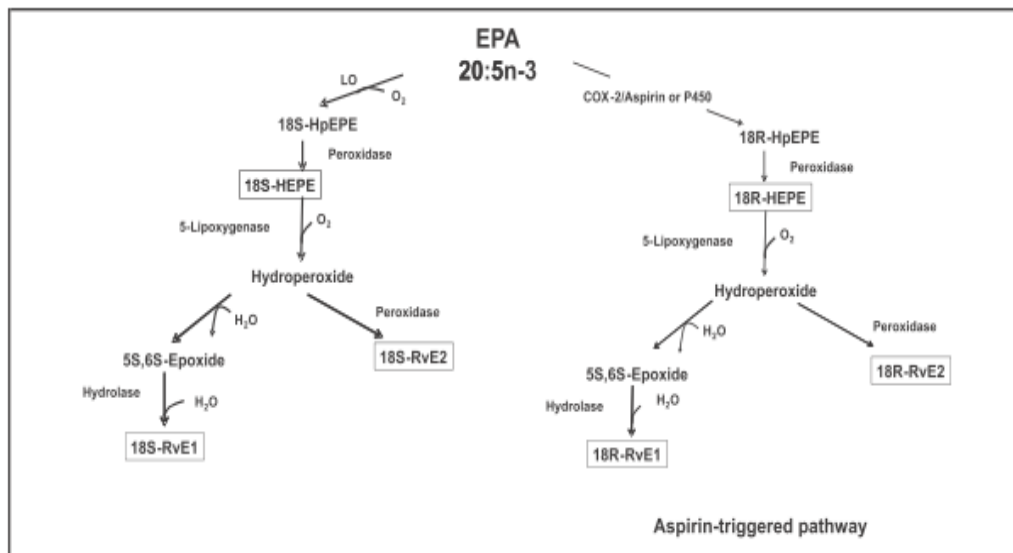


Abb. 5: Bildung der Metaboliten von EPA (nach Mas et al., S. 1477, 2012)

Die Bildung dieser Substanzen erfolgt über jeweils mehrere Zwischenschritte; diese Metaboliten dienen oftmals zur Bestimmung der Expression dieser entzündungsauflösenden Mediatoren (Mas et al., 2012).

Die Bedeutung dieser Metaboliten liegt in ihrer Wirkweise: Sie stellen die Umkehrung der Infiltration eines entzündeten Gewebeabschnittes mit Makrophagen und Neutrophilen dar, indem sie die Auflösung der Entzündung durch Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Botenstoffen und der phagozytischen Aktivität der beteiligten Immunzellen begünstigen. Auch bei bakteriellen Infektionen verschiedener Gewebe konnte ein abschwellender Effekt nachgewiesen werden, wobei zudem noch die Toleranz der Pathogene gegenüber einem Antibiotikum herabgesetzt werden konnte. In Abhängigkeit des betroffenen Gewebes und des Keimes werden dabei nur bestimmte Metaboliten in größeren Mengen exprimiert, was eine Spezifität nahe legt. Am Tier konnte bisher auch eine positive Wirkung gegen postoperative und neurale Schmerzen, gegen nekrotisierende Vorgänge nach einer Verbrennung und bei durch Diabetes verursachten Wunden gezeigt werden; diese und andere Erkenntnisse legen, wie in der Arbeit von Serhan & Chiang (2013) dargelegt, ein großes Potential für Erkrankungen des Menschen nahe (Serhan & Chiang, 2013).

Bei der Bildung dieser Umwandlungsprodukte ist zu beachten, dass sich die Verhältnisse zum einen aufgrund des unterschiedlichen Angebots und der variierenden Aufnahme und zum anderen durch Isoformen des Cytochromsystems zum Teil erheblich unterscheiden können; dies wird bei Russel & Bürgin-Maunders (2012) beschrieben. Auch durch die zum Teil gegensätzlichen Wirkungen der Metaboliten und ihrer Ausgangsstoffe beziehungsweise Zwischenstufen können sich hier ausgeprägte Wirkunterschiede ergeben. Ein Beispiel hierfür ist die Wirkung von Resolvin D1, das die Phagozytose durch Makrophagen stimuliert, während die Ausgangssubstanz, DHA, den gegenteiligen Effekt bewirkt. Auch zwischen den Stereoisomeren der Produkte gibt es Unterschiede in der Wirkstärke, die möglicherweise auf eine unterschiedliche Affinität zum Rezeptor hindeuten (Russell & Bürgin-Maunders, 2012).

In einer Untersuchung neueren Datums konnte festgestellt werden, dass die Bildung der oben angeführten Metaboliten vor allem nach einer entzündungsbedingten Ödembildung und der damit verbundenen verstärkten Einwanderung von n-3-Fettsäuren durch die verstärkt permeablen Gefäße gesteigert wird. Außerdem fanden die Autoren heraus, dass die Metaboliten zu einem Teil auch aus Docosapentaensäure, einer weiteren n-3-Fettsäure, die als Zwischenprodukt bei der Bildung von DHA aus EPA hergestellt wird, gebildet werden.

Dieser Zusammenhang konnte durch deutlich gesteigerte Spiegel von DPA in den Exsudaten⁵ entzündeter Gewebeteile belegt werden. Im Zuge einer Entzündungsreaktion kommt es zum Einstrom von neutrophilen Granulozyten, die durch die Freisetzung von Chemokinen⁶ die Entzündung weiter vorantreiben. In der vorliegenden Studie von Dalli et al. (2013) wurde der entzündungsaflösende Effekt der DPA-Derivate untersucht, wobei festgestellt werden konnte, dass die Resolvine D1, 2 und 5 sowie Protectin D1 und Maresine 1 und 2 zu einer Senkung der Spiegel der proinflammatorisch wirkenden Chemokine Interleukin-6 (IL-6) und *monocyte chemoattractant*

⁵ Exsudat: Eiweißreiche Flüssigkeit, die besonders in Folge von Entzündungen in das umliegende Gewebe oder Körperhöhlen strömt (nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 598, 1999).

⁶ Chemokin: Zählen zu den Zytokinen, deren Einfluss auf andere Zellen aber rein auf Chemotaxis beruhen. (nach: Reuter, S. 158, 2005)

protein-1 (MCP-1) führten. Auch senkende Wirkungen auf adhäsionsfördernd wirkende Proteine wie *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) und Aggregationsprodukte wie Verbindungen von Leukozyten und Thrombozyten, die allgemein als Risikofaktor für ein negatives kardiovaskuläres Geschehen angesehen werden, konnten nachgewiesen werden. (Dalli et al., 2013)

1.6. Der Bedarf des Menschen an essentiellen Fettsäuren

Einen tatsächlichen Bedarf an n-3-Fettsäuren festzulegen ist schwierig; dies liegt vor allem darin begründet, dass zwar die Essentialität hinreichend belegt ist, der Bedarf des Einzelnen aber aufgrund von angeborenen individuellen Gegebenheiten ebenso beeinflusst wird wie durch erworbene oder krankheitsbedingte Umstände. Zudem muss unterschieden werden zwischen der Aufnahme von zusammengesetzten fetten Ölen aus unterschiedlichen marinen und nichtmarinen Quellen, den isolierten und zum Teil wieder in bestimmten Verhältnissen gemischten Einzelsubstanzen EPA, DHA und ALA und auch Stoffen, die eigentlich Metaboliten dieser Reinstoffe darstellen, wie beispielsweise DPA. Auch eine Beimengung von antioxidativ wirkenden Stoffen wie Vitamin E ist in der Literatur oftmals vertreten. Eine möglicherweise gesteigerte Oxidationsrate der Wirkstoffe ist hier ebenfalls zu beachten, obwohl hierzu bisher kaum Daten existieren.

Eine vergleichende Studie von Jang et al. (2011) gibt für verschiedene untersuchte Studien folgende Werte als Verum an:

- Ein Gramm n-3-Fettsäuren als Supplement
- 1,7 Gramm n-3-Fettsäuren als Supplement
- Ein Gramm n-3-Fettsäuren
- 1,8 Gramm n-3-Fettsäuren

Ebenso schwierig ist eine Vergleichbarkeit der Daten zu erlangen, wenn es sich nicht um eine Supplementation mit Reinstoffen, sondern um verzehrten fetthaltigen Speisefisch handelt, da hierbei die Art des Fisches, die Art der Zubereitung, die tatsächlich aufgenommene Menge und zahlreiche weitere Faktoren mit eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wird eine Menge über sechs Gramm fetthaltigen Fisches pro Tag mit einem verminderten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom in Verbindung gebracht (Yang et al., 2011).

Die *American Heart Association* (AHA) gibt für alle Patienten, die an das Herz betreffenden Erkrankungen leiden, eine empfohlene Dosis von einem Gramm n-3-Fettsäuren pro Tag als Prävention an (Smith et al., S. 2460, 2011).

Eine Aufnahme von 500 Milligramm DHA und EPA täglich beim Gesunden und einem Gramm beim Herzkranken wird ebenfalls empfohlen. Hier wird von Jump et al. (2012) angemerkt, dass sich der Wert für den Gesunden auch durch den Konsum von fettreichem Fisch erreichen lässt (Jump et al. , 2012).

Die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) verlieh den n-3-Fettsäuren den Status „Generally recognized as safe“ (GRAS) bis zu einer Aufnahmemenge von 3,5 Gramm täglich (Leaf et al., 2003).

Die gültige Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) ist eine tägliche Energieaufnahme, die zu 10 Prozent PUFAs enthalten sollte, wobei für das Verhältnis von n-6- zu n-3-Fettsäuren 5-8% gegenüber 1-2% angegeben wird. Weiters wird eine Aufnahme der n-3-Fettsäuren über die Nahrung durch den Konsum von Speisefisch beziehungsweise von pflanzlichen Quellen, die n-3-Fettsäuren enthalten, empfohlen (WHO technical report series, S. 56, 2003).

1.7. Die Vergleichbarkeit der n-3-Fettsäuren: der omega-3-Index

Patienten, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer chronischen Herzerkrankung aufweisen, werden bisher nicht flächendeckend auf die positiven Effekte der n-3-Fettsäuren hingewiesen. Dies liegt, wie von Schacky (2014) beschreibt, auch an dem Fehlen eines allgemein anwendbaren und standardisierten Biomarkers, der den Gehalt an n-3-Fettsäuren in den entsprechenden Geweben angibt. In den letzten Jahren hat es allerdings Bemühungen gegeben einen solchen Biomarker-Index zu etablieren: den sogenannten HS-Omega-3-Index. Dadurch, dass dieser Index eine standardisierte Analytik voraussetzt, kann er durchaus zur Beurteilung eines koronaren Risikos herangezogen werden, wobei auch die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse gewährleistet bleibt (Von Schacky, S., 2014).

Vasan et al. (2006) veröffentlichten im Jahr 2006 eine Studie zum Thema der bereits verfügbaren und noch möglichen Biomarker für das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung in der Publikation *Circulation* der *American Heart Association*. Aus einem Vergleich der dort veröffentlichten Vorgaben und dem von von Schacky entwickelten HS-Omega-3-Index geht hervor, dass der Index die Aufgabenstellung eines Typ 1 Biomarkers erfüllt:

A marker that captures the effect of a therapeutic intervention in accordance with its mechanism of action (Vasan et al., 2006).

Die in den Erythrozyten vorkommenden Fettsäuren zeigen eine sich kaum verändernde Zusammensetzung und liefern dadurch eine Momentaufnahme der Fettsäureverteilung eines Patienten. Dieses Verteilungsmuster wird als gleichwertig mit dem Verteilungsmuster in den durch eine koronare Herzerkrankung besonders gefährdeten Geweben, wie dem Herzmuskel an sich, angesehen (von Schacky, S., 2014).

Der Gefährdung eines Patienten ist nach dem HS-Omega-3-Index indirekt proportional zum Prozentsatz der Fettsäuren EPA und DHA, die in den Membranen der Erythrozyten enthalten sind. So hat von Schacky et al. (2009) zufolge beispielsweise eine Prozentzahl von 8 den größten

therapeutischen Nutzen für den Patienten, wohingegen ein Wert von 4% für ein hohes Risiko an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken spricht (von Schacky 2009; nach Mittl, Katrin,, 2011).

Durch die einfache Anwendbarkeit, die geringe biologische Variabilität in der Zusammensetzung der Phospholipide der Erythrozyten und die unmittelbaren Vorteile, die sich aus der Verwendung eines standardisierten Markers ergeben, wurde der HS-Omega-3-Index bereits bei mehreren groß angelegten Studien als Vergleichskriterium angewendet: *Abuannadi et al. (2010): Omega-3-Index: An Independent Predictor of 1-year all cause mortality in Myocardial Infarction Patients.* *Pottala et al. (2010): Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: The heart and soul study.*

Auch für zukünftige Studien ist die Verwendbarkeit des HS-Omega-3-Indexes gegeben; die optimale Einstufung der Probanden und auch die bestmögliche Dosierung der n-3-Fettsäuresupplemente wird nach von Schacky et al. (2014) dadurch deutlich erleichtert (Von Schacky, S, 2014).

1.8. Akute und chronische Entzündung

Die Entzündung ist ein Prozess, der sich auf verschiedenen Ebenen abspielt; so gibt es nicht nur Unterschiede in der Dauer und Schwere des Entzündungsgeschehens sondern auch in den Erkrankungen, die dieses auslöst oder deren Resultat ein solches ist.

Die Stoffe, die am Geschehen beteiligt sind, können laut Chapkin et al. (2009) in vier Gruppen eingeteilt werden: Zum einen sind es Cytokine, die sich auf Zellwachstum und Differenzierung auswirken, weiters die Eicosanoide, die von der Arachidonsäure abstammen und sich in Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane und Prostacyclin unterteilen lassen. Zusätzliche Rollen spielen die adhäsionsvermittelnden Moleküle und die Entzündungsmediatoren. Auf alle diese Moleküle wird im Zuge der vorliegenden Arbeit detailliert eingegangen

werden.

Die n-3-Fettsäuren beeinflussen die Struktur der Zellmembranen, wodurch eine Änderung der *lipid raft*-Anordnungen entsteht. Diese *lipid rafts* stellen Bereiche der Membran dar, in denen sich die Rezeptoren der Zelle und damit auch die Signalmoleküle, die durch eine Aktivierung des Rezeptors freigesetzt werden, befinden. Aufgrund ihres chemischen Aufbaus sind n-3-Fettsäuren in der Lage, die Anordnung der Fettsäuren innerhalb der *lipid rafts* zu verändern, wodurch es auch zu einer Änderung der Fluidität, der Permeabilität und vor allem der Fähigkeit der membranständigen Rezeptoren, ein Signal an das Innere der Zelle zu vermitteln, kommt.

Zu den membranständigen Rezeptoren zählen unter anderem auch die *toll-like receptors* (TLR), die zu den Bestandteilen des Immunsystems zählen, die ein Wiedererkennen bestimmter Reize (ausgelöst durch Verletzungen oder auch eine Infektion) möglich machen. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer Ausschüttung des *nuclear factor kappa of activated B-cells* (*NfκB*), einem Transkriptionsfaktor, der bei entzündlichen Prozessen eine wichtige Rolle spielt (Chapkin et al., 2009).

Eine Steigerung der Aktivierung der TLR scheint auch in Anwesenheit von gesättigten Fettsäuren gegeben zu sein; die Expressionsrate von proinflammatorisch wirkenden Genen wird in diesem Fall, wie durch Raphael & Sordillo (2013) gezeigt wurde, durch Signalproteine, die mit TLR-4 assoziiert sind, gesteigert. Dieser Effekt konnte *in vitro* durch einen gesteigerten DHA-Gehalt der Zelle gemildert werden (Raphael & Sordillo, 2013).

COX und LOX stellen Enzymsysteme dar, die aus Arachidonsäure als Substrat vor allem proinflammatorisch wirkende Mediatoren herstellen. Wird allerdings eine n-3-Fettsäure als Substrat zur Verfügung gestellt, so entstehen andere Produkte: Bei Verwendung von EPA und DHA sind dies Maresine, Resolvine und Protectine (vergleiche 2.3.2.), die antiinflammatorisch wirken. Wird aber die n-6-Fettsäure Linolsäure verwendet so können sowohl pro- als auch antiinflammatorisch wirkende Substanzen entstehen (Raphael & Sordillo, S., 2013).

Da sowohl COX als auch LOX beide Arten von Fettsäuren, also n-3 und n-6, als Substrat verwenden können kommt es zu einer Konkurrenz zwischen beiden. Ist nun vor allem Arachidonsäure als Substrat vorhanden, so werden vor allem proinflammatorische Mediatoren wie Thromboxan A₂ und Leukotrien B₄ gebildet. Eine Verschiebung des Substratgleichgewichts zugunsten der n-3-Fettsäuren führt aber laut He et al. (2009) zu einer verstärkten Bildung von Prostaglandin E₃, Thromboxan A₃ und Leukotrien B₅, die weitaus schwächer aggregatorisch und konstriktorisch oder, im Fall von PGE₃, dazu gegenteilig wirken. Ein höherer Anteil an n-3-Fettsäuren im Substrat bedingt somit insgesamt weniger stark inflammatorisch und zum Teil antiinflammatorisch wirkendes Produkte (He et al., 2009).

Ein weiterer Faktor, der n-3-Fettsäuren antiinflammatorisch wirken lässt, sind ihre Auswirkungen auf die PPAR-Rezeptorfamilie. Eine Aktivierung von PPAR durch n-3-Fettsäuren kann die von NfκB vermittelten proinflammatorischen Signale hemmen (vergleiche 1.2.1.) (Chapkin et al., 2009).

2. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf koronare Herzerkrankungen

2.1. Grönland-Studien

Seitdem Dyerberg & Bjerregard in den 1970er Jahren die typische Zusammensetzung der Nahrung von Grönland-Eskimos mit der dort vorherrschenden bemerkenswert geringen Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen wie Myokardinfarkt (MI) und zerebralen Insulten in Zusammenhang setzten, wurden auch andere Bevölkerungsgruppen auf die statistische Häufigkeit derartiger Todesursachen hin untersucht. Vor allem bei meeresnah lebenden Populationen wie Japanern konnten ähnliche Effekte beobachtet werden, nämlich ein im internationalen Vergleich stark erniedrigtes Risiko an einer Erkrankung zu sterben, die mit dem klinischen Bild der

koronaren Herzerkrankung in Zusammenhang gebracht werden kann.

Eine Langzeitstudie, die von 1950 an für 24 Jahre von Kromann & Green (1980) durchgeführt wurde, verglich die Häufigkeit von ischämischen Herzerkrankungen von indigener grönländischer Bevölkerung und Dänen. Dabei wurden im gesamten Zeitraum drei Myokardinfarkte verzeichnet; die Autoren geben eine auf dänischen Daten beruhende erwartete Zahl von 40 Erkrankungsfällen an. Eine statistisch derartig abweichende Verteilung musste sich auf eine sich grundlegend unterscheidende Lebensweise zurückführen lassen (Kromann & Green, 1980).

Auch in späteren, von Dyerberg & Bjerregaard (1988) an Grönländern, in Grönland lebenden Dänen und Dänen, die in Dänemark leben, durchgeführten Studien wird deutlich, dass diese Diskrepanz in der Häufigkeit von koronaren Herzerkrankungen nicht auf einen genetischen, sondern vielmehr auf einen soziokulturellen Grund zurückzuführen ist. Im direkten Vergleich zwischen männlichen Dänen und Grönländern in der Altersgruppe von 45-64 Jahren sterben 32,8% der Dänen einen Tod, der auf eine Verengung der Herzkranzgefäße zurückzuführen ist; dem gegenüber stehen 6,7% Grönländer, die an derselben Todesursache sterben. Bei der weiblichen Bevölkerung ist die Verteilung ähnlich, wenn auch nicht so deutlich ausgeprägt. Hier stehen 14,1% im Vergleich zu 3,9%. In dieser Studie wird außerdem noch eine weitere Differenz deutlich gemacht, nämlich, dass abhängig vom Wohnort (Stadt oder Land) auch innerhalb von Grönland Unterschiede zu beobachten sind. Sowohl die durch ischämischen Herzerkrankungen als auch die cerebrovaskulär verursachten Tode treten in städtischem Gebiet häufiger auf als in ländlichen Siedlungsgebieten. Einzige Ausnahme bildet hier die Gruppe der Frauen, die im ländlichen Raum leben, wobei die Differenzierung deutlich weniger stark ausgeprägt ist als beim Stadt-Land-Gefälle der männlichen Teilnehmer. Die Autoren der Studie kommen aufgrund dieser Daten zu dem Schluss, dass Grönländer durch die Beschaffenheit und Art ihrer Ernährung ebenso wie durch den vorherrschenden Lebensstil weniger anfällig für Erkrankungen sind, die dem Formenkreis der koronaren Herzerkrankungen zuzurechnen sind (Dyerberg & Bjerregaard, 1988).

Auch andere Studien scheinen diese Aussagen zu belegen. So wurden die aufgenommenen Fettsäuren der Partizipanten der *Lyon Diet Heart Study* einem Vergleich unterzogen. Auch hier fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen den aufgenommenen Nahrungsfetten und koronaren Herzerkrankungen: Obwohl beide Gruppen zu Beginn der Studie eine sehr ähnliche Verteilung der Risikofaktoren wie Plasmalipide und Lipoproteine, Blutdruck, Body Mass Index und Rauchverhalten aufwiesen, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Risiko einer Herzerkrankung um bis zu 50% gesenkt werden konnte. Obwohl es während der Studie zu teilweise unzureichend bekanntem Einhalten der Diät durch die Teilnehmer kam, sehen die Autoren die Daten als Bestätigung der These, dass n-3-Fettsäuren einen kardioprotektiven Effekt über verschiedene Mechanismen ausüben. Zu diesen gehören die Prävention von Arrhythmien, entzündungshemmende und cytokinsynthesesenkende Mechanismen, die verstärkte Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem endothelialen Gewebe und ihre Rolle als Leukotrien- und Prostaglandinvorstufen. (Lyon Diet Heart Study, 2001)

2.2. Die physiologischen Gegebenheiten

Cardio-vascular diseases (CVDs) are the number one cause of death globally: more people die annually from CVDs than from any other cause (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> 27. September 2013).

2.2.1. Die Pathogenese der Arteriosklerose

Die Blutgefäße des menschlichen Körpers sind aus 3 Schichten aufgebaut: Intima, Media und Adventita. Diese Strukturen erfüllen jeweils unterschiedliche Aufgaben. Die dem Blutstrom am nächsten liegende Schicht, Intima, ist aus

einer einzigen Lage von Endothelzellen aufgebaut, die wiederum von der *internal elastic lamina* (elastische und kollagenöse Fasern) umgeben ist. Nach außen hin bildet die Media die nächste Schicht. Sie ist aus ring- und schraubenförmigen Lagen glatter Muskelzellen aufgebaut, die je nach Lage im Körper mehr oder weniger elastische Fasern enthalten können; je näher die Arterie dem Herzen liegt, desto größer muss ihre Elastizität sein um das Auswurfvolumen des Herzens in einen gleichförmigen Blutstrom umwandeln zu können. Dem gegenüber stehen die weiter vom Herzen entfernten Arterien, die deutlich weniger Volumensschwankungen standhalten müssen, dafür aber die Pumpleistung gegen den erhöhten Gewebedruck aufrechterhalten müssen. Die äußerste Schicht bildet die Adventita, die hauptsächlich aus kollagenösem Bindegewebe und elastischen Fasern besteht (Pschyrembel, S. 125, 2002).

2.2.1.1. Die *response-to injury*-Hypothese

Schon Mitte des 19. Jahrhunderts vermutete Rudolph Virchow, wie von Ross et al. (1977) beschrieben wird, dass Arteriosklerose durch eine Verletzung der Arterieninnenwand ausgelöst wird und der Körper auf diese Verletzung mit einer lokalisierten Entzündung reagiert, wodurch es wiederum zu einer Steigerung der Zellproliferationsrate kommt. Durch diese erhöhte Proliferation sollten auch die Läsionen, die als eindeutige Zeichen einer fortgeschrittenen Arteriosklerose galten, erklärt werden (Ross et al., 1977).

Diese Theorie wurde immer wieder erweitert, verändert und neu formuliert, bis Ross et al. 1977 die heute gültige *response-to-injury*-Hypothese veröffentlichten. Die Hypothese besagt, dass der Auslöser einer arteriosklerotischen Veränderung immer eine Verletzung darstellt; diese kann sehr unscheinbar sein und durch verschiedene Vorgänge ausgelöst werden, wobei nicht immer eine tatsächlich physikalische Verletzung Voraussetzung ist (Ross et al., 1977).

Risikofaktoren, die arteriosklerotische Veränderungen begünstigen:

Risikofaktoren 1. Ordnung	Rauchen
	Hypertonie
	Übergewicht
	Fettstoffwechselstörungen
	Diabetes mellitus
Risikofaktoren 2. Ordnung	Bewegungsmangel
	Erhöhte Lipoproteinspiegel
	Erhöhtes Homocystein
	Stress und andere psychosoziale Faktoren
Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	Genetische Disposition
	Geschlecht
	Alter
	Gefäßanomalien und andere seltene Erkrankungen der Koronararterien

Risikofaktoren für eine arteriosklerotische Veränderung eines (Herz-) Gefäßes (Kardiologie Basics, S. 53, 2010)

Alle der oben angeführten Faktoren stellen ein potentielles Risiko dar an Arteriosklerose und dadurch zu einem späteren Zeitpunkt eventuell an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Die Gewichtung der einzelnen Faktoren erfolgt allerdings in der Literatur unterschiedlich. Die *risk-charts* der *Task Force for the management of the dyslipidaemias of the European Society for Cardiology* beispielsweise zeigen ein besonders erhöhtes Risiko auf für Männer, Raucher und Bluthochdruckpatienten (Guidelines for the management of dyslipidaemias, S. 7f, 2011).

Weitere Faktoren, die arteriosklerotische Vorgänge auslösen können, sind Infektionen und mechanische Verletzungen des Gefäßendothels.

Unabhängig davon, was den auslösenden Faktor darstellt, kommt es nach der Schädigung zu einer erhöhten Permeabilität sowie zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffmolekülen und dadurch zu einer erleichterten Adhäsion der Thrombozyten und Leukozyten an der Intima. Die Leukozyten lagern sich an

der Gefäßinnenwand an, wodurch es in weiterer Folge zu einer Einlagerung von LDL in die Gefäßwand kommt. Das LDL wird von Makrophagen aufgenommen; diese entwickeln sich durch die Einlagerung zu sogenannten Schaumzellen. Davor kommt es allerdings zu einer Oxidation der LDL-Moleküle, was eine Voraussetzung für die Makrophagen ist, um die Moleküle aufnehmen zu können. In die Schaumzellen wird nun das Cholesterin des LDLs eingelagert, das nach der über Interferon- γ (IFN- γ) initiierten Zerstörung der Zelle als sogenannte *fatty streaks* an der Gefäßwand anhaften bleibt. Diese *fatty streaks* können in schweren Fällen einen Großteil des Gefäßlumens blockieren und damit den Blutfluss erheblich erschweren (Kardiologie Basics, S. 52, 2010).

Parallel dazu, beschreiben Van der Wal & Becker (1999) lagern die Schaumzellen vermehrt Kollagene ein und bilden Matrixvesikel. In diese werden Calciumsalze eingelagert, wodurch eine Plaque⁷ entsteht. In Abhängigkeit von der Struktur und Beschaffenheit sind hier grundsätzlich 2 verschiedene Arten von Plaques zu unterscheiden: einerseits fibröse Plaques, die als stabil betrachtet werden und zwar das Gefäßlumen einengen, aber kaum eine Rupturtendenz zeigen, und andererseits Plaques, die einen hohen Lipidanteil, aber wenig kollagenöses Gewebe aufweisen. Vor allem die Letzteren sind besonders anfällig für Rupturen. Zwischen den beiden Arten von Plaques besteht ein Zusammenhang: Die Leukozyten, die sich direkt nach der Schädigung des Endothels angelagert haben, produzieren neben dem proteolytisch wirkenden IFN- γ zusätzlich Kollagenasen und Gelatinasen, die zusammen die Integrität der Plaques schwer beeinträchtigen, indem sie die schützende Fibrinkappe der Plaques abbauen. Gegenspieler dieses Abbaus sind die glatten Muskelzellen der Media, da sie kollagenreiches Material in die Plaque einbauen. Die Tendenz einer Plaque zur Ruptur ist also davon abhängig, welcher Mechanismus stärker aktiv ist (Van der Wal & Becker, , 1999).

⁷ Plaque: Eine atherosklerotische Plaque bezeichnet eine Veränderung der Gefäßwand, die eine Vorbedingung für die Ablagerung von Lipiden darstellt und in weiterer Folge zur Verengung eines Blutgefäßes führt. (nach: Reuter, S. 749, 2005)

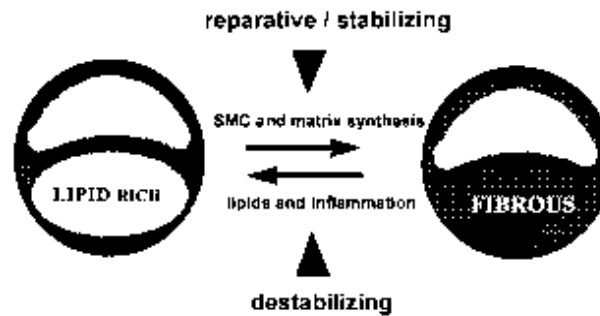


Abb. 6: Zusammenhang zwischen stabilisierenden und destabilisierenden Vorgängen bei der Bildung von arteriosklerotischen Plaques

Aus: Van der Wal & Becker., 1999

Neben einer Ruptur der Plaques, die durch die folgende Freisetzung von lipidreichem Gewebe in vielen Fällen zu Embolien führt, stellt die Existenz einer plaqueartigen Struktur noch weitere Gefahren dar: Durch die Verlegung des Lumens kommt es zu einer Engstelle in der Blutbahn, auf die der Körper mit der Erweiterung des Gefäßes reagieren kann. Allerdings steigt mit dieser Gegenregulation die physikalische Belastung des Gefäßes wodurch ein ungehinderter Blutstrom je nach Schwere mehr oder minder stark eingeschränkt wird; ein Stenierungsgrad von bis zu 75% kann jedoch ausgeglichen werden. Als weitere Auswirkung kann es zur Bildung eines Aneurysmas⁸ kommen, das im Falle einer Ruptur zu mitunter lebensbedrohlichen Blutungen führen kann (Kardiologie Basics, S. 52, 2010).

2.2.2. Hyper- und Dyslipoproteinämie

Dyslipoproteinämien beschreiben eine von der Norm abweichende Zusammensetzung der Plasmalipoproteine; es wird dabei zwischen primären (aufgrund von Ernährungsgewohnheiten und genetischer Disposition verursachte) und sekundären (als Konsequenz einer davon unabhängigen

⁸ Aneurysma: eine lokale Vergrößerung des Durchmessers einer Arterie, entweder angeboren oder durch sekundäre Veränderungen der Arterienwand entstanden (nach: Pschyrembel, S. 59, 2009).

Erkrankung) Dyslipidämien unterschieden (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and the EAS, S. 6f, 2011).

Nach den *European guidelines on cardiovascular disease prevention* werden die Lipoproteine in drei Klassen eingeteilt: zum einen LDL, das als arterioskleroseauslösend angesehen wird, und zum anderen Chylomikronen und *very low density lipoprotein* (VLDL), die als nicht arteriosklerosebeeinflussend eingestuft werden, sowie *high density lipoprotein* (HDL), das als antiarteriosklerotische Komponente gilt. Eine Senkung des LDL-Spiegels kann auch laut neueren Forschungsergebnissen mit einer Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse gleichgesetzt werden, während eine niedrige Konzentration von HDL mit einem erhöhten Risiko übereinstimmt. Der Wert des nicht-HDL-Cholesterins, das heißt Gesamtcholesterin abzüglich HDL, stellt einen gleichwertigen Faktor zum LDL-Cholesterin für die Bewertung des Risikos dar. Weiters ist besonders das Zusammenspiel von niedrigem HDL, kleinem und dichtem LDL und einem erhöhten Triglyceridspiegel zu erwähnen, was mit einer besonders hohen Gefährdung behaftet ist. Die Konzentration an Apolipoprotein B ist, was das Risiko angeht, mit der des LDL-Cholesterins gleichzusetzen; für erhöhtes Lipoprotein(a) wird ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Schlaganfälle angegeben. Auch das Verhältnis zwischen Apolipoprotein B und Apolipoprotein A1 stellt einen Marker für das Erkrankungsrisiko dar (The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2012).

Statistisch signifikante Auswirkungen einer Supplementation von n-3-Fettsäuren auf den Triglyceridspiegel bestehen nach Kris-Etherton (2002) bereits unter 2 Gramm pro Tag. Bei einer Aufnahme von 4 Gramm wurde eine Reduktion des Triglyceridspiegels um 25 bis 30 Prozent beobachtet, wobei der LDL- und HDL-Spiegel jeweils anstiegen. Damit ist eine Wirkung der n-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie belegt (Kris-Etherton et al., 2002).

Zur Rolle der Hyper- und Dyslipidämie als sekundäre Erkrankung vergleiche auch Kapitel 3: „Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf das metabolische Syndrom“.

2.2.3. Die Fettsäuren in der Erythrozytenmembran

Dass die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran ein adäquates Modell der durchschnittlichen Fettsäurezusammensetzung des restlichen Körpers darstellt, wie es Takkunen et al. (2013) beschreiben, ist allgemein akzeptiert. Durch das Unvermögen der Erythrozyten, Fettsäuren abzubauen, reflektieren sie die Nahrungsfettaufnahme entlang ihrer gesamten Lebensdauer, wodurch auch retrospektive Untersuchungen möglich werden. Dabei korrelieren die tatsächlich aufgenommenen Mengen überaus genau mit den Mengen, die in die Zellmembranen eingebaut werden. Im Gegensatz zu den freien Fettsäuren und Plasmalipiden können damit insgesamt Aussagen über die Nahrungsfettaufnahme einiger Wochen gemacht werden (Takkunen et al., 2013).

In der Studie von Takkunen et al. (2013) konnte die höchste Übereinstimmung zwischen Aufnahme und Membranzusammensetzung bezüglich EPA gemacht werden; dem gegenüber waren die Übereinstimmungen zwischen gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren geringer. Weiters konnte ein negativer Einfluss von gesättigten Fettsäuren auf den Einbau der n-3-Fettsäuren erkannt werden. Eine erhöhte Aufnahme von Arachidonsäure führt zu einem gesteigerten Einbau dieser; ein erhöhter Einbau von ARA wiederum kann durch erhöhte Aufnahme von Fettsäuren aus marinen Quellen gesenkt werden (Takkunen et al., 2013).

Hierbei sei auch auf die Bedeutung und die Implikationen der Verwendung des Omega-3-Index (Kapitel 1.7.) hingewiesen.

Eine weitere Möglichkeit, Zellmaterial zur Untersuchung der

Fettsäurezusammensetzung zu erhalten, besteht nach Grindel et al. (2013) in der Entnahme aus der Wangenschleimhaut. Die so gewonnenen Daten repräsentieren dabei allerdings nur eine Zeitspanne von wenigen Tagen, da das Gewebe wie alle Schleimhäute einem konstanten Ab- und Aufbau unterworfen ist. Eine veränderte Aufnahme von PUFAs, wie es im Zuge der vorliegenden Studie der Fall war, wird von den Zellen der Mundschleimhaut bereits nach sieben Tagen in vollem Umfang wiedergegeben. Durch den Vergleich der Daten der Schleimhautzellen und gleichzeitig entnommener Blutproben konnte außerdem festgestellt werden, dass erstere den endogenen Umbau von ALA zu EPA und DHA in einem maßstabsgetreueren Verhältnis wiedergeben (Grindel et al., 2013).

2.3. Studien

2.3.1. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf die Arteriosklerose

Sowohl durch die ursprüngliche Verletzung als auch durch die frühesten Anzeichen einer Arteriosklerose, die bereits erwähnten *fatty streaks*, kommt es im betroffenen Gewebe zu einer Entzündungsreaktion. Ausgelöst durch diese kommt es, wie Calder (2012) beschreibt, erst zu einem verstärkten Anheften von Leukozyten und Thrombozyten und in weiterer Folge zu einer vermehrten Sezernierung von Cytokinen und anderen lokal wirkenden Mediatoren wie Wachstumsfaktoren sowie von Stoffen, die die Gefäßkontraktion beeinflussen. Aufgrund dieses Vorgangs werden in weiterer Folge mehr Makrophagen in die Zellwand eingelagert, während gleichzeitig eine verstärkte Proliferation der das Gefäß umgebenden Muskelzellen zu beobachten ist. Die Kombination dieser Vorgänge führt zu einem immer stärker werdenden Entzündungsgeschehen, dessen Resultat die Bildung von Plaques darstellt (Calder, 2012).

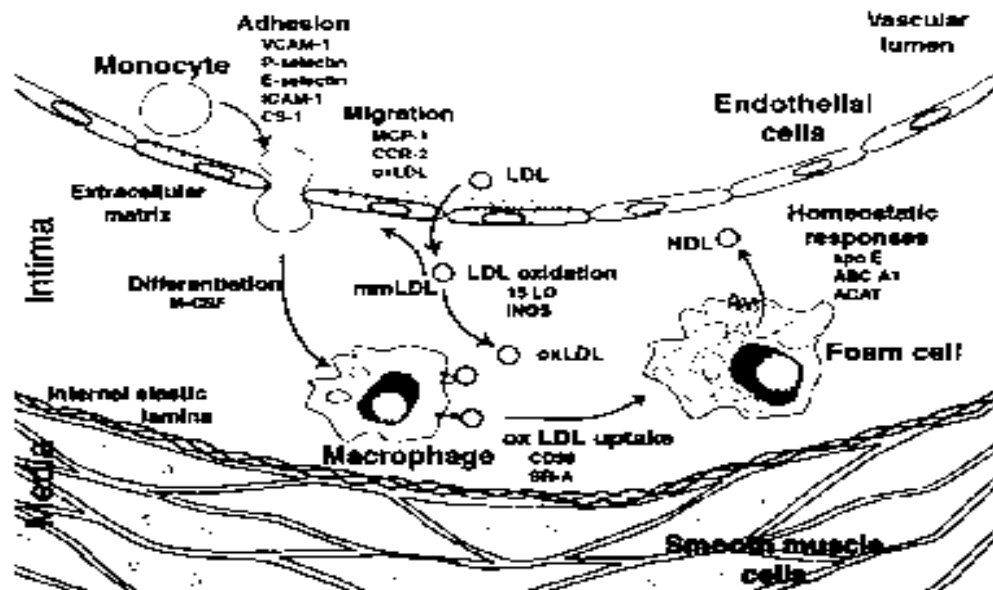


Abb. 7: Darstellung der Vorgänge, die zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques führen. (aus Calder, S. 1074, 2012)

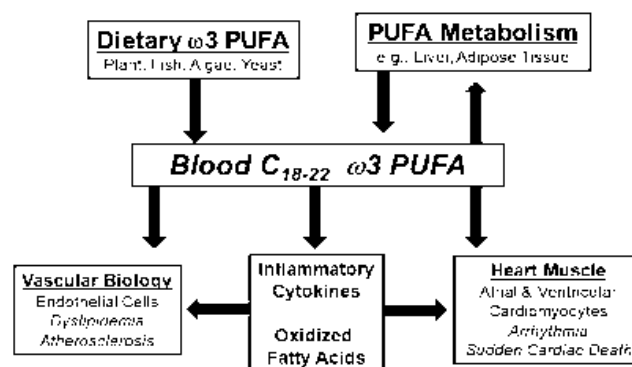


Abb. 8: Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf arteriosklerotische Veränderungen (aus Jump et al, S. 2534, 2012)

2.3.2. Einflüsse auf die Zellmembran

Eine vermehrte Aufnahme von n-3-Fettsäuren führt nach Calder (2012) zu einem verstärkten Einbau in die Zellmembranen; dies trifft nicht nur auf die Zellen des Endothels zu, sondern auch auf die Zellen des Immunsystems. In Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis werden dabei andere Fettsäuren verdrängt, was vor allem die Arachidonsäure betrifft. Durch diese Veränderung

der Zusammensetzung entstehen mehrere Effekte: Zum einen wird die Fluidität der Membran verändert, was sich auf die Verformbarkeit auswirkt, und zum anderen sind Auswirkungen auf die Signalweiterleitung der membranständigen Rezeptoren gegeben. Dadurch kommt es schließlich auch zu Änderungen der Proteinexpression. Durch das Eingreifen der n-3-Fettsäuren in die Arachidonsäurekaskade kommt es auch zur Ausbildung anderer, schwächerer oder zum Teil sogar gegenteilig wirkender Chemokine. Dies hat ebenso wie die veränderte Expression von adhäsionsfördernden Membranbestandteilen eine verringerte Chemotaxis zur Folge, wodurch ein Anheften der Zellen des Immunsystems an den Entzündungsherd erschwert wird (Calder, 2012).

Neben der Bildung dieser „schwachen“ Eicosanoide kommt es bei einer erhöhten Versorgung mit n-3-Fettsäuren auch zur Entstehung ihrer Metaboliten, die sich durch eine entzündungsauflösende Wirkung kennzeichnen: Resolvine und Protectine (Calder, 2012).

2.3.3. Einflüsse auf die Stabilität der Plaques

Die Stabilität einer bestehenden Plaque ist nur beim Vorhandensein der aus Fibrin bestehenden abdeckenden Kappe gegeben; Calder (2012) beschreibt, dass ein Abbau dieser Kappe aber durch verschiedene Vertreter der Immunantwort wie Makrophagen, Mastzellen und T-Zellen erfolgt. Diese schütten Proteinasen aus, die zur Degradation der Kappe führen. Ein Aufbrechen der Plaque kann mitunter desaströse Folgen haben, da hierbei potentiell Thromben-verursachendes Material in das Blutgefäß ausgeschüttet wird. Eine Stabilisierung der Kappe unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren konnte bereits an der humanen Arteria carotis gezeigt werden, was möglicherweise auf eine geringere Dichte von Makrophagen an der Außenseite der Plaque zurückzuführen ist. In einer weiterführenden Studie konnte auch gezeigt werden, dass es auch bei bereits fortgeschrittenen Läsionen zu einem Einbau von EPA kommt, wodurch die Menge der

ausgeschütteten abbauenden Proteinasen sank. Am Tier konnte außerdem ein vermehrter Einbau von Kollagen in die Fibrinkappe nachgewiesen werden, was natürlich zu deren Stabilisierung beiträgt. Auch die Ablagerung von Lipiden in den Aorten war in der Verumgruppe vermindert. (Calder, 2012)

2.3.5. Einflüsse auf die Herzkapazität und die Aortendehnbarkeit

Die Leistung des Herzmuskels wird durch verschiedene mittels Magnetresonanztomographie und andere bildgebende Verfahren messbare Charakteristika definiert. Linksventrikuläre Hypertrophie⁹, die als organische Manifestation eines bestehenden Bluthochdruckleidens auftritt, zählt ebenso zu diesen Charakteristika wie eine veränderte Auswurfkapazität des Herzens. Ein weiteres Kennzeichen ist eine verstärkte Dehnbarkeit der Aorta (Kardiologie Basics, S. 49f, 2010).

Bei der Untersuchung der oben genannten Parameter durch Anderson (2011) an herzgesunden Probanden in Korrelation mit deren Plasmaphospholipidzusammensetzung konnte ein Zusammenhang zwischen einer größeren Auswurfleistung und einem erhöhten DHA-Gehalt festgestellt werden. Dies war allerdings nur unter den männlichen Probanden der Fall; unter den weiblichen Studienteilnehmern war ein höherer Gehalt dieser n-3-Fettsäure mit einer vergrößerten linksventrikulären Masse assoziiert. Eine Erklärung für dieses Ergebnis liegt in einem erhöhten Widerstand der Arterien, durch den eine höhere Kraft notwendig wird um einen gleichbleibenden Blutstrom zu ermöglichen. Ein solcher Widerstand kann durch eine Unausgeglichenheit zwischen Dilatation und Konstriktion der Arterien zustande kommen; diese Dysfunktion stellt allgemein einen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung dar. Die Autoren der vorliegenden Studie geben als mögliche Erklärung der geschlechtsspezifischen Unterschiede

⁹Linksventrikuläre Hypertrophie: Chronische Vergrößerung des Gewebes der linken Herzhälfte, die durch eine gesteigerte Arbeitsleistung gebildet wird. Der Grund für die erhöhte Leistung kann sowohl angeboren sein oder durch eine pathologische Veränderung des umliegenden Gewebes wie arterielle Hypertonie oder atherosklerotische Ablagerungen bedingt sein. (nach: Roche, S. 884, 2003)

die herabsetzende Wirkung von DHA auf *sterol regulatory element-binding protein-1* (SREBP-1) an; da SREBP-1 auch die Entstehung von 17 α -Estradiol aus seiner Vorstufe bewirkt, führt eine DHA-vermittelte sinkende Konzentration dieses Proteins auch zu einem niedrigeren Estradiolspiegel (Anderson, 2011).

An Ratten konnte durch Gardner et al. (2010) gezeigt werden, dass eine chronischen Überbelastung des Herzens am Weibchen weniger schwerwiegende Folgen nach sich zieht als beim Männchen. Dieser Effekt verschwindet allerdings, sobald es sich um Tiere handelt, deren Eierstöcke entfernt wurden, wodurch ein Zusammenhang zwischen dem Östrogenspiegel und der kardioprotektiven Wirkung nachgewiesen wurde. Der Rückschluss aus diesen Ergebnissen ist, dass ein physiologisch normaler Spiegel an Östrogenen eine Hypertrophie der Ventrikel und die damit verbundene Überdehnung der Aorta hemmt (Gardner et al., 2010).

Aufgrund des herabgesetzten Estradiolspiegels durch die Hemmung von SREBP-1 kann der oben angeführte kardioprotektive Effekt nicht mehr in ausreichendem Maße auftreten, um die Auswirkungen des erhöhten DHA-Spiegels zu kompensieren. Als Resultat daraus ergeben sich die gemessenen Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern der Studie von Anderson (2011); die Rolle der n-3-Fettsäuren auf derartige geschlechtsspezifische Charakteristika ist allerdings noch ungenügend untersucht (Anderson, 2011).

Ein erhöhter Blutdruck stellt ebenfalls einen Risikofaktor dafür dar, eine koronare Erkrankung zu erleiden. Eine Senkung eines auch nur gering erhöhten Blutdrucks geht, wie Ueshima et al. (2007) beschreiben, mit einer eindeutigen Senkung der Gefährdung einher. So führt ein um 2 Millimeter Quecksilbersäule gesenkter systolischer Blutdruck zu einer Verringerung des Risikos einer koronaren Herzerkrankung um vier Prozent, das eines Schlaganfalls um sechs Prozent.

In der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von n-3-Fettsäuren (ALA, DHA und EPA) und einer Senkung des

systolischen und diastolischen Blutdrucks an Teilnehmern aus Ländern mit einer westlichen Diät (USA, Großbritannien) und Ländern mit einer traditionell östlichen Diät (VR China, Japan) untersucht. Dabei konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge an n-3-Fettsäuren und dem Blutdruck festgestellt werden. Allerdings ist hierbei anzumerken, dass der Wert, der an den nicht-hypertensiven Probanden gemessen wurde, höher war und weiters, dass die Senkung bei den Teilnehmern mit westlicher Diät stärker ausgeprägt war. Die Auswirkungen waren allgemein stärker am diastolischen Wert zu erkennen.

	Systole	Diastole
α -Linolensäure	-0,6 bis - 0,97	-0,5
EPA	X	-0,21 bis -0,56
DHA	X	-0,31 bis -0,61
EPA + DHA	-0,03 bis -0,52	-0,28 bis -0.54

Gemessene Werte der Senkung des Blutdrucks; Werte in mm Hg

Obwohl diese Werte gering erscheinen, sollte doch bedacht werden, dass eine Senkung des Blutdrucks in einem jungen Lebensalter bedeutende Wirkungen haben kann und dass auch eine Kombination der Werte mit anderen, nichtmedikamentösen Wegen zur Senkung des Blutdrucks zu größeren Effekten führen kann (Ueshima et al., 2007).

In einer Studie von Pottala et al. (2010), deren Teilnehmer zumindest eine Erkrankung hatten, die zum Formenkreis der Arteriosklerose zählt (bereits erfolgter Herzinfarkt, Stenose mindestens eines Gefäßes, belastungsinduzierte Ischämie oder bereits erfolgte chirurgische Revaskularisierung), wurde die Sterblichkeitsrate über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,9 Jahren mit der Plasmalipidverteilung verglichen. Dabei konnte eine längere Überlebensdauer der Patienten festgestellt werden, deren EPA- plus DHA-Gehalt des Vollbluts über 3,6 Prozent lag; das allgemeine Sterberisiko war um 31 Prozent gesenkt. An der gleichen Population konnte eine Abnahme des Abbaus der Telomere¹⁰, der einen Marker für die Zellalterung darstellt, nachgewiesen werden.

¹⁰Telomer: Abschließende Struktur an den Chromosomenenden, in der die Proteine unregelmäßig gefaltet vorliegen. (nach: Roche, S. 1806, 2003)

Der positive Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wird in der vorliegenden Studie mit dem Grad der Entzündung in Verbindung gebracht, was das niedrigere Risiko für die Teilnehmer mit dem höchsten Gehalt an n-3-Fettsäuren erklärt.

Weiters geben die Autoren an, dass ab einem gewissen, aber noch nicht bestimmten Punkt der Anreicherung der Erythrozyten mit n-3-Fettsäuren ein zusätzlicher positiver Effekt unwahrscheinlicher wird (Pottala et al., 2010).

Eine der größten bisher durchgeführten Studien bezüglich der Auswirkungen von Nahrungsfetten auf das Risiko einer koronaren Herzerkrankung ist die sogenannte *Nurses' Health Study*. Sowohl die Größe ihres Umfanges (über 78.000 Teilnehmerinnen) als auch die Dauer der Nachbetreuung (zwanzig Jahre) machen sie zu einer repräsentativen Untersuchung.

Ein inverser Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsrisiko und dem Verhältnis der aufgenommenen PUFAs gegenüber den aufgenommenen gesättigten Fettsäuren konnte von Oh et al. (2005) ebenso beobachtet werden wie eine Reduktion des Risikos bei der Aufnahme von PUFAs, wobei dieses Ergebnis nur in der Gruppe unter dem Alter von 65 Jahren statistische Repräsentanz zeigte. Diese letzte Interaktion wurde in Abhängigkeit vom *Body-mass Index* (BMI) der Probandinnen schwächer. Den Effekt, den das Alter der Teilnehmerinnen auf die Gefährdung ausübte, erklären die Autoren durch reduzierte Auswirkungen der Blutfette auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Interessant ist auch, dass im Zuge der vorliegenden Studie ein positiver Effekt von Linolsäure auf das Erkrankungsrisiko festgestellt wurde. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch in einem statistischen Modell, das eine Substitution von Kohlehydraten durch eine kalorisch äquivalente Menge von Nahrungsfetten annahm, für PUFAs inklusive n-3-Fettsäuren gezeigt werden (Oh et al., 2005).

Eine Studie von Lajous et al. (2013), die in hypothetischer Form die Auswirkungen von Fischkonsum auf Personen mittleren Alters untersuchte, verwendete hierzu die Daten der oben angeführten *Nurses' Health Study* sowie einer weiteren Studie. Dabei wurde in die Daten ein retrospektiver Konsum von null bis fünf Portionen Speisefisch eingearbeitet. Eine

Reduktion des Risikos für eine tödliche oder nicht-tödliche koronare Herzerkrankung konnte für Männer in keiner der angeführten Gruppen nachgewiesen werden. In der Gruppe der weiblichen Teilnehmer allerdings wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aufnahme und einer Risikoreduktion gezeigt. Dieser Trend setzte sich auch bei einer gesteigerten Aufnahme fort. So lag das Risiko für eine koronare Herzerkrankung mit fatalem Ausgang bei einem Konsum von zwei Portionen pro Woche bei 0,8, bei drei Portionen bei 0,73 und bei fünf Portionen bei 0,66 im Vergleich mit keiner Aufnahme. Diese Werte beziehen sich auf einen Zeitraum von 22 Jahren der Aufnahme, was einer Änderung der Ernährung bei Frauen im Alter von 30 Jahren und bei Männern 34 Jahren gleichzusetzen ist (Lajous et al., 2013).

Auch mit den Einflüssen einer Substitution unterschiedlicher n-3-Fettsäuren beschäftigte sich die *Cardiovascular Health Study* von Lemaitre et al. (2003). Die mehr als 5000 Probanden, deren Alter durchwegs 65 Jahre oder mehr war, wurden dazu in Gruppen eingeteilt. Dabei stellte sich heraus, dass ein um eine Standardabweichung erhöhter Plasmaphospholipidspiegel an DHA und EPA einer Risikoreduktion an einer verschlussbedingten Herzerkrankung zu versterben um 70 Prozent entsprach; bei einer gleichwertigen Erhöhung des α -Linolensäurespiegels war eine um 50 Prozent geringere Gefährdung zu erkennen, während eine Erhöhung des Linolsäurespiegels mit einer Steigerung des Risikos übereinstimmte. Bemerkenswerterweise konnte eine Verringerung der aufgenommenen Nahrungsfettmenge ebenso wenig mit einem niedrigeren Risiko in Verbindung gebracht werden wie eine Verringerung der Gesamtkalorienzufuhr. Diese Daten gelten allerdings nur für die Fälle einer koronaren Herzerkrankung mit tödlichem Ausgang; das Risiko einer solchen mit nicht-tödlichem Ausgang wurde durch die Höhe der Plasmaspiegel nicht beeinflusst. Ein Abgleich der vorliegenden Daten mit der Ursache für die Mortalität zeigte, dass die durch Arrhythmien bedingten Todesfälle ein sehr ähnliches Verteilungsmuster der Fettsäuren zeigten. Daraus schließen die Autoren auf ein mögliches antiarrhythmisch wirkendes Potential der n-3-Fettsäuren (Lemaitre et al., 2003).

2.3.6. Einflüsse auf das Vorhofflimmern

Einen Spezialfall der Arrhythmie am Herzen stellt das Vorhofflimmern dar, das zwar auch als idiopathisches klinisches Bild auftreten kann, aber bei der Mehrheit der Patienten in Kombination mit Hypertonie oder koronarer Herzerkrankung vorliegt. Im Zuge der *Atherosclerosis Risk in Communities*-Studie von Gronroos et al. (2012) wurde auch das Auftreten solcher Herzrhythmusstörungen untersucht, wobei die entsprechenden Daten über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren (durchschnittlich 17,9) erhoben wurden. Zusätzlich zu einem durch den Probanden zu beantwortenden Fragebogen, wie er in der *Nurses' Health Study* verwendet wurde, wurden hier auch Bestimmungen der Plasmaspiegel von EPA und DHA als objektive Kriterien verwendet. Dabei wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den subjektiven Daten und den objektiven Messungen hergestellt, der aber bezüglich DHA deutlicher ausfiel als bei EPA. Bei der Analyse der angegebenen Fischarten und dem Risiko eines Auftretens von Vorhofflimmern konnte kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden, unabhängig von der Anzahl der verzehrten Portionen pro Woche. Auch für die darin enthaltenen n-3-Fettsäuren EPA und DHA konnte keine Reduktion des Risikos registriert werden, weder einzeln, noch in der Kombination, noch als Bestandteile der Phospholipide. Lediglich der Phospholipidgehalt an DHA konnte mit einer Risikoreduktion in Zusammenhang gebracht werden. Ausgehend von den Daten, die über die Bestimmung der Biomarker erhalten wurden, konnte ebenfalls keine Relation bestimmt werden (Gronroos et al., 2012).

Dennoch besteht ein physiologischer Zusammenhang zwischen der Aufnahme mariner n-3-Fettsäuren und der Inzidenz von Vorhofflimmern: zum einen durch die stabilisierende Wirkung der Fettsäuren auf eine beginnende Arteriosklerose und die Hemmung proinflammatorisch wirkender Chemokine und zum anderen durch eine Hemmung der Öffnung von Natrium- und Calciumkanälen am Herzen, die für die Erregungsweiterleitung verantwortlich sind und deren Malfunktion zur Ausbildung eines

Vorhofflimmerns beitragen kann (Gronroos et al., 2012).

Vor dieser oben angeführten Studie gab es jedoch andere, wie die von Kang & Leaf (2000), die einen potentiell antiarrhythmischen Effekt von n-3-Fettsäuren bestätigten. In einer dieser Studien wurde Hunden vor einer körperlichen Anstrengung eine hohe Dosis Fischöl verabreicht, um mögliche Auswirkungen auf eine künstlich herbeigeführte Verengung eines Herzkranzgefäßes und das damit verbundenen Vorhofflimmern zu beobachten. Dabei konnte, ebenso wie bei der Verwendung von reinem EPA, DHA und ALA, eine protektive Wirkung festgestellt werden. Um die Gründe für diesen Effekt zu klären wurden Zellkulturmodelle verwendet, an denen durch einen erhöhten Calciumspiegel oder mit Hilfe von Ouabain ein unregelmäßiger, dem Vorhofflimmern entsprechender Herzschlag induziert wurde. Unter der Einwirkung von n-3-Fettsäuren konnte eine Verbesserung des Arrhythmus festgestellt werden, der allerdings nach der Entfernung durch eine albuminhaltige Spüllösung von neuem entstand. Daraus schlossen die Autoren zum einen, dass eine Aufnahme der Fettsäuren nicht zwingend notwendig ist um einen protektiven Effekt auszuüben und zum anderen, da bei der Verwendung von veresterten Fettsäuren kein solcher Effekt zustande kam, dass eine freiliegende Carbonsäuregruppe für die Wirkung dringend notwendig ist. In diesem Modell wurde eine positive Wirkung von DHA, EPA, ALA, Linolsäure und, nicht metabolisiert, auch Arachidonsäure beobachtet. Ausgehend von der Annahme, dass die Wirkung der Fettsäuren auf einer Interaktion im letzten Entstehungsstadium der Arrhythmie beruht, konnte eine Erhöhung des Membranpotentials in Ruhe gezeigt werden, die einen höheren Stimulus zur Aktivierung der Natriumkanäle nach sich zog. Aus diesem Grund reichen auch die Spannungen, die während einer Arrhythmie üblicherweise ein Aktionspotential auslösen, nicht mehr aus, wodurch sich die Refraktärzeit¹¹ zwischen den Schlägen normalisierte. Eine dazu äquivalente Wirkung hatten die verwendeten n-3-Fettsäuren auch auf einen Calciumkanal, was ebenfalls eine Normalisierung der Frequenz zur Folge hatte. Die Autoren erklären diese Effekte durch eine Erhöhung des für ein Aktionspotential notwendigen

¹¹ Refraktärzeit: beschreibt die Zeitspanne nach einer Erregung während der eine Herzmuskelzelle eine erhöhte Reizschwelle aufweist. Im Elektrokardiogramm entspricht sie der QT-Zeit. (nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 1703, 1999)

Stromflusses aufgrund der oben erwähnten Einflüsse auf die Natrium- und Calciumkanäle. Dies führt bei den übererregbaren Zellen, die eine wichtige Rolle bei der Weitergabe eines arhythmischen Potentials spielen, zu einer Beseitigung aus dem elektrischen Kreislauf, während die verbleibenden, in normaler Weise erregbaren Zellen die Erregungsweiterleitung kontinuierlich ausführen (Kang & Leaf, 2000).

Im Rahmen einer Metastudie konnte durch Marik & Varon (2009) ein positiver Effekt der n-3-Fettsäuren auf risikoarme Patienten bezüglich plötzlichem Herztod festgestellt werden. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass die Erregungsphysiologie des Herzens durch n-3-Fettsäuren beeinflusst wird, ein positiver Ausgang aber vom auslösenden arhythmischen Faktor abhängt. Vor allem was Wiedereintrittsarhythmien betrifft, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren (Marik & Varon, 2009).

Patienten, die durch genetische, umwelt- oder krankheitsbedingte Faktoren ein gesteigertes Risiko für eine Erkrankung an einer koronaren Herzerkrankung haben, ziehen demnach einen großen Nutzen aus einem eventuellen protektiven Potential der n-3-Fettsäuren.

2.3.7. Auswirkungen von Nahrungsfetten

In einer Studie der Risk and Prevention Study Collaborative Group (2013), die an 12000 Probandinnen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung durchgeführt wurde, wurde ein möglicher protektiver Effekt der n-3-Fettsäuren untersucht.

Dabei zeigten sich potentiell präventive Effekte innerhalb der Verumgruppe: ein deutlich gesenkter Plasmatriglyceridspiegel sowie ein erhöhter HDL-Spiegel. Andere Messgrößen, die auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko hindeuten, wie LDL-Spiegel, Blutdruck und Puls lagen bei beiden Gruppen in demselben Bereich.

Die Hospitalisierungsrate zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf, wobei allerdings die Rate mit dem klinischen Bild des Herzversagens in der Verumgruppe niedriger lag. Ein deutlicher Unterschied wurde im Vergleich der Geschlechter klar: Die Inzidenz eines tödlichen Ausgangs und auch eines nicht-mortalen Ereignisses lag bei den weiblichen Teilnehmer deutlich niedriger.

An diesen Daten ist anzumerken, dass sich das Durchschnittsalter der Teilnehmer am Beginn der Studie bei 64 Jahren befand und die Risikofaktoren beim Eintritt in die Studie bereits bestanden, wodurch ein positiver Effekt trotz dieses Ergebnisses nicht ausgeschlossen werden kann (The Risk and Prevention Study Collaborative Group, 2013).

Eine Metastudie von Marik aus dem Jahr 2009, die elf verschiedene Studien, die insgesamt mehr als 39.000 Probanden umfassten, verglich, kam zu dem Schluss, dass eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren zu einem eindeutig reduzierten Risiko führt an einer koronaren Herzerkrankung zu versterben. Auch die Gesamtsterblichkeit wurde reduziert, was allerdings nur bei Probanden, die ein starkes Risiko besaßen, statistische Signifikanz erreichte. Bei den Probanden mit mittlerem Risiko zeigte sich eine verringerte Inzidenz von Erkrankungen mit nicht-tödlichem Ausgang unter der Einnahme von Fischöl. Die Studie, die besonderes Augenmerk auf solche Patienten wie zuletzt erwähnt legte, war die *Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study*. Ein Grund für das moderate Risiko der Probanden dort liegt darin, dass sich die traditionelle japanische Diät mittlerweile stark an die westliche angenähert hat, weshalb auch die mittlere Aufnahme von n-3-Fettsäuren gesunken ist. Dem gegenüber steht eine ebenfalls in die Metastudie inkludierte Studie aus Norwegen, in der die Probanden durchwegs aus küstennahen Bereichen stammten, was eine entsprechende Diät nahelegt und von den Autoren auch als Grund dafür angeführt wird, dass hier kein positiver Zusammenhang zwischen der Aufnahme von EPA und DHA und dem Erkrankungsrisiko feststellbar war.

Im Vergleich der verschiedenen Dosierungen der untersuchten Studien kommt die Studie zu der Erkenntnis, dass niedrigdosierte n-3-Fettsäuren, genauer 1 Gramm/Tag, bereits positive Effekte auslösen.

Auch eine mögliche Verunreinigung der verwendeten Öle mit Schwermetallen oder fettlöslichen organischen Verbindungen und deren Auswirkung auf positive Effekte der n-3-Fettsäuren wurde betrachtet, wobei ein Zusammenhang zwischen Quecksilber und einem gesteigerten Arterioskleroserisiko festgestellt wurde. Dieses erhöhte Risiko bei einer Verunreinigung ist entsprechend advers zu den antiarteriosklerotischen Effekten der n-3-Fettsäuren (Marik, 2009).

2.3.8. Auswirkungen auf die sekundäre Prävention

Eine zunehmend wichtige Rolle spielen n-3-Fettsäuren nicht mehr nur in der Prävention einer koronaren Herzerkrankung, sondern auch in Sekundärprävention, also nach dem Eintritt einer Erkrankung um das Risiko einer neuerlichen Erkrankung zu mindern.

Eben dieses Risiko eines neuerlichen Infarkts wurde von Kromhout et al. (2010) an annähernd 5000 Patienten untersucht. Alle Teilnehmer hatten innerhalb der vorangegangenen 10 Jahre einen Myokardinfarkt erlitten und wurden in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt, die entweder eine Placebomargarine aufnahmen oder eine mit 400mg EPA und DHA oder eine mit zwei Gramm ALA oder eine mit einer Kombination aus allen dreien angereicherte. Zwanzig Monate nach Beginn der Studie wurden die Werte der einzelnen Fettsäuren bestimmt, wobei ein Anstieg von ALA um nahezu 70 Prozent in der ALA-Gruppe, ein Anstieg von EPA um 53 Prozent und ein Anstieg von DHA um 28 Prozent beobachtet wurde. Diese Veränderungen waren auch 40 Monate nach Beginn der Studie noch zu messen.

Eine nicht signifikante Verbesserung innerhalb der ALA-Gruppe konnte beobachtet werden sowie eine Verbesserung, die statistische Signifikanz erreichte, unter den weiblichen Partizipanten der EPA und DHA-Gruppe. Die Ereignisse mit tödlichem Ausgang und auch die arhythmiebedingten Ereignisse waren sowohl in der EPA-DHA-Gruppe als auch in der ALA-Gruppe gesenkt, wobei diese Ergebnisse nur unter den an Diabetes

leidenden Teilnehmern bestimmt werden konnten. Ein Effekt von EPA und DHA auf das Risiko eines neuerlichen Ereignisses konnte also nicht nachgewiesen werden, was die Autoren auch auf die in den letzten Jahren stark verbesserte medizinische und medikamentöse Versorgung von Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, zurückführen (Kromhout et al., 2010).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Risiko eines neuerlichen Events bei Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate bereits eine Erkrankung hatten, die auf Ischämie zurückzuführen ist, und der Zusammensetzung der Plasmalipide wurde von Fezeu et al. (2014) untersucht. Dazu wurde den Probanden entweder ein Placebo, Vitamine der B-Gruppe, n-3-Fettsäuren oder beide letztgenannten als Supplementation verabreicht.

Unter den Patienten, die ein neuerliches kardiovaskuläres Ereignis erlitten, waren sowohl ARA, DPA, DHA und die Summe aus EPA, DPA und DHA niedriger als unter den restlichen Studienteilnehmern; bei den Probanden, die einen ischämisch bedingten Vorfall im Bereich des Gehirns hatten, war lediglich ARA im Vergleich niedriger. Ein erhöhter Plasmaspiegel an Stearidonsäure, einer kürzerkettigen n-3-Fettsäure, konnte mit einem gesenkten Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in Zusammenhang gebracht werden. Insgesamt war es im Zuge der vorliegenden Studie nicht möglich, eine Assoziation zwischen der Aufnahme von n-3-Fettsäuren und dem Risiko eines ischämischen Insults oder Infarkts herzustellen, wobei ein Trend zur Senkung des Risikos mit einem erhöhten Spiegel von EPA, DHA und Stearidonsäure einherging. Vielmehr konnte ein erhöhtes Risiko mit einem risikoreichen Verhaltensmuster oder Vorerkrankungen, die ebenfalls das Risiko erhöhten, in Verbindung gebracht werden. Für Patienten nach einem bereits erfolgten kardiovaskulären Ereignis zeigt eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren laut der vorliegenden Studie keine positiven Effekte, wobei die Autoren dies ebenfalls auf eine verbesserte medizinische Versorgung zurückführen. Die Auswirkungen der Stearidonsäure sind beachtenswert, allerdings handelt es sich hierbei um eine Fettsäure, die in äußerst geringen Mengen im menschlichen Körper vorkommt, wodurch einer nahrungsbedingten Aufnahme tendenziell keine große Rolle zukommt (Fezeu et al., 2014).

Zu einem anderen Ergebnis gelangte eine bereits im Jahr 2011 veröffentlichte Metastudie von Mozzafarian & Wu. Über eine Verbesserung des Blutflusses und der endothelialen Entzündungserscheinungen sowie der Thrombosenbildung und der Arrhythmien zeigen n-3-Fettsäuren positive Effekte. Vor allem die Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen wurde gesenkt. Dies gilt sowohl bei bestehender Vorerkrankung im kardiovaskulären Bereich als auch beim Gesunden. Eine stabilisierende Wirkung gegenüber Arrhythmien wurde auch am Tiermodell in vivo und in vitro gezeigt. Die vorliegende Studie zählt aufgrund der Anzahl der untersuchten Studien zu den bedeutendsten, die bisher veröffentlicht wurden. (Mozzafarian & Wu, 2011)

Eine Erkrankung, der dieselben Voraussetzungen zugrunde liegen wie der Arteriosklerose, ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paV). Dementsprechend geht mit einer Erkrankung an paV ein stark erhöhtes Risiko für eine Erkrankung des kardiovaskulären Formenkreises einher.

Eine Metastudie von Enns et al. (2014), die 5 unterschiedliche Studien verglich, untersuchte die Auswirkungen einer Supplementation mit n-3-Fettsäure auf eine bestehende paV. Dabei konnten allerdings keine positiven Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Aufnahme und einem Fortschreiten der Erkrankung oder einer Folgeerkrankung gezeigt werden. Die Autoren der Metastudie geben allerdings hier nicht eindeutige Forschungsergebnisse als Begründung an, sondern vielmehr einen Mangel an adäquaten Studien. Einen logisch nachvollziehbaren Zusammenhang zwischen positiven Auswirkungen von n-3-Fettsäuren auf kardiovaskuläre Erkrankungen und möglichen ebenso positiven Auswirkungen auf die Erkrankung paV nehmen die Autoren ebenfalls als schlüssig an. (Enns et al., 2014)

3. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus:

3.1. Definitionen

Das metabolische Syndrom ist eine Zusammenfassung mehrerer unterschiedlicher Erkrankungen; je nach Definition besteht dieser Komplex aus bis zu sechs unterschiedlichen Erkrankungen. Die weltweit wohl wichtigsten und am meisten ausschlaggebenden Klassifizierungen von Erkrankungen erstellt die *World Health Organization* (WHO), nach deren Definition des metabolischen Syndroms auch hier vorgegangen wird:

Insulinresistenz	• Diabetes mellitus Typ 2 • abnorme Nüchternglukose • abnorme Glukosetoleranz • bei normalem Nüchternglukosespiegel: Glukose-aufnahmerate unter dem niedrigsten Quartil der Bevölkerung
Zusätzlich zweier folgenden Kriterien	• Bluthochdruck (>140/90) oder blutdrucksenkende Maßnahme; Plasmatriglyzeridspiegel $\geq 1,7$ mmol/L • HDL-Wert unter 0,9 mmol/L bei Männern bzw. unter 1,0 mmol/L bei Frauen • BMI > 30, waist/hip-ratio > 0,9 bei Männern bzw. 0,85 bei Frauen • Renale Albuminausscheidung > 20 μg/min

Kriterien der WHO, die für eine Diagnose des metabolischen Syndroms erfüllt werden müssen (nach Beilby, S. 196, 2004).

Die American Association of Clinical Endocrinologists legt Grundy (2004) zufolge ein sehr ähnliches Schema vor, das ebenfalls zur Diagnose des metabolischen Syndroms herangezogen wird. Es legt außerdem auch noch Wert auf ein eventuell familiär gehäuftes Auftreten von koronarer Herzkrankheit (KHK), Typ 2 Diabetes und Bluthochdruck: Erkrankungen, deren Inzidenz eine genetische Komponente beinhaltet (Grundy et al., 2004).

3.2.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, die in weiten Teilen der Bevölkerung auftritt. Es gibt mehrere Erscheinungsbilder der Krankheit, die je nach Art der Präsentation unterschieden werden. Die beiden am häufigsten auftretenden Formen werden als Typ 1 und 2 benannt; beim Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich um eine Erkrankung, bei der der Insulinmangel innerhalb der ersten Lebensjahre rasch zunimmt. Dieser Mangel an Insulin kann sowohl durch immunologische Veränderungen wie Infektionserkrankungen als auch durch eine genetische Prädisposition verursacht werden und muss durch eine von außen kommende Versorgung mit Insulin kompensiert werden.

Diabetes mellitus Typ 2 tritt wesentlich häufiger auf als Typ 1. Anders als beim Typ 1 wird hier ausreichend Insulin durch den Körper freigesetzt; allerdings ist die Sensitivität der Zellen gegenüber physiologisch normalen Konzentrationen von Insulin stark herabgesetzt, wodurch ein relativer Mangel entsteht. Auch hier spielt die Veranlagung eine wichtige Rolle, wenn auch der genaue Mechanismus der beteiligten Gene noch nicht vollständig geklärt ist. Der überwiegende Teil der an Diabetes mellitus erkrankten Personen entfällt auf eine Erkrankung an Typ 2, während nur etwa 10% der Fälle an Typ 1 oder Gestationsdiabetes (eine im Verlauf der Schwangerschaft auftretende und nach der Gestation wieder abklingende Form) leiden (WHO Factsheet No.138).

Diabetes mellitus Typ 2 wird allgemein kaum mehr als eigenständige Erkrankung angesehen, da in etwa 80% der Fälle ein gemeinsames Auftreten mit dem metabolischen Syndrom vorliegt. Hierbei handelt es sich um die Erkrankungen Übergewicht, Hypertonie, Hyperinsulinismus und Dyslipidämie, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung darstellen (Mutschler, S. 406, 2001).

Faktoren, die zum Risiko einer Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 beitragen, sind, wie Böcker et al. (1997) beschrieben, eine familiäre Vorbelastung, Adipositas beziehungsweise Präadipositas und eine hyperkalorische Ernährungsweise, gekoppelt mit Bewegungsmangel. Durch diese Verhaltensmuster kommt es zur Entwicklung einer Insulinresistenz, bei

der die Zellen des Fettgewebes, der Leber und der Skelettmuskulatur an Empfindlichkeit gegenüber physiologisch normalen Mengen Insulin verlieren. Reflektorisch bedingt kommt es hierauf zu einer Erhöhung der ausgeschütteten Insulinmenge um der Resistenz entgegenzuwirken; ein Mechanismus, der kurzfristig eine Erleichterung schafft, auf lange Sicht aber zu Überbeanspruchung der Inselzellen führt. Dies geschieht zwar nicht bei allen Patienten, aber bei einer hohen Prozentzahl; kann das Pankreas die Unempfindlichkeit nicht mehr ausreichend kompensieren, kommt es zur Ausbildung von Typ 2 Diabetes, da die resultierende chronische Hyperglykämie ein apoptotisches Verhalten der β -Zellen auslöst, wodurch die ausgeschüttete Insulinmenge sinkt und die Resistenz nicht mehr ausgeglichen werden kann (Böcker et al., 1997).

3.2.2. Hypoinsulinismus:

Allgemein hat Insulin die Aufgabe, die Aufnahme- und Oxidationsrate von Glukose in der Zelle sowie die Gluko- und Liponeogenese aus Glukose in der Leber zu steigern. Im Fettgewebe führt eine Erhöhung des Spiegels zur Aktivierung von plasmatischen Lipoproteinlipasen, wodurch die Aufnahme freier Fettsäuren steigt; diese werden als Triglyceride gespeichert. Außerdem wird der Abbau von Glukose zu AcetylCoA gefördert, aus denen wiederum Triglyceride aufgebaut werden können.

Ein Insulinmangel hat daher zwangsläufig eine gestörte Glukoseverwertung zur Folge; dadurch kommt es zu einem Ansteigen des Blutglukosespiegels und damit zu einer Hyperglykämie. Durch diese wird die Lipolyserate in Fettgewebe, Leber und Muskeln gesteigert; als Folge steigt die Anzahl der freien Fettsäuren und der triglyceridreichen Lipoproteine. Dies führt zu einer Dyslipoproteinämie, die ihrerseits auf lange Sicht arteriosklerotische Veränderungen zur Folge hat.

Die Hyperglykämie verursacht auch eine Glykosilierung von Proteinen in den Gefäßen, wodurch nicht nur unmittelbare Glykosilierungsprodukte wie HbA1c, sondern auch Reaktionsprodukte mit den Proteinen der Gefäßwände entstehen. Dies führt längerfristig zu einer Verdickung der Intima, die sowohl im

Bereich der größeren Gefäße (Makroangiopathie) als auch in den kleineren, peripheren Gefäßen (Mikroangiopathie) zu Durchflussstörungen führt (Mutschler, 2001).

3.2.3. Hyperinsulinismus

Der Hyperinsulinismus, beschreibt Riccardi (2004), der eines der Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms darstellt, wird bei Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 leiden, durch eine stark verringerte Sensitivität der Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen gegenüber der ausgeschütteten Insulinmenge charakterisiert. Durch diese verringerte Aktivierung der Zellen kommt es auf der Seite der Skelettmuskelzellen zu einer geringeren Aufnahme von Glukose aus der Blutbahn und gleichzeitig auf der Seite der hepatischen Zellen nicht zur Unterdrückung der Neogenese und Freisetzung von Glucose, wie dies bei einer normalen Reaktivität der Rezeptoren gegenüber Insulin der Fall wäre (Riccardi, 2004).

Der sinkenden Effektivität der ausgeschütteten Insulinmenge liegen, wie schon oben kurz angesprochen, verschiedene Mechanismen zugrunde, die Flachs et al. (2014) beschreiben: Zum einen kommt es zu Veränderungen an den intra- und extrazellulären Proteinen durch die gesteigerte Menge an zirkulierender Glukose – ein Beispiel hierfür ist HbA1c, ein glykosiliertes Hämoglobinmolekül, das auch ein wichtiger Marker für Typ 2 Diabetes ist; zum anderen nehmen die Zellen der Skelettmuskeln und des Fettgewebes aufgrund des erhöhten Angebotes vermehrt Lipide auf, was zu einer Anhäufung dieser Moleküle innerhalb der Zelle führt und in weiterer Folge eine Beeinträchtigung der Insulinwirkung nach sich zieht. Diese Vorgänge bedingen eine Erhöhung der ausgeschütteten Menge an Insulin, wodurch ein Kreislauf entsteht, in dem die Resistenz der peripheren Zellen gegenüber Insulin immer weiter sinkt und die Inselzellen des Pankreas immer größere Mengen bereitstellen müssen; dies führt zwangsläufig zu einer Überlastung der insulinproduzierenden Zellen und damit zu einem Absinken der

freigesetzten Mengen (Flachs et al., 2014).

3.2.4. Weitere Risikofaktoren

Die eben angeführten Mechanismen finden sowohl bei normalgewichtigen Personen als auch bei Übergewichtigen statt. Allerdings stellt körperliche Inaktivität zusammen mit einem erhöhten Körpergewicht einen weiteren Risikofaktor des metabolischen Syndroms dar, der sich auf eine bestehende oder auch erst entstehende Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 auswirkt. Die gesteigerte Anzahl an Adipozyten führt gemeinsam mit einer erhöhten Aufnahme von Fetten aus der Nahrung zu einem Überangebot an freien Fettsäuren und zu einer Erhöhung der Triglycerid- und LDL-Spiegel bei gleichzeitigem Absinken des HDL-Wertes im Blutkreislauf, was nicht nur auf die Blutgefäße selbst (vergleiche Kapitel 2) negative Auswirkungen hat, sondern auch auf die Wirksamkeit des freigesetzten Insulins.

Aus der Konzentration der unterschiedlichen Fettsäuren in verschiedenen Geweben beziehungsweise gebunden an verschiedene Proteine lässt sich, wie Huang et al. (2010) darlegen, eine Einschätzung des Risikos, am metabolischen Syndrom zu erkranken, ableiten. Als Marker wird hierfür oftmals die Phospholipidzusammensetzung der Thrombozyten herangezogen, wobei bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten eine Verschiebung der gesättigten Fettsäuren auf Kosten der n-3-Fettsäuren vorliegt. Auch bei bestehender Erkrankung am metabolischen Syndrom führt eine weitere Aufnahme von gesättigten und trans-Fettsäuren zu einer Verminderung der Wirkung des Insulins und im weiteren zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Weiters kommt noch hinzu, dass eine Ernährung, die reich an n-6-Fettsäuren ist, dem entzündlichen Geschehen bei dieser Erkrankung zuträglich ist. Dies konnte auch in Untersuchungen bezüglich der Insulinwirkung an Patienten mit hohem Phospholipidgehalt an n-6- und gesättigten Fettsäuren festgestellt werden. Im direkten Vergleich von gesunden Probanden gegenüber Patienten, die am metabolischen Syndrom leiden, konnte gezeigt werden, dass

die Lipidgeamtzahl und die Menge der einfach ungesättigten Fettsäuren beim Erkrankten höher war, während die Gesamtzahl der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, nämlich n-3- und n-6-Fettsäuren und die n-3:n-6-Ratio beim Gesunden höher war. Weiters wurde festgestellt, dass ein höherer Gehalt der Phospholipide an Fettsäuren direkt, ein höherer Gehalt an n-3-Fettsäuren in den Phospholipiden indirekt zur Erkrankungswahrscheinlichkeit proportional ist (Huang et al., 2010).

Neben den bereits angeführten Risiken einer hyperkalorischen Ernährungsweise kommt es nach Fisman & Tenenbaum (2014) hierbei auch zu einer vermehrten Speicherung von Fetten in Form von viszeralen Einlagerungen. Für diese wurde die Fähigkeit zur Produktion von Botenstoffen, den Adipocytokinen, bewiesen. Die Gruppe der Adipocytokine umfasst viele Vertreter; hierzu zählen unter anderen TNF- α , IL-1 und IL-6, Osteoprotegerin und Adiponectin, das auch unter der Bezeichnung ACRP-30 erwähnt wird. Bei Patienten die an koronaren Herzerkrankungen oder Typ 2 Diabetes leiden, ist das im Blut nachzuweisende Level an Adiponectin deutlich niedriger als bei Gesunden; auch als Marker für das Risiko eine derartigen Krankheit zu entwickeln wird Adiponectin verwendet (Fisman & Tenenbaum, 2014)

Einen möglichen Einfluss unterschiedlicher Pflanzenöle auf die Konzentration von Adiponectin untersuchte die vorliegende Studie von Plasser et al. (2008). Hierbei wurden den Probanden, die sowohl aus der Gruppe der IDDM sowie NIDDM-Typ-2-Diabetikern stammten, entweder ein einzelnes pflanzliches Öl oder eine Mischung aus unterschiedlichen Ölen verabreicht. Bezüglich der Triglyceride im Blut der Probanden wurde ein inverser Effekt festgestellt, der von Beginn der Studie bis zur letzten Untersuchung acht Wochen nach Beendigung der Medikation Signifikanz erreichte. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass der Gehalt an Adiponectin während der Untersuchung anstieg. Auch eine verringerte Ausschüttung von Insulin konnte festgestellt werden, während die Gabe von Pflanzenölen scheinbar keinen Effekt auf die gemessenen Glukoselevels hatten (Plasser et al., 2008).

3.3. Studien

Die Mehrzahl der Studien lässt eine Kategorisierung nach Krankheitsbildern nicht eindeutig zu; es ergeben sich viele Überschneidungen. Insulinaufnahme, Leberstoffwechsel, der Einfluss auf die Skelettmuskulatur und den Lipidstoffwechsel stehen im Fokus.

3.3.1. Krankheitsbilder

Eine Studie von Pachikian et al. aus dem Jahr 2011 beschäftigte sich mit den Auswirkungen eines n-3-Fettsäuremangels an Mäusen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Tiere, die keine n-3-Fettsäuren erhielten, bei ansonsten gleicher Ernährung deutlich erhöhte Einlagerungsraten von Triglyceriden und verestertem Cholesterin in die Leber aufweisen. Dieser Befund ist die klinische Definition einer Steatosis, einer Erkrankung, bei der es aufgrund dieser Einlagerung von Lipiden zu einer verringerten Oxidationsrate der aufgenommenen Fettsäuren kommt, sodass die Fettsäuren nicht mehr ausreichend abgebaut werden und ins Gewebe eingelagert und in weiterer Folge auch wieder als Cholesterin (dies wurde unter anderem durch eine erhöhte Konzentration an Hydroxymethylglutaryl-Co-Enzym A¹² (HMG-CoA) bestätigt) in den Blutkreislauf abgegeben werden. Dies hat – neben der Einlagerung von Fettsäuremolekülen in das Gewebe – zur Folge, dass die Blutfette nur mehr zu einem geringeren Grad abgebaut werden und aus diesem Grund vermehrt in die Adipozyten eingelagert werden. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen waren auch die Werte an Apolipoprotein B und Phospholipidtransferprotein erhöht; beide sind wichtige Faktoren für die Sekretion von Fettsäuren aus der Leber. Auch das Ansprechen der Leberzellen auf einen gesteigerten Insulinspiegel war bei den defizienten Mäusen geringer,

¹²HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl-CoEnzym A

wodurch es zu keiner Verringerung der Gluconeogenese kam. Daraus lässt sich schließen, dass ein schwerer Mangel an n-3-Fettsäuren im hepatischen Gewebe bei Mäusen zu einer verminderten Ansprechbarkeit der Zellen auf den Insulinreiz führt, das heißt, die Sensitivität der Zellen gegenüber Insulin herabsetzt (Pachikian et al. 2011).

Eine bereits zuvor von Riccardi et al (2004) durchgeführte Metastudie (mit ausschließlich humanen Probanden) kam zu einem anderen Schluss: nämlich, dass die Zusammensetzung der Nahrungsfette kaum einen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat, sondern vielmehr die Quantität des über die Nahrung aufgenommenen Fettes. Die in der Studie vorliegenden Untersuchungen bezüglich der Wirkung von n-3-Fettsäuren auf eine verminderte Insulinsensitivität bei Typ 2 Diabetikern konnten keine Verbesserung feststellen; hierbei ist allerdings anzumerken, dass die verwendeten Studien durchwegs von kurzer Dauer waren. Die Autoren selbst räumen ein, dass eine Änderung in der Sensitivität nur durch eine Änderung in der Zusammensetzung der Zellmembran erfolgen kann, was bei einer kurzen Studiendauer nicht ausreichend bewertet werden kann. Allerdings bewertet die Studie auch zwei weitere Studien, die eine sechsmonatige Dauer aufweisen, doch auch hier war keine statistische Signifikanz zu erkennen (Riccardi et al., 2004).

Eine Langzeitstudie von Virtanen et al. (2004) an über 2000 Probanden, deren Resultate nach beinahe 20 Jahren Laufzeit ausgewertet wurden, konnte eine positive Korrelation zwischen einer erhöhten Aufnahme von EPA und DPA aus natürlichen Quellen (Fischkonsum) und einer um 33% reduzierten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Typ 2 Diabetes nachweisen. Ein weiterer Punkt, den die Studie untersuchte, waren Verunreinigungen durch Quecksilber, da dies bei der langwierigen Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 eventuell eine Rolle spielen könnte; dieser Zusammenhang konnte widerlegt werden (Virtanen et al., 2014).

Die bereits oben erwähnte Metastudie von Flachs et al. aus dem Jahr 2014 untersuchte Änderungen im Glukosemetabolismus, die durch eine erhöhte

Aufnahme von n-3-Fettsäuren ausgelöst werden. Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass n-3-Fettsäuren die Sekretion von Insulin über einen noch unbekannten Mechanismus beeinflussen und dass es zu einer Verminderung der freigesetzten Insulinmenge kommt. Dadurch würde natürlich weniger freie Glukose in die Zellen aufgenommen, ein Effekt, der durch die Fähigkeit der n-3-Fettsäuren, die Oxidation der Kohlehydrate zugunsten der β -Oxidation der Fettsäuren zu verschieben, noch verstärkt wird. Die nicht oxidierte Glukose wird dadurch zu einem höheren Maß in die Zellen aufgenommen, wodurch bei einem Mangel diese Glukose vorrangig verbraucht wird. So muss die Gluconeogenese der Leber erst zu einem späteren Zeitpunkt aktiviert werden. Diese Mechanismen führen auch dazu, dass die Anzahl der Veränderungen durch erhöhte Glukosespiegel abnimmt (vgl. HbA1c) (Flachs et al., 2014).

Durch die verstärkte Aufnahme der Glukose in die Zellen, vor allem der Skelettmuskulatur, sinkt, wie Hendrich (2010) beschreibt, effektiv der Serumglukosespiegel; ein erhöhter Serumglukosespiegel, wie er bei Diabetes mellitus Typ 2 oftmals auftritt hätte die Bildung von glukosehaltigen Verbindungen zur Folge, die ihrerseits zu einem geringen Maß vom Körper abgebaut werden und dadurch zu Schädigung der Nieren, der Retina und der peripheren Blutgefäße führen (Hendrich, 2010).

Wie bereits in Kapitel 1 besprochen besitzen n-3-Fettsäuren die Fähigkeit eine Expression von PPAR-Rezeptoren zu steigern. Neben den dort bereits erwähnten Auswirkungen einer Steigerung von PPAR γ ergibt sich auch bei Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusammenhang: der durch die Gabe von n-3-Fettsäuren erhöhte PPAR α -Spiegel erhöht auch die Aufnahme und Verwertung von freien Fettsäuren in die Leber- und Muskelzellen. Der sinkende Fettsäurespiegel bedingt ein Sinken des Triacylglyceridspiegels durch eine verringerte Syntheseleistung in der Leber. Dass dieser Effekt nachgewiesen werden konnte, ist gerade deshalb beachtenswert, da ein Teil der Population der Studie von Woodman et al. (2002) Fibrate als regelmäßige Medikation einnahm, die ja primär zur Bekämpfung von Hypertriglyceridämie eingesetzt werden (Woodman et al., 2002).

Doch auch ein anderer Rezeptor aus der PPAR-Familie, PPAR γ , wird durch eine Erhöhung des n-3-Fettsäurespiegels in der Expression positiv beeinflusst. Dies wurde bereits eingangs berichtet. Zheng et al konnten 2012 nachweisen, dass es hierbei bei Gruppen unterschiedlicher Ethnien zu verschieden stark ausgeprägten Wirkungen kommt. So sind auf den Allelen der europäischen Bevölkerung Gene vorhanden, die für ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken codieren, während im Genmaterial der ostasiatischen Bevölkerungen andere Gene für dieses Risiko codieren. Da n-3-Fettsäuren über Bindung an die Rezeptoren der PPAR-Familie die Genexpression beeinflussen, kommt es dadurch auch zu einer veränderten Expression der für die Entwicklung von Typ 2 Diabetes relevanten Gene. Zwar weisen verschiedene Studien auf eine vergleichbare Wirkung der n-3-Fettsäuren bezüglich der Genexpression hin, doch deutet einiges darauf hin, dass sie bei der Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 in der ostasiatischen Bevölkerung eine größere Bedeutung haben (Zheng et al., 2012).

Hier sei auch angemerkt, dass n-3-Fettsäuren auch die Befähigung besitzen, die Expression eines weiteren Vertreters der PPAR-Superfamilie zu induzieren, nämlich PPAR δ , welcher die Oxidationsrate der Fettsäuren in den Mitochondrien und Peroxisomen des Fettgewebes erhöht (Flachs et al., 2014).

Von den erhöhten Blutfettwerten, die mit dem metabolischen Syndrom einhergehen, ist neben anderen Organen natürlich auch die Leber betroffen. Hierbei kommt es, wie von Tapia et al. (2014) beschrieben, zu einer Anreicherung von Fetten in den Leberzellen, was zur Ausbildung einer Fettleber (Steatosis hepatitis) und bei unbehandeltem Fortschreiten bis zu einer Steatohepatitis führt. Diese wird durch ein Ungleichgewicht zwischen aufgenommener und ausgeschiedener Menge von Fettbausteinen bedingt. Gründe hierfür sind entweder eine erhöhte Aufnahme aus dem Blutstrom oder eine erhöhte Liponeogenese oder eine niedrigere Rate an β -Oxidation beziehungsweise eine Freisetzung von Fettsäuren aus der Leber. Durch eine bestehende Fettleber kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von entzündungsfördernden Cytokinen und freien Radikalen, wodurch die

Tendenz zu einer Verschlimmerung gegeben ist (Tapia et al., 2014).

Die vorliegende Studie von Tapia et al. (2014) untersuchte die Auswirkungen einer Substitution von n-3 beziehungsweise n-6-Fettsäuren an genetisch adipösen Mäusen, die mit einer stark mit Fetten angereicherten Diät gefüttert wurden. Eine solche Ernährungsweise hat eine Akkumulation von Fetten im hepatischen Gewebe zur Folge, die einer Fettleber ähnelt. Mit Hilfe der Abreicherung von n-3-Fettsäuren, die durch die Fütterung gegeben war, und die anschließende Supplementation wurden die Auswirkungen auf grundlegende Mechanismen des Leberlipidstoffwechsels untersucht, wie die Senkung der Lipo- und Glukogeneserate durch die verminderte Expression von *sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c)*, die Verstärkung der β -Oxidation durch eine vermehrte Expression des metabol wirkenden PPAR α und die Hemmung der Bindung von Nf κ B an die DNA, wodurch ein mögliches Entzündungsgeschehen verhindert wird.

Tatsächlich zeigten die Ergebnisse der Studie eine eindeutige Steigerung der Expression der für PPAR α codierenden *messenger RNA (mRNA)*, die bei den an n-3-Fettsäuren verarmten Tieren umso stärker zu bewerten ist. Auch die Werte der Nf κ B-zu-PPAR α -Relation waren bei den Tieren der Vergleichsgruppe um ein Vielfaches höher ausgeprägt, und auch die Bindungsrate von Nf κ B zum entsprechenden Rezeptor war bei den Mäusen, die die mit n-3-Fettsäuren angereicherte Diät erhielten um mehr als das Fünfzehnfache erniedrigt. Dies wurde auch durch die verringerte Expression von Tumornekrosefaktor- α (TNF α) und IL-1 β bestätigt, deren Bildung ja direkt von Nf κ B abhängig ist. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein adipöses Geschehen eng mit den Expressionsraten der angeführten Proteine verbunden ist. Auch die entzündlichen Vorgänge, die bei der Bildung einer Fettleber und auch bei den darauffolgenden pathologischen Veränderungen eine wichtige Rolle spielen, können durch eine verstärkte Bildung des proinflammatorisch wirkenden Nf κ B bei einem Mangel an n-3-Fettsäuren erklärt und auch umgekehrt werden. Diese Veränderungen des Nf κ B-Spiegels sind auch an Patienten beobachtbar, die an einer hepatischen Steatose leiden (Tapia et al., 2014).

Die hier zugrundeliegenden Mechanismen der Wirkung der n-3-Fettsäuren auf

das PPAR α -System sind mehrfach aufgefächert; zum einen wird die Oxidation der Fettsäuren durch die erhöhte PPAR α -mRNA-Expression gesteigert, zum

anderen wird gleichzeitig die Expression von Adiponectin¹³ erhöht, was wiederum zu einer gesteigerten Phosphorylierung von PPAR α führt. Auch die n-3-Fettsäuren selbst wirken als Aktivatoren von PPAR α .

Auch die gemessene Verringerung der Lipogenese wird über die gesteigerte Anzahl an n-3-Fettsäuren gesteuert; dies geschieht durch ein Herabsetzen der Expression des Transkriptionsfaktors SREBP-1c, wodurch geringere Mengen der Fettsäuresynthetase exprimiert werden. Gleichzeitig üben die n-3-Fettsäuren eine Schutzfunktion auf die Leberzellen aus, indem sie das antioxidative Potential sowohl durch direkt wirkende (Abfangen von *reactive oxygen species* (ROS)) als auch durch indirekte Mechanismen (über die Aktivierung kernständiger Transkriptionsfaktoren wie *nuclear erythroid related factor 2* (Nrf2)) verbessern. Dem ausgeübten antioxidativen Effekt messen die Autoren besondere Bedeutung bei, da er möglicherweise eine positive Auswirkung auf die Insulinsensitivität hat.

Ein Absinken des n-3-Fettsäurespiegels in den Hepatozyten kann neben den oben angeführten Veränderungen auch noch über einen weiteren Pfad zu einer Wechselwirkung in der Fettsäureoxidation führen: Die Oxidationsprodukte der n-3-Fettsäuren sind erwiesenermaßen bedeutsam für die Expression von Genen, die für verschiedene mitochondriale und peroxisomale Proteine codieren, die eine wichtige Rolle im Zyklus der Fettsäureoxidation spielen (Tapia et al., 2014).

Eine Reduktion des Anteils an n-3-Fettsäuren in den Zellen der Leber und in den Adipozyten hat Auswirkungen auf die Insulinhomöostase und auf die Insulinsensitivität und trägt auch zum Entstehen oder zur Verschlimmerung einer Dyslipidämie bei. Doch auch am Skelettmuskel, der neben Adipozyten und Leberzellen als drittes Gewebe auf die Wirkung des Insulins angewiesen ist, trägt ein Mangel an n-3-Fettsäuren zu einer erniedrigten

¹³ Adiponectin: ein Protein, das von Adipozyten ausgeschüttet wird und dessen Serumkonzentration mit einem verbesserten Ansprechen auf die Insulinausschüttung assoziiert wird (nach: Fisman & Tenenbaum, S. 3, 2014).

Glukosetoleranz und Insulinsensitivität bei. In einer schwedischen Studie von Dangardt et al. (2012) wurde untersucht, welche Auswirkungen eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren bei adipösen Jugendlichen hat. Unter Gabe einer Dosis von 1,2 Gramm/Tag über drei Monate stellten sich Veränderungen ein, die aber interessanterweise nur bei den weiblichen Teilnehmern der Studie Signifikanz erreichten. Die Autoren schließen daraus, dass bei männlichen Jugendlichen entweder eine höhere Dosis oder eine längere Anwendungsdauer der Supplementation notwendig ist.

Bei Adipositas im jugendlichen Alter kommt es ebenso wie beim Erwachsenen zu einer Ablagerung von Lipiden innerhalb der Zellen – vergleichbar mit der vermehrten Einlagerung von Lipiden in die Leberzellen. Der Grund hierfür liegt entweder an der hyperkalorischen Ernährung, an Leberfunktionsstörungen oder Malfunktionen des Metabolismus innerhalb der Adipozyten, wobei auch eine verminderte Funktionalität der Fettsäureoxidation in den Mitochondrien der Skelettmuskelzellen infrage kommt. Dies führt auch im Muskel zu einer erniedrigten Insulinsensitivität. Die vorliegende Studie konnte anhand von Muskelbiopsien zeigen, dass die Supplementation von n-3-Fettsäuren zu einer Abnahme der Anzahl von Triacylglyceriden führt. Weiters wurde festgestellt, dass sich die Zusammensetzung der skelettmuskulären Phospholipide dahingehend veränderte, dass n-3-Fettsäuren vermehrt eingelagert wurden. Dies betraf auch die Phospholipidmembranen der Mitochondrien, was insofern interessant ist, da die Mitochondrien sowohl für die Verwertung von Fettsäuren als auch für Glukose verantwortlich sind. Eine Änderung der Membranstruktur könnte somit zu einer Änderung der Funktionalität führen, was im Fall der Studienteilnehmerinnen auch durch eine eindeutig veränderte Fettsäurezusammensetzung des in der mitochondrialen Innenmembran vorkommenden Phosphatidylethanolamin gezeigt wurde. Die Funktionalität änderte sich dahingehend, dass sich die Glukosetoleranz der Teilnehmerinnen verbesserte, was die Autoren auf eine gesteigerte Insulinsensitivität zurückführten. (Dangardt et al., 2012)

Bereits im Jahr 1998 wurde von Fisher et al. eine Studie durchgeführt, die Einblick in die Veränderungen des menschlichen Lipidmetabolismus von Typ 2 Diabetikern während der Aufnahme von Fischöl aus Heringen gab. Im Zuge

dieser Studie konnte festgestellt werden, dass sich eine Verschiebung der Lipoproteine unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren ergibt: Beim Gesunden führt eine Aufnahme von n-3-Fettsäuren zum Sinken des Triglyceridspiegels; auch bei den Typ 2 Diabetikern der Studie war dies der Fall, wobei hier ein Ansteigen der LDL-Fraktion bei gleichzeitigem Sinken der VLDL-Proteine zu beobachten war. Auch die Menge der *intermediate-density lipoproteins (IDL)*-Partikel stieg leicht an, wobei dies auf eine Veränderung der Partikelgröße zurückzuführen ist und nicht auf eine Verschiebung im Abbau. Der Anstieg der LDL-Teilchen beruht auf einer Gabelung im Metabolismus, aufgrund derer es bei einer gleichbleibenden Menge von Apolipoprotein B (ApoB) zu einem verstärkten Einbau der Triglyceride in LDL-Lipoproteine auf Kosten der IDL- und VLDL-Fraktion kommt. Insgesamt gesehen kommt es also zu einer Verringerung der triglyceridreichen Lipoproteine und zu einem Anstieg an LDL. (Fisher et al., 1998)

Eine andere Studie, die von Cruz-Teno 2012 durchgeführt wurde und sich mit den Auswirkungen von n-3-Fettsäuren auf den postprandialen Lipidmetabolismus bei am metabolischen Syndrom leidenden Patienten beschäftigte, ist die LIPGENE-Studie. Neben den bereits erwähnten Stoffwechseleränderungen, die durch das metabolische Syndrom ausgelöst werden, kommt es durch das veränderte Ansprechen auf die ausgeschüttete Insulinmenge zu einem entzündlichen Geschehen; dieses ist auf die Fettzellen, Lymphozyten und Monozyten beschränkt, in denen es zu einer Ausschüttung von Cytokinen und im Falle der Adipozyten zu einer gesteigerten Einwanderung von Makrophagen kommt. Eine solche Erhöhung der Entzündungsparameter und vor allem auch des NfκB-Spiegels wurde bereits von mehreren Studien als Folge einer fettreichen Mahlzeit beobachtet.

Die Teilnehmer der Studie wurden in zwei fettreich und zwei fettarm, aber kohlehydratreich ernährte Gruppen eingeteilt; für die Teilnehmer der fettreichen Gruppen wurden zusätzlich noch in eine gesättigte-Fettsäuregruppe und eine einfach-ungesättigte-Fettsäuregruppe unterteilt, während bei den beiden Kohlehydratgruppen der Unterschied in der Gabe von 1,24g n-3-Fettsäuren oder einem Placebo lag. Die Dauer dieser Studie

betrug 12 Wochen, die Wirksamkeit wurde bewertet, indem die Teilnehmer eine Testmahlzeit zu sich nehmen mussten und die Lipidstoffwechselveränderungen sowie die Entzündungsmarker gemessen wurden. Unter den Entzündungsmediatoren gab es mehrere, die nach Durchführung des Studienabschlusstests keinerlei Veränderungen zwischen den einzelnen Gruppen zeigten; zu diesen gehörten TNF α , Matrix-Metalloprotease-9 (MMP-9) und IL-6, deren Genexpressionsraten nach der Konsumation der Abschlussmahlzeit anstiegen. Auch der Plasmaspiegel der nicht-veresterten Fettsäuren blieb unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Testgruppe gleich. Die Werte der Nf κ B-Aktivität sanken in zwei der vier Gruppen, nämlich der einfach-ungesättigte-Fettsäuregruppe und der Kohlehydrat-Verum-Gruppe, wobei das Absinken in der erstgenannten Gruppe deutlicher war. Zudem wurden Werte für die Aktivität der mRNA von I κ B α , ein Inhibitormolekül, an das Nf κ B im Cytosol gebunden ist (die Wirkung von Nf κ B entwickelt sich erst durch die Abspaltung von I κ B α und anschließende Phosphorylierung), gemessen; dabei konnte eine Steigerung nur innerhalb der einfach-ungesättigte-Fettsäuregruppe beobachtet werden, bei der Kohlehydrat-Verum-Gruppe kam es jedoch zu einem leichten Absinken der Aktivität. Die Studie fand bezüglich der mRNA von TNF α kaum Unterschiede; die Verlaufskurve über die vier Stunden nach der Aufnahme der Testmahlzeit ist bei allen vier Gruppen sehr ähnlich und weist kaum Unterschiede auf. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass unter der einfach ungesättigte Fettsäuren enthaltenden Diät der Spiegel der mRNA von MMP-9, einer Metalloproteinase, die auch an der Entstehung von Schaumzellen bei arteriosklerotischen Veränderungen eine Rolle spielt, abfiel. Die Autoren erklären dies damit, dass nach einer besonders fettreichen Mahlzeit die Werte für ROS ansteigen, wodurch eine Entzündungsantwort ausgelöst wird, die via TNF α auch die Expression von MMP-9 auslöst. Alle diese Ergebnisse zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Nahrung und entzündlichen Veränderungen; die Rolle der n-3-Fettsäuren ist in dieser Studie von untergeordneter Bedeutung, was möglicherweise auch an der kurzen Dauer liegt. (Cruz-Teno et al., 2012)

Neben diversen anderen bereits angeführten negativen Auswirkungen besteht bei an Diabetes Erkrankten auch ein erhöhtes Risiko für eine Oxidation der

DNA-Stränge. In der vorliegenden Studie von Müllner et al. (2013) wurde untersucht, inwieweit sich eine Ernährungsumstellung in Kombination mit einer erhöhten Zufuhr einer Ölmischung, die eine hohe Anzahl an PUFA enthielt, auswirkt. Dabei konnte innerhalb der Verumgruppe sowohl bei einem HbA1c von unter 7 als auch darüber eine signifikante Reduktion an Strangbrüchen festgestellt werden. Gleichzeitig konnte ausgeschlossen werden, dass diese Reduktion auf einer erhöhten Reparaturrate der DNA-Stränge zurückzuführen ist, da die entsprechenden Biomarker hierfür kaum Veränderungen zeigten. Die verminderte Anzahl an Strangbrüchen war besonders deutlich bei den an Diabetes Typ I oder Typ II leidenden Patienten ausgeprägt; für die Teilnehmer, die diese Erkrankungen nicht hatten, zeigte die Intervention einen deutlich geringeren Effekt. Die Auswirkungen der Studie waren nicht nur für den Zeitraum der Studie selbst zu beobachten, sondern auch noch, in geringerem Ausmaß, 8 Wochen nach Beendigung der Intervention. Auch was den HbA1c-Wert der an Diabetes erkrankten Teilnehmer betrifft, so konnte eine statistisch signifikante Verringerung bereits nach 4 Wochen belegt werden. Dieser Effekt hielt die gesamte Studiendauer an und konnte auch noch 8 Wochen nach der Beendigung belegt werden. Die erreichten Effekte insgesamt waren bei den Patienten, deren HbA1c-Wert zum Beginn der Untersuchung über 7 lag, stärker ausgeprägt (Müllner et al., 2013).

3.3.2. Folgeschädigungen

Eine Schädigung von Blutgefäßen, ebenso wie von Niere oder Retina, ist schon beim gesunden Menschen als schwere Erkrankung einzustufen; in Anbetracht dessen, dass etwa 80% aller Typ 2 Diabetiker zusätzlich zur veränderten Insulinsensitivität auch einen erhöhten BMI aufweisen, der an sich schon in vielen Fällen mit erhöhtem Blutdruck und anderen Komplikationen einhergeht, erscheinen diese Folgeerkrankungen noch bedrohlicher.

Fettgewebe, vor allem wenn es sich zum Hauptteil im Bauchbereich

ansammelt, kommt einem Organ gleich, das endokrine Wirkungen auf seine Umgebung ausüben kann. Durch die verstärkte Aufnahme von freien Fettsäuren aus dem Blutkreislauf kommt es, wie Yang et al. (2013) beschreiben, zu einer Überblähung der Adipozyten, die bei weiterer erhöhter Aufnahme zu einem Gewebsumbau führt. Dieser Umbau, oder Hyperplasie, geht mit einer Neubildung von versorgenden Blutgefäßen und Matrixproteinen einher, die für den Aufbau der neu entstehenden Zellen notwendig sind. Zugleich aber kommt es durch die angeführten Prozesse zu einem Einstrom von Zellen des Immunsystems wie zu einer Ausschüttung von Adipocytokinen¹⁴ und freien Fettsäuren durch die Adipozyten selbst. Die freien Fettsäuren tragen zur Hemmung der Signalweiterleitung an den Insulinrezeptoren und damit zur Entwicklung einer Insulinresistenz bei (Yang et al., 2013).

Ein Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes, metabolischem Syndrom und dem Risiko für koronare Herzerkrankungen (KHK) ist, wie Grundy (2006) darlegt, natürlich allein schon durch mehrere Faktoren, die das metabolische Syndrom umschließt, gegeben. Doch auch diagnostisch nicht ausschlaggebende pathologische Veränderungen, wie beispielsweise die Erhöhung der Entzündungsfaktoren, tragen dazu bei, das Risiko zu erhöhen. Schon bei Patienten, die an metabolischem Syndrom leiden ohne Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt zu haben, steigt das Risiko an einer KHK zu erkranken um etwa das 5-fache an, während bei bestehendem metabolischem Syndrom mit Typ 2 Diabetes die Gefährdung um ein Weiteres ansteigt. Jedoch ist nicht nur das Risiko von KHK durch Typ 2 Diabetes erhöht, die Kombination führt zu einer Reihe weiterer möglicher Erkrankungen wie hepatischer Steatosis oder Gallensteinen (aus Cholesterin bestehend). Somit ist verständlich, dass Patienten, die am metabolischen Syndrom leiden, auch als risikobehaftet für zukünftige Komorbiditäten angesehen werden müssen (Grundy, S. 1094, 2006).

Sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern kommt es, wie Kowluru et al. (2014) beschreiben, mit Fortschreiten der Erkrankung zu einem steigenden Risiko Mikroangiopathien zu entwickeln. Besonders problematisch sind diese im

¹⁴ Adipocytokine: allgemeiner Terminus, der die Vielzahl der von weißem Fettgewebe gebildeten bioaktiven Moleküle umschreibt. Hierzu zählen unter anderem Adiponektin, TNF α , Osteoprotegerin und IL-1 sowie IL-6 (nach: Fisman et al., S. 2, 2014)

Bereich des Auges, wo einerseits das Gewebe durch die hohe Anzahl der mehrfach ungesättigten Fettsäuren gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies, die durch oxidativen Stress entstehen, besonders gefährdet ist und andererseits durch die Diabeteserkrankung ein Entzündungsgeschehen ausgelöst wird, wobei ein Anstieg von NfκB, Wachstumsfaktoren und proinflammatorischen Faktoren wie das *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) und IL-1β zu verzeichnen ist. Außerdem wird durch den steigenden oxidativen Stress die Funktionalität der Mitochondrien beeinträchtigt, indem die Superoxidradikale ansteigen, wodurch die Zahl der Mitochondrien sinkt und gleichzeitig die mitochondriale DNA (mtDNA) geschädigt wird. Dies führt zu einer verminderten Expression von mtDNA-codierten Proteinen, von denen einige die Aufgabe haben, in der Elektronentransportkette freie Radikale abzufangen; durch den entstehenden Mangel an Proteinen wird auch diese Funktion eingeschränkt (Kowluru et al., 2014).

Besonders durch das Absterben von Endothelzellen kommt es auch zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße, Mangeldurchblutung und, ausgelöst durch die erhöhte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie *vascular endothelial growth factor* (VEGF), zu einer Revaskularisation¹⁵, deren negative Auswirkungen auf das Sehvermögen und die Physiologie des Auges in Kapitel 5 abgehandelt werden. Um eben dieses Absterben der Endothelzellen zu minimieren, werden Endothelvorläuferzellen (*endothelial progenitor cells, EPC*) im Knochenmark synthetisiert und ausgeschüttet, um dann am Ort der Verletzung in reguläre Endothelzellen zu differenzieren; die Funktionalität der EPCs bei Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, ist allerdings eingeschränkt, wodurch die oben angeführten pathologischen Veränderungen nicht mehr behoben werden können. Der hier zugrundeliegende Mechanismus dürfte wohl darauf beruhen, dass beim diabetischen Patienten ein Mangel an DHA vorliegt; DHA hemmt die saure Sphingomyelinase, die als Enzym den Abbau von Sphingomyelin zu Ceramid in den EPCs ausführt, wodurch eine normale Funktion nicht mehr

¹⁵ Revaskularisation: Das erneute Einwachsen von Blutgefäßen in ein zumindest zeitweise unversorgtes Areal. (nach: Roche, S. 1594, 2003)

gegeben ist. Die Menge der gemessenen sauren Sphingomyelinase korrespondiert direkt mit dem Level an oxidativem Stress, dem das Gewebe unterliegt. In einer Studie aus dem Jahr 2013 von Tikhonenko et al. an Ratten, die an Diabetes mellitus Typ 2 litten, konnte festgestellt werden, dass bei den Tieren, die über die Nahrung DHA aufnahmen, kein Anstieg - wie bei der Placebogruppe beobachtet - an saurer Sphingomyelinase stattfand. Dieser Befund ist dadurch erklärbar, dass die saure Sphingomyelinase unterschiedliche Affinität zu verschiedenen Substraten aufweist: Die bevorzugten Verbindungen bestehen aus eher kurzkettigen Kohlenwasserstoffen mit einer Doppelbindung, wodurch sich auch die erhöhten Mengen an eben diesen Ketten bei den diabetischen Tieren erklären lassen. DHA und ähnliche, mehrfach ungesättigte und deutlich längere Ketten sind als Substrat sekundär. Auch die Abbauprodukte, die bei diesen Vorgängen entstehen, wirken proinflammatorisch, da sie die Tendenz aufweisen sich zu verbinden, wodurch die Signalstärke des entzündungsauslösenden Reizes verstärkt wird.

Bei den Tieren der Verum-Gruppe konnte außerdem ein verminderter Spiegel von IL-1 β , IL-6 und ICAM-1 gemessen werden, während bezüglich der Wachstumsfaktoren keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Im Zuge dieser Studie konnte bei der Verum-Gruppe eine Vermeidung des Verlusts von retinalen Blutgefäßen gezeigt werden, was einer deutlichen Abschwächung der Symptomatik der diabetischen Retinopathie gleichzusetzen ist. Die dargestellten biochemischen Veränderungen des Gefäßendothels bei Diabetes mellitus Typ 2 spielen natürlich nicht nur am Auge eine Rolle, sondern sind vielmehr generalisiert anzutreffen. Gerade die peripheren mikroangiopathischen Schädigungen sind bei dieser Erkrankung nicht zu unterschätzen, da sie oftmals zu kaum behebbaren Veränderungen führen. Ebenso hat der Mechanismus EPC-saure Sphingomyelinase auch bei größeren Blutgefäßen Auswirkungen; dadurch lässt sich eventuell auch die gesteigerte Lebenserwartung der Tiere aus der Verum-Gruppe erklären.

Ein weiterer Punkt, der durch diese Studie aufgedeckt wurde, betrifft die frühen Stufen eines entzündlichen Geschehens: Die Menge an mRNA, die für IL-1 β , IL-6 und ICAM-1 codiert, war bei den diabetischen Ratten der Placebogruppe deutlich höher als in der Verum-Gruppe. Innerhalb der Verum-Gruppe konnten

die erhöhten Levels durch die Gabe von DHA wieder auf als normal zu bewertende Mengen zurückgeführt werden (Tikhonenko et al., 2013).

3.3.3. Ernährungseinflüsse

In einer groß angelegten Studie an mehr als 43.000 Singapurchinesen wurden Zusammenhänge zwischen n-3-Fettsäuren aus marinem und nichtmarinem Ursprung (EPA und DHA beziehungsweise ALA), n-6-Fettsäuren, dem Verhältnis zwischen beiden (n-3:n-6 ratio) und einem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die α -Linolensäure wurde zum einen wegen der physiologischen Konversionsrate und zum anderen, weil die untersuchte Population rein über die Nahrung einen hohen Prozentsatz von ALA aufnimmt, mit in die Untersuchung aufgenommen. Dadurch ist die Studie natürlich auf Ernährungsverhalten basierend, stellt aber aufgrund ihrer Größe und Dauer eine gute Vergleichsmöglichkeit zwischen den einzelnen Einflussfaktoren und der daraus resultierenden Inzidenz dar.

Das Ergebnis der Studie von Brostow et al. (2011) war ein inverser Zusammenhang zwischen der gesamten Aufnahmemenge an n-3-Fettsäuren und Diabetes mellitus Typ 2; bei näherer Betrachtung der Quelle der Fettsäuren kamen allerdings die Autoren zu dem Schluss, dass diese Beziehung allein auf der Aufnahme von Fettsäuren aus nichtmarinen Quellen basiert. Eine Abhängigkeit der Inzidenz von Fettsäuren marinen Ursprungs konnte laut den Autoren nicht festgestellt werden. Auch ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von n-6-Fettsäuren beziehungsweise der n-3:n-6 ratio konnte in dieser Studie nicht belegt werden.

Die vorliegende Studie ist allerdings aus mehreren Gründen nicht als allgemein gültig zu betrachten: So wurde sie trotz ihrer Größe an einer Population durchgeführt, die in einem geographisch sehr engen Gebiet lebt und wenig Heterogenität in der Ernährungsweise zeigt, und weiters ist der Metabolismus der n-3-Fettsäuren, wie auch an anderer Stelle (Kapitel 7)

diskutiert werden wird, aufgrund von genetischen Unterschieden zwischen ostasiatischen und kaukasischen Populationen verschieden (Brostow et al., 2011).

In einer Studie jüngeren Datums von Karlström et al. (2011) wurde versucht Effekte von n-3 und n-6-Fettsäuren, die rein über die Nahrung aufgenommen wurden, zu vergleichen. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich ebenfalls um Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 leiden. In der n-6-Gruppe waren sowohl beim Nüchtern-Insulinspiegel, der Insulinsensitivität und *Insulin-area under the curve* (AUC) signifikante Anstiege zu beobachten, die von der n-3-Gruppe nur im Bezug auf den Sensitivitätswert annähernd erreicht werden konnten. Die Werte der n-3-Gruppe weisen insgesamt eine ähnliche Richtung wie die der n-6-Gruppe auf, nur dass hier die Effekte weniger stark ausgeprägt sind. In Anbetracht der bereits diskutierten negativeren Auswirkungen der n-6-Fettsäuren auf verschiedene andere Stoffwechselvorgänge erscheinen diese Erkenntnisse jedoch abgeschwächt. Bezüglich des Lipidmetabolismus kam es allerdings in der n-3-Gruppe zu stärkeren Veränderungen:

	n-6	n-3
Serum-Cholesterin	-15	-20
Serumtriglyceride	-30	-47
VLDL Cholesterin	-37	-61
VLDL Triglyceride	-34	-55
LDL Cholesterin	-9	-12
LDL Triglyceride	-18	-19
HDL Cholesterin	-13	-16
HDL Triglyceride	-34	-47
Apolipoprotein B	-9	-16

Änderungen der Werte gegenüber den Ausgangswerten in Prozent (nach Karlström et al, S. 29, 2011)

Hier ist anzumerken, dass die deutlich gesunkenen Werte der Gesamttriglyceride vor allem auf die verringerte VLDL-Triglyceridsynthese

zurückzuführen sind; die Autoren bemerken auch, dass die niedrigeren Werte an HDL – sowohl als Triglycerid als auch als Cholesterin – wahrscheinlich auf die durch die Diät insgesamt gesunkene Aufnahme von Nahrungsfetten zurückzuführen sind. Zusammenfassend schließen die Verfasser aus den gefundenen Daten, dass sich die Metabolismen unter beiden Diäten verbesserten, die höheren Glukosespiegel der n-3-Gruppe aber durch die deutlicher gesenkten Werte der Lipoproteine insgesamt kompensiert werden (Karlström et al., 2011).

3.3.4. Andere Untersuchungen

Eine indische Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte mögliche Auswirkungen eines Öls aus der Alge *Schizochytrium sp.*, das DHA, DPA und EPA enthält, wobei der Anteil an DHA am deutlich höchsten ist. Es wurde die Frage verfolgt, inwieweit eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren aus dem Öl dieser Alge einen Einfluss auf die postprandialen Veränderungen im Lipoprotein- und Triglyceridhaushalt hat. Dies ist natürlich für die Behandlung von Typ 2 Diabetikern von Bedeutung, da bei Patienten dieser Erkrankung ohnehin in den meisten Fällen bereits eine Dyslipidämie mit deutlich erhöhten Triglyceridspiegeln vorliegt.

Doughman et al. (2013) kamen zu dem Ergebnis, dass DHA in weitaus höherem Maße zu einer Senkung des postprandialen Triglyceridspiegel beiträgt als EPA. Dem liegt zugrunde, dass DHA verglichen mit EPA schnell und effizient in die Leber aufgenommen wird und danach als Bestandteil der VLDL-Partikel wieder in den Blutstrom abgegeben wird. Ebenso konnten in den Bruchstücken (*remnants*) der LDL-Partikel hohe Konzentrationen von DHA nachgewiesen werden, unabhängig davon, ob DHA oder EPA zusätzlich zur Ernährung aufgenommen wurde. Die Studie verweist hierbei auf eine mögliche, sich anpassende hohe Umbaurate von EPA zu DHA in der Leber. Zwar konnte in der Studie kein Effekt auf die Sensitivität der Zellen gegenüber dem ausgeschütteten Insulin nachgewiesen werden, doch weisen die Autoren auf einen positiven Zusammenhang zwischen der

aufgenommenen Menge DHA und einem Absinken des Triglyceridspiegels vor allem bei Patienten mit bestehender Hypertriglyceridämie hin. (Doughman et al., 2013)

Eine weitere Studie von Kowluru et al. (2014), die an diabetischen Ratten durchgeführt wurde, testete eine Kombination aus mehreren Wirkstoffen, darunter n-3-Fettsäuren, Zeaxanthin, Lutein und Liponsäure. Auch bei diesen Versuchstieren kam es durch die Erkrankung zur Degeneration und zum Absterben von Kapillarzellen im Auge; weiters waren die Spiegel von VEGF, IL-1 β und Nf κ B erhöht. Der um 50% angestiegene Wert für den *vascular endothelial growth factor* (VEGF) konnte durch die Supplementation auf normale Werte gesenkt werden, ebenso wie die Werte für Nf κ B in der Verum-Gruppe denen von nicht erkrankten Tieren ähnelten. Auch der Anstieg von IL-1 β konnte durch die Supplementgabe verbessert werden, was bedeutet, dass die relevanten Marker für Entzündungen ebenso sanken wie die Marker für ein *remodelling* der Blutgefäße. Bezüglich der Hyperglykämie, unter der die Tiere litten, kann gesagt werden, dass sich keine Verbesserung einstellte, ebensowenig wie bei den gemessenen HbA1c-Werten (Kowluru et al., 2014).

Die in der Studie von Kowuru et al. (2014) erzielten Ergebnisse weisen natürlich auf die positive Wirkung dieser speziellen Ergänzung zur normalen Nahrung hin, allerdings ist es kaum möglich Schlüsse darüber zu ziehen, welcher Bestandteil welchen Effekt auslöste. Lutein und Zeaxanthin sind beides Carotinoide, die sich bevorzugt im Gewebe des Auges, besonders der Retina, anreichern; wohl üben sie einen schützenden Effekt auf die retinalen Kapillarzellen aus und verringern

so die Apoptose¹⁶ dieser Zellen. Das Absinken der Entzündungswerte kann den n-3-Fettsäuren zugeschrieben werden, wobei hier auch ein Augenmerk auf die antioxidativen Eigenschaften der Carotinoide zu legen ist, da sich diese beiden Bestandteile wahrscheinlich synergistisch ergänzten. Ein erhöhter Wert an Antioxidantien wurde auch bereits mit einer niedrigeren Menge an VEGF in Verbindung gebracht, wodurch die Frühstadien der Degeneration der kapillaren

¹⁶ Apoptose: bezeichnet den programmierten Zelltod, wobei sowohl alle Prozesse die zur Fragmentierung der Zelle als auch die darauf folgende Phagozytose der Zellbestandteile gemeint sind. (Nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 128, 1999)

Zellen, charakterisiert vor allem auch durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Membran, in ihrer Schwere vermindert werden konnten (Kowluru et al., 2014).

Die Wirkung des Insulins beginnt durch die Bindung des Moleküls an den Rezeptor; nach erfolgter Bindung ist es allerdings notwendig, dass ein weiteres Molekül daran bindet um eine Signalkaskade auszulösen und zwar das Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS), von dem es sowohl Typ 1 als auch Typ 2 gibt. Dieses Substrat bindet an den Insulin-Rezeptor-Komplex, wodurch es zur Phosphorylierung des Substrates und zur Bindung weiterer Moleküle kommt (wie beispielsweise des *Insulin-like growth factor* (IGF)), die ihre Wirkung dann innerhalb der Kaskade weitergeben.

Innerhalb des menschlichen Genoms können Polymorphismen¹⁷ auftreten; je nach Art und Lage kann dies unterschiedlichste Auswirkungen haben. Polymorphismen, genauer *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), die die Expression von IRS-2 betreffen, wurden im Zuge der LIPGENE-Studie untersucht. Eine Unterexpression des IRS-Gens stellt, ebenso wie ein Verlust in der Funktionalität des IRS-Moleküls, möglicherweise einen Faktor dar, der Insulinresistenz, Versagen der β -Zellen und Diabetes mellitus Typ 2 zur Folge hat.

Bei einer genaueren Untersuchung der Polymorphismen des IRS-2 konnte im Zuge verschiedener Studien festgestellt werden, dass ein solcher Polymorphismus Auswirkungen auf den Nüchterninsulinspiegel, die Regulation des Körpergewichts, die glukosestimulierte Ausschüttung von Insulin, die Masse der β -Zellen und ihrer Entwicklung haben kann. Die vorliegende Studie von Perez-Martínez (2012) untersuchte nun einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Nahrungsfetten und den einzelnen Allelen der SNPs rs2289046, rs1865434 und rs4771646. Die Population der Studie unterteilte sich in 3 Gruppen: den A/A-Genotyp, den A/G-Genotyp und den G/G-Genotyp, wobei die beiden letztgenannten in eine Gruppe zusammengefasst wurden (Perez-Martínez et al., 2012).

¹⁷ Polymorphismus: Bezeichnet das Auftreten von mehreren Varianten eines Gens innerhalb einer Population. Ist nur ein einzelnes Basenpaar von dieser Veränderung betroffen, so wird dies als *single nucleotide polymorphism* bezeichnet. (nach: Böcker, S. 148, 2004)

Hierbei bezeichnet A Adenin und G Guanin, die Nukleotidbasen, die bei den jeweiligen Phänotypen ausgetauscht sind, wodurch die einzelnen Allele entstehen. Diese werden nach der relativen Häufigkeit ihres Auftretens in *minor* und *major* unterteilt (Crawford & Nickerson, 2005).

Es konnten verschiedene Interaktionen zwischen n-3-Fettsäuren, MUFAs und den erwähnten Genen beobachtet werden, wodurch der Schluss nahelegt, dass Patienten, die an metabolischem Syndrom leiden, eine positive Wirkung durch eine Erhöhung der n-3-Fettsäureaufnahme erzielen können. Dies trifft allerdings nicht für alle untersuchten Genotypen zu; nur diejenigen Probanden, die ein G-Allel trugen und gleichzeitig die höchsten n-3-Fettsäurespiegel aufwiesen, zeigten einen erniedrigten Nüchtern-Insulinspiegel und einen niedrigeren Wert beim *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), einem Modell, mit dem die Insulinresistenz beschrieben wird, im Vergleich mit den A/A-Trägern. Bei den Probanden, die das A/A-Allel trugen, konnten ähnliche Ergebnisse bei den höchsten MUFA-Spiegeln beobachtet werden. Somit kann gesagt werden, dass laut der vorliegenden Studie Personen mit dem G-Allel von einer erhöhten Aufnahme von n-3-Fettsäuren profitieren, während Träger des A/A-Allels aus einer gesteigerten Ingestion von MUFAs einen Nutzen ziehen können. Den Zusammenhang zwischen der erhöhten Aufnahme und der Auswirkung auf das IRS-2-Molekül erklärt die Studie über zwei möglich Wege: entweder durch eine gesteigerte Expression oder durch eine gesteigerte Aktivität des IRS-2-Gens. Bei weiteren Untersuchungen, wie der unmittelbaren Reaktion auf eine Erhöhung des Glukosespiegels, konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, woraus die Autoren schließen, dass es sich bei den Wirkungen ausschließlich um Faktoren handelt, die die Insulinsensitivität steigern (Perez-Martinez et al., 2012).

4. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf chronische Lungenerkrankungen

4.1. Die physiologischen Gegebenheiten

4.1.1. Chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), auch unter der deutschen Bezeichnung chronisch-obstruktive Bronchitis bekannt, stellt, wie Viegi et al. (2007) beschreiben, eine dauerhafte Erkrankung der Lunge dar, die durch eine Verminderung des Atemvolumens charakterisiert ist. Sowohl nach der Definition der *Global Initiative for chronic obstructive lung disease* als auch der *European respiratory society* ist diese Abnahme grundsätzlich nicht reversibel, sondern sogar progredient. Als Auslöser dieser Erkrankung wird an erster Stelle Zigarettenrauch genannt, wobei auch das chronische Einatmen anderer entzündungsauslösender Gase zum Auftreten einer COPD führen kann (Viegi et al., 2007).

Klinisch gesehen ist COPD eine chronische Entzündung, die aber im Unterschied zu Asthma bronchiale nicht durch ein Allergen ausgelöst wird, sondern durch eine langandauernde Belastung des Lungengewebes durch Schwebepartikel. Diese werden im Rahmen der Immunantwort von Phagozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (im Gegensatz zu Asthma bronchiale, bei dem die endogenen Auslöser eosinophile Granulozyten darstellen) bekämpft. Durch diese andauernde Aktivierung der Immunantwort kommt es zu einer Fibrosierung des betroffenen Gewebes, während gleichzeitig ein Überangebot von reaktiven Sauerstoffspezies und proteolytischen Enzymen besteht. Daraus resultiert, wie bei jedem akuten Entzündungsprozess, eine Schwellung der Schleimhaut, die wiederum eine Überaktivierung der Becherzellen nach sich zieht. Eine vermehrte Schleimproduktion und damit verbunden eine Verengung der Lumina in den Alveolen ist die Folge. Diese Schleimansammlung zwingt den Patienten zu dauerndem Abhusten; die chronische Belastung führt zu einer Dehnung der kleinsten Lungenbläschen und im Verlauf der Erkrankung damit zu einem vergrößerten Totraumvolumen. Dieses Totraumvolumen bezeichnet Bezirke, die stark überdehnt sind, und neben Bereichen existieren, die durch die

erwähnten Verengungen und fibrösen Bereiche nur mehr schlecht belüftet sind. Die Kombination dieser Faktoren führt zum einen dazu, dass die Lunge nur sehr unterschiedlich beatmet werden kann, und zum anderen begünstigt die verstärkte Schleimbildung eine durch Keime hervorgerufene Entzündung (Egger, 2005).

4.1.2. Asthma bronchiale

Ebenso wie COPD ist Asthma bronchiale eine chronische Entzündung des Lungengewebes, bei der die Atmung stark beeinträchtigt ist. Zwei Formen werden hierbei unterschieden: das intrinsische Asthma, das auf einer Hyperreaktivität beruht und oftmals angeboren ist, und die allergische Form, bei der ein einzelnes Allergen der Auslöser ist. Darin liegt auch das Unterscheidungsmerkmal zwischen COPD und Asthma bronchiale: Bei COPD handelt es sich um eine langandauernde Exposition gegenüber einer chemischen Noxe¹⁸, während bei Asthma zwar oft eine chronische Exposition vorliegt, aber bereits das erste Allergen eine Reaktion auslöst. Bei einer asthmatischen Reaktion kommt es zu einer verstärkten Bildung der Leukotriene (LT) LTC₄, LTD₄ und LTE₄ durch die Mastzellen; alle drei haben eine stark bronchokonstriktorische Wirkung, die zu einem Ungleichgewicht zwischen Ein- und Ausatemvolumen und in weiterer Folge zu einer gestörten Ventilation führt. Zusätzlich zur Sezernierung der erwähnten Leukotriene schütten die Mastzellen Eotaxin und Histamin aus; diese aktivieren wiederum eosinophile Granulozyten. Lysosomale Enzyme werden von ihnen abgegeben und schädigen das Epithel, wodurch weiteren Allergenen Zutritt möglich ist.

Zusätzlich zu diesen Effekten kommt es zu einem Umbau der Atemwege: Durch den *transforming growth factor*- β (TGF- β) ausgelöst kommt es zu einer Versteifung der umgebenden Wände und gleichzeitig zu einer Zunahme an schleimbildenden Zellen. Das Überangebot an sezerniertem Schleim kann von den Flimmerzellen nicht mehr ausreichend abtransportiert werden und es

¹⁸ Noxe: ein exogener Stoff, der eine gesundheitschädigende Wirkung besitzt. Unterschieden werden dabei chemische, biologische, physikalische und physikalisch-chemische Noxen. (nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 1421, 1999)

kommt zu einer Ansammlung von Schleim.

Weiters werden durch Nervenschädigungen vermehrt Neuropeptide freigesetzt, die ihrerseits wieder bronchokonstriktorisch wirken und außerdem einen Effekt auf die Hustenreflexzonen der Lunge haben. Dadurch kommt es schon bei einer geringen Reizung zu einem Hustenreflex (Egger, 2005).

Durch die Aktivierung der Immunantwort werden, wie Wood et al. (2003) beschreiben, außerdem Interleukine ausgeschüttet, allen voran IL-5 und IL-8, die ihrerseits eosinophile und neutrophile Granulozyten aktivieren. In diesen Zellen kommt es nun zu einem sogenannten *respiratory burst*, einer gesteigerten Aufnahme von Sauerstoff in die Zellen, der über diverse Peroxidasen und Superoxidasen (Superoxiddismutase, Eosinophile Peroxidase, Myeloperoxidase) zu reaktiven Sauerstoffspezies, *reactive oxygen species* (ROS), oxidiert wird. Zu diesen ROS gehört unter anderem H_2O_2 , das als Biomarker in der Ausatemluft von Asthmatikern eine große Rolle spielt.

Wie sich reaktive Sauerstoffspezies auf die akute und chronische Entzündung auswirken, wurde bereits in Kapitel 2 ausführlich dargelegt.

Eine geringere Rolle als Biomarker der Immunreaktion bei Asthmatikern spielen außerdem die *reactive nitrogen species* (RNS), bei denen durch eine cytokinvermittelte Produktion Nitrosyl gebildet wird. Dieses kann einerseits zum Nitrit reduziert werden, das natürlich eine stark oxidative Wirkung auf das umgebende Gewebe zeigt, und andererseits mit Sauerstoffradikalen zum Peroxynitrit reagieren. Peroxynitrit beeinflusst die Fettsäureoxidation (Wood et al., 2003).

Hier sei auch die Entstehung von Isoprostanen erwähnt. Diese entstehen durch die Oxidation von membranständigen Fettsäuren wie Arachidonsäure, nicht wie die Prostaglandine über den COX-Weg. Die Isoprostane stellen eine Gruppe von Gewebshormonen dar, die analog zu den Prostaglandinen aufgebaut werden, aber andere Effekte auslösen. Das am besten erforschte Isoprostan, 8-iso-Prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$, löst an glatten Muskelzellen eine Kontraktion aus; dies führt aufgrund des räumlichen Aufbaus der Lunge zu

Verengungen. Es wurden Nachweise für eine erhöhte Isoprostankonzentration bei so verschiedensten Erkrankungen wie beispielsweise koronarer Herzkrankheit, Hypercholesterinämie, Arteriosklerose und Morbus Alzheimer erbracht.

Damit zählen sie zu den wichtigsten Markern für oxidativen Stress, die heute zur Verfügung stehen. (Janssen, 2001)

4.2. Die Studien

4.2.1. Chronic obstructive pulmonary disease

Zusätzlich zum Entzündungsgeschehen in der Lunge besteht bei COPD vor allem in späteren Stadien der Erkrankung die Gefahr einer Kachexie¹⁹. Diese ist charakterisiert durch einen andauernden Verlust an Körpermasse, der durch erhöhte Nahrungszufuhr nicht behoben werden kann. Dies belegt, dass Patienten, die an COPD leiden, eine erhöhte Metabolisierungsrate aufweisen, wobei der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht identifiziert werden konnte. Möglicherweise besteht, Schols (2003) zufolge, ein Zusammenhang zwischen dem Überblähen der Lunge bei gleichzeitig erhöhtem Totraumvolumen und einem starken Leistungsanstieg der Atemmuskulatur, der wiederum zu gesteigerten Sauerstoffverbrauch in diesen Geweben führt (Schols, 2003).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit nach Nguyen et al. (1999) für das erhöhte Auftreten einer Kachexie bei Patienten mit einer COPD im Endstadium zeigen Nguyen et al. auf. In ihrer Studie weisen sie darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten *resting energy expenditure* (Ruheenergieverbrauch) und der Konzentration an TNF α besteht. Ein erhöhter TNF α -Spiegel führt dazu, dass die Konzentration an Katecholaminen, die eine

¹⁹ Kachexie: Mit starkem Untergewicht einhergehender Verfall der körperlichen Kräfte unterschiedlicher Genese. (Nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 1001, 1999)

stoffwechselsteigernde Wirkung besitzen, und die Rate der Proteolyse steigen. Diese beiden Vorgänge führen zu einer eindeutigen Erhöhung des Ruheenergieverbrauchs und können somit das Entstehen einer Kachexie erklären (Nguyen et al., 1999).

TNF α löst, wie Fulton et al. (2013) beschreiben, außerdem eine Kaskade aus, die Nf κ B beinhaltet. Nf κ B kann in seiner Aktivität durch n-3-Fettsäuren reduziert werden, wobei diese Erkenntnisse aufgrund der hochkomplexen Zusammenhänge noch nicht eindeutig belegt werden konnten. Nf κ B muss vor seiner Transskription im Zellkern erst aktiviert werden; dieser Schritt der Aktivierung wird möglicherweise durch n-3-Fettsäuren verhindert, wodurch in weiterer Folge weniger proinflammatorische Cytokine und Leukotriene ausgeschüttet werden. Dies wiederum führt zu einer weniger stark ausgeprägten Entzündung der betroffenen Gewebe (Fulton et al., 2013).

Es ist weiters zu erwähnen, dass hierbei auch die Möglichkeit eines genetischen Polymorphismus (TNF α -308), der besonders bei Patienten mit bestehender COPD auftritt und Auswirkungen auf den TNF α -Spiegel dieser Patienten haben könnte, besteht (Schols, 2003).

Im Zuge der Kachexie kommt es bei COPD-Patienten oft auch zu einem signifikanten Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft. Die verminderte Maximalkraft ist auch mitverantwortlich für die Bewegungsarmut, die wiederum zu einem weiteren Schwinden der Maximalkraft führt. In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie von Broekhuizen et al. (2005) wurden den Teilnehmern in der Verum-Gruppe 700mg EPA, 340mg DHA und 1200mg ALA verabreicht, um einen möglichen Einfluss der Fettsäuren auf die Belastungsfähigkeit und die Skelettmuskelkraft zu messen. Nach 8-wöchiger Einnahme des Fettsäuregemisches war die physische Maximalbelastung der Verum-Gruppe gegenüber der Placebogruppe um 9,7 Watt erhöht, während die Dauer der Belastung um 4,3 Minuten gesteigert wurde. Allerdings war diese Leistungserhöhung nicht auf einen Zuwachs an Muskelmasse zurückzuführen, sondern vielmehr auf eine gesteigerte pulmonale Austauschrate, die es den Patienten ermöglichte größere

Anstrengungen zu ertragen. Laut den Autoren der Studie ist dies auf einen gesteigerten anaeroben Metabolismus in der Verum-Gruppe zurückzuführen. Diese Steigerung kann auf einen modifizierenden Effekt der n-3-Fettsäuren auf den Metabolismus der Skelettmuskulatur hinweisen (Broekhuizen et al., 2005).

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Einstufung einer bestehenden COPD und damit auch der maximalen und submaximalen Leistungsfähigkeit eines Patienten ist die *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1, Einsekundenkapazität). Dabei wird die maximale Ausatemleistung innerhalb einer Sekunde gemessen; diese ist beim Vorliegen einer obstruktiven Erkrankung der Lunge deutlich verringert.

McKeever et al. (2008) versuchten mögliche positive Auswirkungen von n-3-Fettsäuren auf den FEV1-Wert nachzuweisen. Entgegen der allgemein herrschenden Annahme konnte allerdings keine positive Korrelation zwischen einer gesteigerten Aufnahme von n-3-Fettsäuren nachgewiesen werden. Stattdessen konnten die Autoren aber einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aufnahme von n-6-Fettsäuren und einem erniedrigten FEV1-Wert feststellen, wobei dieser Effekt am stärksten bei Rauchern und Exrauchern ausgeprägt war (McKeever et al., 2008).

Die derzeitigen medikamentösen Strategien bei der Behandlung der Entzündungssymptomatik der COPD bestehen aus inhalativen und in schweren Fällen systemischen Kortikosteroiden sowie systemischen Leukotrienantagonisten. Beide Behandlungsstrategien verbessern zwar, Matsuyama et al. (2005) beschreiben, die Effekte von COPD, können aber die Progredienz der Entzündung weder abbremsen noch aufhalten (Matsuyama et al., 2005).

Der antiinflammatorische Wirkmechanismus der n-3-Fettsäuren wurde bereits in Kapitel 2 ausführlich dargelegt. Zusätzlich zu den dort bereits erwähnten Auswirkungen der Verschiebung des Gleichgewichts zwischen n-3- und n-6-Fettsäuren auf die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen kommt bei der antiinflammatorischen Wirkung der n-3-Fettsäuren bei bestehender COPD

noch ein weiterer Wirkmechanismus zum Tragen. Sie hemmen die Bildung von Interleukinen, vor allem IL-1 und IL-6, durch die am Entzündungsgeschehen beteiligten Leukozyten.

Matsuyama et al. konnten 2005 zeigen, dass eine langfristige Verwendung von n-3-Fettsäuren bei Patienten mit bestehender COPD zu einem eindeutigen Absinken der Spiegel von LTB₄, IL-8 und TNFα führten. Im Vergleich der Blutwerte nach einer 18-monatigen Daueranwendung von n-3-Fettsäuren waren die Plasmakonzentrationen dieser Entzündungsmediatoren im Gegensatz zur n-6-Fettsäure-Vergleichsgruppe eindeutig erniedrigt.

LTB₄ ist Ligand eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors, der vor allem in Granulozyten, T-Lymphozyten und Monozyten vorkommt. LTB₄ führt bei Kopplung mit dem Rezeptor bei Granulozyten zu einer Anhaftung der Zelle an das Endothelgewebe, was in weiterer Folge eine Ausschüttung von lysosomalen Proteinen und Superoxiden zur Folge hat. In der Studie schreiben die Autoren die positiven Auswirkungen einer n-3-Fettsäurensubstitution auf den LTB₄-Spiegel einer kompetitiven Hemmung der Bindung sowie einer verminderten chemotaktischen Erregbarkeit der Granulozyten zu.

Auch die Produktion von IL-8, das von verschiedenen Teilen des Lungengewebes ausgeschüttet werden kann, wird gehemmt. Allerdings geschieht dies nicht auf direktem Weg, sondern über die oben erwähnte Hemmung von TNFα, das als Hauptauslöser für die Abgabe von IL-8 gilt. Somit werden gleichzeitig zwei unterschiedliche proinflammatorisch wirksame Cytokine gehemmt (Matsuyama et al., S, 2005).

4.2.2. Asthma bronchiale

Der Schweregrad eines vorliegenden Falles von Asthma kann in direkte Relation mit dem Oxidationsgrad der Fettsäuren gesetzt werden. Ebenso kann die gemessene Menge an Isoprostanen Rückschluss geben auf den

Ausprägungsgrad.

Die Wichtigkeit der Bildung von Isoprostanen ist nicht nur als Biomarker gegeben. Eine schwedische Studie konnte beweisen, dass eine Supplementation mit n-3-Fettsäuren in Form von angereicherten Nahrungsmitteln zu einer statistisch signifikanten Senkung des 8-iso-PGF_{2α}-Spiegels führt. Eine Erhöhung des n-3-Fettsäuregehalts in der Ernährung hat also zur Folge, dass die Rate der nichtenzymatischen Oxidation der Fettsäuren sinkt. Dies ist vor allem deshalb bemerkenswert, da oxidierte Fettsäuren in vielen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

Die Studie von Nälson et al. (2006) verglich auch mögliche Auswirkungen der veränderten Ernährung auf die antioxidativ wirksamen Stoffe, konnte allerdings nur eine insignifikante Senkung feststellen. Dies legt nahe, dass eine ausgeprägt antioxidative Wirkung der n-3-Fettsäuren bei einer kurzfristigen Anwendung (die Studiendauer erstreckte sich über 3 Monate) nicht gegeben ist. Allerdings wäre es durchaus möglich, dass hierbei die Auswahl der Probanden eine Auswirkung hatte und sich bei einer Population mit erhöhtem oxidativen Risiko, wie zum Beispiel Rauchern, andere Resultate ergeben.

Auswirkungen auf den PGF_{2α}-Spiegel, das ja durch eine enzymvermittelte Reaktion gebildet wird, konnten allerdings nicht beobachtet werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Studienpopulation aus gesunden Probanden bestand, die einen normalen Anfangs-PGF_{2α}-Spiegel aufwiesen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Supplementation von n-3-Fettsäuren bei Gruppen mit pathologisch erhöhtem PGF_{2α}-Spiegel wie Diabetikern eine senkende Wirkung hat (Nälsén et al, 2006).

N-3-Fettsäuren können die bei Asthma auftretende Immunreaktion auf verschiedene Arten beeinflussen. Shek et al. (2012) zeigen in einer Metastudie aus dem Jahr 2010 auf, dass die Stärke der T-Zell-vermittelten Immunantwort durch einen erhöhten n-3-Fettsäurespiegel gesenkt wird. Nach dem Einbau der Fettsäuren in die Membran der T-Zellen ist es für diese schwieriger zu proliferieren und damit zu differenzieren. In der Folge ist die ausgelöste Immunantwort weniger stark ausgeprägt. Durch den Einbau in die Membran verdrängen sie Arachidonsäuremoleküle aus dieser; dadurch kommt es zu einer teilweisen Reorganisation der Membran und in Folge zu einer veränderten

Interaktion zwischen den Lipiden und den darin eingelagerten Proteinen, was wiederum das Ansprechen der Proteine auf externe Einflüsse vermindert.

Die Länge und der Schweregrad einer Entzündung ist eng verbunden mit der Verfügbarkeit von Arachidonsäure als Substrat für den Cyclooxygenase- und Lipoxygenaseweg. Da beide Typen im endothelialen Gewebes vermehrt vorkommen, ist die Lunge natürlich ein Ort mit erhöhter Dichte dieser Enzyme, woraus eine verstärkte Ansprechbarkeit resultiert. Steht weniger Arachidonsäure als Substrat zur Verfügung, entstehen auch weniger promotierende Entzündungsmediatoren wie PGE_2 und Leukotriene. Die Stärke der Entzündungsreaktion wird dadurch vermindert. (Zur genaueren Erläuterung des Einflusses der n-3-Fettsäuren vergleiche auch Kapitel 2)

Auch über den Weg der Genexpression können n-3-Fettsäuren einen regulierenden Einfluss auf das Ausmaß einer asthmatischen Reaktion haben. Zum einen beeinflussen sie die Aktivität von Transkriptionsfaktoren wie $\text{Nf}\kappa\text{B}$, indem sie an eine inhibierende Untereinheit binden. Dadurch kann $\text{Nf}\kappa\text{B}$, der vor allem proinflammatorische Gene aktiviert, diese nicht mehr zur Transkription veranlassen. Zu den so blockierten Genen gehören unter anderem die für $\text{TNF}\alpha$, Interleukin- 1β , Cyclooxygenase 2 (COX-2), *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) und *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) codierenden Gene. Auch Selectin, das für die Reaktionen und Immigration der Leukozyten in Gewebeteile verantwortlich ist, wird auf diese Weise gehemmt. Zum anderen können die n-3-Fettsäuren ihre transkriptionshemmende Wirkung auch über eine Bindung an $\text{PPAR}\alpha$ und $\text{PPAR}\gamma$ ausüben (Shek et al., 2012).

Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Wirkung auf ICAM-1 kamen He et al. 2009 im Zuge der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study* (MESA-Studie). ICAM-1 spielt nicht nur bei der Genese der entzündlichen Prozesse bei Asthma eine wichtige Rolle, sondern bei praktisch jeder im Körper auftretenden Entzündung. Auch bei der vorliegenden Studie konnte eine Reduktion von ICAM-1 festgestellt werden und damit die positive Wirkung der verwendeten n-3-Fettsäuren nachgewiesen werden. Weiters fanden die Autoren einen inversen Zusammenhang zwischen n-3 und n-6-Fettsäuren:

Bei einer erhöhten Aufnahme von n-6-Fettsäuren war die Wirkung der n-3-Fettsäuren weniger stark ausgeprägt (He et al., 2009).

Die *Coronary Artery Risk Development in Young Adults-Study* von Li et al. (2013) (CARDIA-Studie), die die Inzidenz von Asthma mit der Aufnahme von n-3-Fettsäuren aus Speisefisch über einen Zeitraum von 20 Jahren verglich, konnte zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen beiden besteht. Vor allem aufgrund der langen Studiendauer ist dieses Ergebnis bedeutsam und aussagekräftig.

Die Autoren bemerkten außerdem, dass DHA einen stärker ausgeprägten protektiven Effekt hatte als EPA. Dies deckt sich auch mit den Erkenntnissen einiger anderer Studien aus diesem Bereich. DHA zeigt auch eine höhere Tendenz zur Anreicherung im Serum, ebenso wie schützende Auswirkungen auf die Hypersensibilität des Lungengewebes, die bei Asthma auftritt.

Eine erhöhte Aufnahme von n-6-Fettsäuren schwächte die beobachtete protektive Wirkung der n-3-Fettsäuren ab; dies belegt die Konkurrenz der beiden Stoffgruppen in physiologischer Hinsicht.

Da die Studienteilnehmer die n-3-Fettsäuren in Form von Speisefisch aufnahmen, lässt dies auch Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Kontamination desselben zu. Vor allem erhöhte Quecksilberwerte wurden und werden noch immer oft in Verbindung mit einem häufigen Verzehr von Fisch gebracht. Quecksilber ist ein bekannter Mitfaktor bei allergischen Erkrankungen und hat auch negative Auswirkungen auf die Progredienz von Asthma. Der Fisch, den die Studienteilnehmer im Lauf von 20 Jahren verzehrten, stellt wahrscheinlich einen repräsentativen Querschnitt des für den Endkonsumenten erreichbaren Speisefisches dar. Die Autoren der Studie verabsäumten es zwar die Quecksilberexposition der Probanden zu überprüfen; allerdings ist trotz dieser möglichen Mehrgefährdung eine statistisch signifikante Reduktion der Asthmainzidenz zu verzeichnen. Ähnliches wird in der Studie auch im Bezug auf polychlorierte Biphenyle festgehalten (Li et al., 2013).

Eine in Japan durchgeführte Studie von Nagakura et al. (2000) kam zu dem Schluss, dass eine adjuvante n-3-Fettsäuretherapie bei Kindern mit Bronchialasthma einen eindeutig positiven Effekt hat. Diese Studie ist trotz ihrer

kleinen Population aus mehreren Gründen aussagekräftig: Zum einen wurde sie über eine Dauer von 10 Monaten durchwegs an stationären Patienten durchgeführt, wodurch äußere Einflüsse wie individuelle Ernährungsgewohnheiten vermieden werden konnten, und zum anderen wurde von den Autoren der Studie sichergestellt, dass potentielle Auslöser eines asthmatischen Anfalls minimiert wurden. Weiters ist hinzuzufügen, dass Japan im letzten Jahrhundert einen ähnlich steilen Anstieg an Erkrankungen des asthmatischen Formenkreises zu verzeichnen hatte wie viele andere Industrienationen. Dies führen die Autoren von dieser wie von mehreren anderen Studien auf das veränderte Verhältnis in der Aufnahme von n-3- zu n-6-Fettsäuren zurück.

Die Bewertung der Effektivität der Supplementation belegt die Studie neben Änderungen des FEV1 und der Plasmalevels auch durch die gezielte Provokation einer asthmatischen Reaktion durch die Inhalation von Acetylcholin. Acetylcholin, ein ubiquitärer Neurotransmitter, bewirkt beim Einatmen eine dosisabhängige Bronchokonstriktion; die Schwere dieser Konstriktion ist bei Patienten mit bereits vorhandener Hyperreaktivität des Lungengewebes, wie Asthmatikern, stärker ausgeprägt. Diese reagieren bei einem derartigen Test bereits auf geringere Dosen als Gesunde. Im Vergleich zwischen den beiden Probandengruppen konnte eine statistisch eindeutige Verbesserung mittels dieser Untersuchungsmethode festgestellt werden. Das verringerte Ansprechen auf diesen Test steigerte sich außerdem im Verlauf der Studiendauer (Nagakura et al., 2000).

Eine nicht am Menschen durchgeführte Studie von Head (2011), die Effekte von Fischöl auf isolierte Stücke von glatten Muskelzellen von Hunden überprüfte, verwendete ebenfalls Acetylcholin zur Auslösung einer Kontraktion. Während der Testreihen änderte sich die Stärke der Kontraktilität nicht; allerdings war ein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Zeit zur Entspannung der Muskulatur festzustellen. Die Zeit, die die Verumgruppe brauchte um eine vergleichbare Relaxation zu erreichen, lag eindeutig unter dem Wert der Placebogruppe. Auch wenn diese Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, so zeigen sie doch ein Potential auf, das in der Behandlung von Asthma wichtig sein könnte (Head,

2011).

Eine Studie von Olsen et al. (2008), die die Auswirkungen der Aufnahme von Fischöl gegenüber Olivenöl bei Schwangeren verglich, kam zu dem Ergebnis, dass sich eine Supplementierung von Fischöl in der Schwangerschaft senkend auf das Risiko, dass die Kinder an Asthma erkranken, auswirkt. Die Aufnahme von Verum beziehungsweise Placebo erfolgte dabei ab dem dritten Trimester bis zur Geburt des Kindes und wurde nicht am Kind weitergeführt. Es handelt sich somit rein um Ergebnisse, die pränatal erzielt wurden. Diese Studie ist auch insofern bemerkenswert, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Kinder über einen 16 Jahre dauernden Zeitraum bewertet wurde. Durch die lange Dauer der Studie und das Faktum, dass Asthma bronchiale in den allermeisten Fällen im Kindesalter auftritt, kann sie als überaus repräsentativ erachtet werden. Aufgrund der langen Studiendauer war es auch möglich Langzeiteffekte zu beobachten. Die bis dahin vorliegenden Studien hatten sich immer mit möglichen Symptomatiken im Kindesalter beschäftigt.

Die Studie missachtete allerdings, dass das Olivenöl, das als Placebo verwendet wurde, Linolsäure enthält. Diese kann zu einem geringen Prozentsatz zu Arachidonsäure umgebaut werden, die ihrerseits proinflammatorische Eigenschaften aufweist. Im direkten Vergleich zur Verum-Gruppe stellt dies aber die Ergebnisse nicht in Frage.

Die Autoren der Studie schreiben diesen Effekt auf das Auftreten von Asthma zum einen der verminderten Verfügbarkeit von Arachidonsäure und der daraus resultierenden Konkurrenz als Substrat für COX und LOX zu und zum anderen der Konvertierung von DHA und EPA zu Resolvinen und Neuroprotektinen. Diesen Umbauprodukten wurde bisher eine ebenso neuroprotektive wie auch antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen.

Auch im Bezug auf die Dauer der Gestation stellte sich heraus, dass die Fischölgruppe ein verlängertes Intervall hatte (Die hierbei zugrundeliegenden Mechanismen werden in Kapitel 6 erläutert.) (Olsen et al., 2008).

5. Die Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf das Auge

5.1. Die physiologischen Gegebenheiten

Das menschliche Auge ist ein komplex aufgebautes System, das die Abbildung und Weiterleitung von visuellen Eindrücken erlaubt. Innerhalb dieses Systems gibt es mehrere Positionen, an denen n-3-Fettsäuren beziehungsweise ihr Mangel einen Einfluss ausüben können.

5.1.1. Photorezeptorzellen

Laut einigen Studien an Rattenzellen hat DHA einen antiapoptotischen Einfluss auf die Photorezeptorzellen. Diese haben aufgrund ihrer enormen Umsatzleistung nur eine sehr begrenzte Lebensdauer von wenigen Tagen. Unter dem Einfluss von DHA konnte, wie Querques et al. (2011) beschreiben, diese Überlebensdauer verlängert werden und gleichzeitig die Regenerierung der Axone und Mitochondrien, die einen ausschlaggebenden Faktor bei der Einleitung der Apoptose darstellt, vorantreiben (Querques et al., 2011).

5.1.2. Entzündungsgeschehen

Wie bereits in Kapitel 2 und 3 erwähnt besitzen n-3-Fettsäuren verschiedene Einflüsse auf das Entzündungsgeschehen im menschlichen Körper. Dieses Verhalten kann auch am Auge beobachtet werden, einer Struktur, die aufgrund ihrer Größe, der Versorgung und der Essentialität äußerst anfällig für Entzündungen ist (Querques et al., 2011).

5.1.3. Retina

Die Retina, Netzhaut, trägt, wie von Querques et al. (2011) beschrieben, die für die eigentliche Umwandlung von Lichteinfall zu Nervenreiz verantwortlichen Zapfen und Stäbchen. Die in ihnen vorkommenden Membranlipide enthalten im Gegensatz zu anderen im menschlichen Körper vorkommenden Zellen einen weitaus höheren Anteil an Phospholipiden mit nur 8 – 10% Cholesterin. Der Anteil von n-3-Fettsäuren, der diese Diskrepanz korrigiert, beträgt zwischen 50 und 60%; er führt bei diesen Zellen zu einer erhöhten Fluidität der Zellmembran, die durch die äußerst hohe Umbaurate der Segmente (*discs*) notwendig ist. Die am äußersten Rand liegenden *discs* werden kontinuierlich durch Zellen aus dem Glaskörper phagozytiert um stets maximal einsatzfähige Sehpigmente an der Spitze der Zelle zu haben. Die dabei freiwerdenden n-3-Fettsäuren werden wieder in die Zellen zurücktransportiert um dort von neuem eingelagert zu werden. Anders als die das Sehpigment enthaltenden Zellen haben die phagozytierenden Zellen keine Möglichkeit zur dauernden Erneuerung, wodurch das System mit zunehmendem Alter anfälliger für einen n-3-Fettsäuremangel wird. Auch die durch einfallendes Licht ausgelösten chemischen Umlagerungen der Sehpigmente (Iodopsin im Falle der Zapfen und Rhodopsin bei den Stäbchen) werden durch die rund um sie eingelagerten n-3-Fettsäuren unterstützt (Querques et al., 2011).

5.1.4. Rolle von Docosahexaensäure

Das Rhodopsinmolekül unterliegt im Zuge des Sehvorganges einer Konversion, nach der das Molekül bei einem DHA-Mangel deutlich langsamer regeneriert. Außerdem trägt DHA zur Bindung des Rhodopsinmoleküls an den G-Proteingekoppelten Rezeptor, der den ausgelösten Nervenimpuls trägt, bei. Bereits mehreren Studien war es bisher möglich einen Mangel an DHA mit einer eindeutig verschlechterten Sehleistung in Verbindung zu bringen. Auch Studien mit Tieren, die über mehrere Generationen hinweg DHA-frei gefüttert wurden und deren letzte Generation dadurch einen ausgesprochen niedrigen

DHA-Spiegel aufwies, wurden Querques et al. (2011) zufolge durchgeführt. Bei diesen normalisierte sich die eingeschränkte Sehkraft proportional zu der dem Futter zugesetzten Menge an DHA. Auch die Regenerationszeit der Zapfen nach einem starken Lichteinfall ist offenbar verlangsamt, wenn das Versuchstier über einen längeren Zeitraum (sein Leben lang und auch über Generationen) DHA-arm ernährt wurde (Querques et al., 2011).

5.1.5. Makuladegeneration

Wie bei den größeren Arterien kann es auch bei den Kapillargefäßen im Auge zu Schädigungen kommen. Diese Schädigungen führen im unbehandelten Zustand zu einer immer schlechteren Durchblutungsleistung, wodurch das umliegende Gewebe unterversorgt wird. Derartige Defekte können angeboren sein, zum weitaus größeren Teil allerdings werden sie im Lauf des Erwachsenenlebens erworben. Zusammengefasst werden sie unter dem Begriff der Makuladegeneration. Die häufigsten hierbei zugrundeliegenden Erkrankungen sind Bluthochdruck, der zu einer hypertensiven Retinopathie führt, und Diabetes Typ II, der eine diabetische Retinopathie zur Folge hat. Das Stadium der Unterversorgung ist allerdings nur ein Teil der Erkrankung, bei länger anhaltendem Mangel kommt es zu einer ungeordneten Neubildung von Gefäßen um die abgeschnittenen Areale wieder versorgen zu können. Diese Gefäßneubildungen entwickeln sich allerdings nicht entlang der alten Bahnen, sondern entspringen den versorgenden Schichten des Augenhintergrunds und wachsen in mehr oder minder beliebige Richtung, auch durch den Glaskörper, über die Netzhaut (wodurch auf dieser Narbengewebe entsteht, das später zu einer teilweisen oder vollständigen Ablösung führen kann) und in schweren Fällen auch in die Iris ein. (Mutschler, S. 412ff, 2008).

N-3-Fettsäuren zeigten bereits in einigen Studien Aktivitäten, die derartige Gefäßneubildungen zugunsten einer Neuformierung der schon bestehenden Gefäße verhinderten (Querques et al., S. 4, 2011).

5.1.6. Glaukom

Glaukome sind, wie Ramdas et al. (2012) beschrieben, neben den degenerativen Formen der Makulareorganisation die häufigsten Ursachen für Erblindung in den Industriestaaten. Ein erhöhter Augeninnendruck schädigt nicht nur die ganglionären Zellen im hinteren Bereich des Auges, sondern gilt auch als Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms. Der Grund für die Erhöhung des Drucks im Inneren des Glaskörpers liegt laut einigen Autoren im Zunehmen des oxidativen Stresses mit dem Lebensalter, laut anderen in einer mangelnden Blutversorgung. Sowohl als antioxidativ wirksame Verbindung als auch in der Aufrechterhaltung eines physiologisch tolerierbaren Blutstromes spielen die n-3-Fettsäuren eine große Rolle, die sich auch auf die betroffenen Gewebe im Auge umlegen lassen (Ramdas et al., S., 2012).

Eine weitere Möglichkeit, wie n-3-Fettsäuren zu einer Senkung des intraokulären²⁰ Drucks beitragen können, liegt in der Regulation des Kammerwasserabflusses. In einer australischen Studie von Nguyen et al. aus dem Jahr 2007 konnte gezeigt werden, dass eine n-3-fettsäurereiche Ernährung über einen Zeitraum von 40 Wochen zu einem deutlich gesenkten Augeninnendruck in einer Gruppe von älteren Tieren führte. Die Autoren geben an, dies sei vor allem auf einen erhöhten Ausfluss aus dem Glaskörper zurückzuführen und nicht auf eine gesenkte Produktion des Kammerwassers. Außerdem konnte eine eindeutige Senkung in der Festigkeit beziehungsweise Starre des Glaskörpers festgestellt werden. Zusammengenommen führen diese beiden Aspekte, erhöhter Ausfluss aus dem Auge und erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Druckänderungen durch erniedrigte Inflexibilität, zu einer verstärkten Toleranz gegenüber erhöhtem Augeninnendruck (Nguyen et al., 2007).

²⁰ Intraokular: Im Inneren des Augapfels befindlich (nach: Roche, S. 939f, 2003).

5.1.7. Dry-Eye-Syndrome

Das sogenannte *Dry-Eye-Syndrome* (DES) ist eine Erkrankung, die weite Bevölkerungsschichten betrifft. Allerdings ist die Trockenheit der Augenoberfläche (Cornea) beziehungsweise die Entstehung einer *Conjunktivitis sicca* nur ein Symptom, das unbehandelt rasch zu einem sich ausbreitenden Entzündungsgeschehen führen kann. Durch diese Entzündung kommt es analog zu anderen bereits beschriebenen Entzündungskaskaden zur Produktion von proinflammatorischen Interleukinen, die ihrerseits wiederum die aktivierten Makrophagen zur Sezernierung von Zytokinen wie TNF α anregen. TNF α wird als ein wichtiger Faktor in der Genese von DES gesehen.

Bei einer länger anhaltenden Entzündung kommt es, wie Rashid et al. (2008) beschreiben, aufgrund dieser biochemischen Vorgänge zu einer Schädigung der Epithelzellen der Kornea. Auch konnte bei Patienten mit chronischem DES eine erhöhte Konzentration der Interleukine 1,6 und 8 sowie TNF α in den Zellen des Korneaepithels bei einem gleichzeitig erhöhten IL-1-Spiegel in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen werden (Rashid et al., 2008).

5.2. Die Studien

5.2.1. Retina

Wie bereits erwähnt ist ein bestimmter Gehalt an n-3-Fettsäuren in der Retina für den geregelten Ablauf diverser grundlegender Prozesse erforderlich. Vor allem in den Bereichen der außenliegenden Segmente der Photorezeptoren ist eine hohe Dichte an Phospholipiden anzutreffen, die ungesättigte Fettsäuren enthalten. Mengenmäßig am häufigsten kommt hier DHA vor, die scheinbar durch einen noch nicht geklärten Mechanismus

bevorzugt von den Zellen der photosensiblen Strukturen aufgenommen und auch nach dem Abbau dieser Zellen durch lysosomale Enzyme im Auginneren reabsorbiert wird. Eine Ernährung, die einen Mangel an n-3-Fettsäuren aufweist, führt zwangsläufig auch zu einem entsprechend verstärkten Mangel innerhalb der Retina; zumindest eine Studie konnte nachweisen, dass ein solcher Mangel an DHA bei Affen zu einer verstärkten Aufnahme von 22:5 n-6 (Osbondsäure) führt. Die Fluidität und Funktionstüchtigkeit jeder Membran, die aus Phospholipiden aufgebaut ist, hängen von der Zusammensetzung dieser Phospholipide ab. Ergibt sich nun eine Änderung in der Zusammensetzung, so ergibt sich daraus auch eine Änderung in der Funktionalität der betreffenden Membran. Dieser Zusammenhang wiegt umso schwerer, je häufiger die Zelle stressvollen Einflüssen von außen ausgesetzt ist; im Fall der Photorezeptorzellen des Auges sind derartige Einflüsse wie bereits eingangs erwähnt verhältnismäßig oft anzutreffen. So kann, wie Lin et al. (1994) beschreiben, eine starke Veränderung in der Zusammensetzung der Membranen, die durch ein Fehlen von n-3-Fettsäuren ausgelöst wird, zu einer verschlechterten Sehleistung führen. Lin et al. konnten beweisen, dass bei einer Mangelerkrankung die Wiederaufnahme von freigesetzten n-3-Fettsäuremolekülen dazu beiträgt, den Gehalt über einen langen Zeitraum auf hohem Niveau zu halten. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft ein Ernährungsdefizit an n-3-Fettsäuren aufwiesen, wirkte sich dieser Mangel deutlich stärker aus und führte dementsprechend schon nach kürzerer Zeit zu einer Verschlechterung der Leistung der Sehzellen. Die Autoren schlossen weiters aus ihren Ergebnissen, dass ein Defizit vor der Geburt irreversible Effekte auf die Sehleistung haben kann, die auch durch eine erhöhte Supplementation postnatal nicht zu beheben sind (Lin et al., 1994).

Schnebel et al. (2009) kamen zu dem Schluss, dass eine reine n-3-Supplementation gegenüber einer gemischten Ergänzung, bestehend aus DHA, EPA und Dihomo- γ -Linolensäure, keine Vorteile bietet. Um dies zu beweisen wurden Ratten für 6 Monate mit einer n-3-fettsäurehaltigen, n-3 und n-6-fettsäurehaltigen, einer nur n-6-fettsäurehaltigen oder einer Kontrolldiät ohne die angeführten Fettsäuren gefüttert. Anschließend wurde jeweils ein Auge der

Ratten mittels eines Laserblitzes behandelt. Durch die Anwendung des Lasers kam es in dem entsprechenden Auge zu einer signifikanten Erhöhung des *intraocular pressure* (Augeninnendruck, IOP), die der bei einem Glaukompatienten entspricht. Die Auswirkung der Behandlung, das heißt der Anstieg des IOP, bestand in der Kontrollgruppe für 2 Wochen, nach drei Wochen war zwischen den beiden Augen kein Unterschied im Augeninnendruck mehr feststellbar. Ebenso verhielt es sich bei allen drei Verumgruppen, wodurch festgestellt werden konnte, dass eine derartige Diät keine Auswirkungen auf einen sprunghaften Anstieg des IOP hat. Auch die Basiswerte des IOP in den drei Verumgruppen veränderten sich in den drei Monaten der veränderten Fütterung nicht so weit, dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Ratten wurden außerdem bezüglich einer Veränderung der Gliazellen der Retina, einer Veränderung in Aufbau und Funktionalität der Retina und einem Verlust an ganglionären Zellen der Retina untersucht. Zur Feststellung einer Veränderung der Gliazellen wurden immunreaktive Untersuchungen angestellt, die ergaben, dass die Supplementation mit EPA, DHA und Dihomo- γ -Linolensäure zu einer verminderten Aktivierung der Zellen führte. Daraus lässt sich schließen, dass diese Diät offenbar zu einer beschleunigten Regeneration der Zellen führte. Der hier möglicherweise zugrunde liegende Mechanismus beruht darauf, dass Gliazellen unter erhöhtem Druck mit der Bildung von TNF α reagieren, was bei den angegriffenen Zellen zur Apoptose führt. Allerdings haben, wie bereits mehrfach erwähnt, n-3-Fettsäuren die Eigenschaft, eine Ausschüttung von TNF α und anderen Zytokinen zu hemmen. Ähnliche Untersuchungsergebnisse gibt es auch in Bezug auf die Dihomo- γ -Linolensäure, wodurch die Vermutung nahe liegt, dass der alleinige Effekt der n-3-Fettsäuren nicht ausreichend war um die Gliazellen vor der Belastung zu schützen. Die Kombination der n-3 und n-6-Fettsäuren allerdings zeigte in dieser Untersuchung positive Effekte.

Auch bei der Vermessung des Aufbaus der Retina konnte festgestellt werden, dass die Gruppe, die die n-3 und n-6-Fettsäuren-Kombination erhalten hatte, einen weniger starken Rückgang der Retinadicke zeigte. Aus diesem Ergebnis schließen die Autoren, dass die Kombinationsdiät zu einer protektiven Wirkung auf die strukturelle Integrität der Retina beiträgt, und

führen dies auf Metabolite der DHA zurück, vor allem Neuroprotektin D1, das bereits in mehreren Untersuchungen antiapoptotische Wirkungen gezeigt hat. Die Funktionalität der Retina war allerdings bei allen Versuchstieren im Gegensatz zum unbehandelten Auge stark beeinträchtigt, unabhängig davon, welcher Gruppe sie angehörten.

Auch die Resultate der Untersuchung der ganglionären Zellen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, woraus sich folgern lässt, dass keine der Supplementationen einen protektiven Effekt auf die Nervenzellen und damit auf die Reizweiterleitung hatte (Schnebelen et al., 2009).

5.2.2. Schwangerschaft und frühkindliche Phase

Neuringer et al. gelang es bereits im Jahr 1984 an Rhesusaffen nachzuweisen, dass eine verminderte Aufnahme von n-3-Fettsäuren vor und während der Schwangerschaft und die darauffolgende Fütterung der Neugeborenen mit einer Diät, die äußerst wenig n-3-Fettsäuren enthielt, zu einer Verschlechterung der Sehleistung führt. Diese Unterversorgung kurz vor und während der Schwangerschaft wirkt sich stark auf das Ungeborene aus, da der Mangel natürlich an den Embryo weitergegeben wird. Um eine Änderung in der Wahrnehmung der jungen Affen festzustellen verwendeten die Autoren einen Test, der auf der visuellen Bevorzugung eines gestreiften Hintergrundes gegenüber einem blanken Hintergrund beruht (*forced-choice preferential looking method, FPL*). Der Gehalt der Plasmaphospholipide an DHA sank in den Wochen nach der Geburt drastisch ab, mit einem Verlust von 94% nach insgesamt 12 Wochen. Die Werte von DHA der freien Fettsäuren, Triglyceride und Cholesterinester waren nicht nachweisbar. Gleichzeitig wurde während der Geburt festgestellt, dass das Nabelschnurblut einen höheren Wert an DHA aufwies als die Plasmawerte der Mutter. Dies lässt vermuten, dass das Ungeborene auch während eines Mangels bevorzugt mit DHA versorgt wird. Die tatsächliche Sehleistung der Neugeborenen nahm in der Verum-Gruppe während des gesamten Zeitraums, besonders aber von der 8. bis 12. Woche

drastisch ab und war damit vergleichbar mit Werten, die normalerweise nur bei halb so alten Affen zu beobachten sind. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen Ergebnisse, die für das jeweilige Alter als durchschnittlich gelten (Neuringer et al., 1984).

Auch an menschlichen Frühgeborenen wurden Testungen durchgeführt um eine mögliche Beeinträchtigung der Sehleistung durch einen Mangel an n-3-Fettsäuren zu untersuchen. Eine solche Studie von Birch et al. (1992) verglich Säuglinge, die mit einer Diät gefüttert wurden, die entweder Linolsäure, Linolsäure und Linolensäure oder zusätzlich zu Linolen- und Linolsäure auch DHA enthielt. Als Marker des Gehalts an n-3-Fettsäuren in den Augen wurde hier der Gehalt an n-3-Fettsäuren in den Erythrozyten verwendet. Die Kinder wurden 36, 57 und 66 Wochen nach der Konzeption einer Untersuchung unterzogen, bei der das visuell evozierte Potential (*visual evoked potential, VEP*) und die *forced-choice preferential looking acuity* getestet wurden. Bei der Testung des visuell evozierten Potentials wird der Proband einem visuellen Stimulus ausgesetzt, üblicherweise einem schachbrettmusterartigen Hell-Dunkel-Schema, während zur gleichen Zeit die dadurch ausgelösten Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) des Okzipitallappens gemessen werden. Diese Änderungen in der Wellenform lassen eine Interpretation der visuellen Aufnahme und damit der Sehleistung zu. Nach 57 Wochen ließ sich hinsichtlich des Erythrozytenfettsäuregehalts bereits ein deutlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen feststellen: Die Marker der ersten beiden Gruppen für n-3-Fettsäuren waren deutlich niedriger als in der dritten, mit Fischöl supplementierten Gruppe. Diese Abweichung war auch in den Testungen zu sehen. Die Gruppen 1 und 2 zusammengenommen, die jeweils entweder keine oder solche n-3-Fettsäuren erhielten, die vor der Verwendung im Auge noch durch Elongasen verlängert und Desaturasen entsättigt werden müssen, zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse als die Kinder aus Gruppe 3, deren Ernährung im Bezug auf den n-3-Fettsäuregehalt noch am ehesten mit der Versorgung im Mutterleib zu vergleichen war. Auch zwischen den Gruppen 2 und 3 bestand ein eindeutiger Unterschied, auch wenn hier die Markerwerte weniger stark voneinander abwichen. Sowohl bei der

Untersuchung der VEP als auch des FPL war eine Diskrepanz zwischen allen drei Gruppen feststellbar, wobei ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den gemessenen Werten an n-3-Fettsäuren in den Erythrozyten der Kinder und den jeweils erreichten Werten der visuellen Leistung bestand (Birch et al., 1992).

5.2.3. Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist, wie Pinazo-Duran et al. (2014) beschreiben, charakterisiert durch eine Überbeanspruchung der Pigmentzellen der Makula durch den ständigen Abbau der abgestoßenen *discs* der Photorezeptorzellen. Aufgrund dieser Überbeanspruchung kommt es zu apoptotischen Prozessen in der Membran, die die Aderhaut vom Pigmentepithel trennt. Durch das Absterben dieser Zellen lagern sich Bruchstücke, sogenannte Drusen, ab; in weiterer Folge wird außerdem die sogenannte Bruch-Membran durchlässig, wodurch extraokuläre Stoffe in das Auge eintreten können. Bei einem ungehinderten Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einem neuerlichen, ungeordneten Aufbau des Gewebes, woraus Verwachsungen, Ablagerungen, Blutungen und im schlimmsten Fall eine Ablösung des Pigmentepithels resultieren. Diese pathologischen Veränderungen der Zellstrukturen des Auges werden unter dem Begriff der Retinopathie zusammengefasst; die diabetische Retinopathie wird in Kapitel 3 behandelt. Durch die Ablagerungen kommt es auch zu einer Entzündungsantwort, im Zuge derer auch der *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ausgeschüttet wird. Dieser VEGF ist verantwortlich für den ungeordneten Wiederaufbau der Zellmatrix (Pinazo-Duran et al., 2014).

Eine groß angelegte Studie, die *age related eye disease study* (AREDS), untersuchte neben anderen möglicherweise die Augengesundheit betreffenden Faktoren auch die Auswirkungen der Fettsäureaufnahme auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AMD. Die Autoren konnten im Zuge dieser Studie feststellen, dass die Probanden mit der höchsten Aufnahme von

n-3-Fettsäuren über die Nahrung ein um 40% reduziertes Risiko hatten eine neovaskularisierende AMD zu entwickeln. Dieser Trend konnte für EPA, DHA und Gesamt-n-3-Fettsäuren bewiesen werden, während bei den Patienten mit der höchsten Aufnahmemenge von Arachidonsäure eine um das 1,5fache erhöhte Wahrscheinlichkeit einer AMD festgestellt wurde. Unter den Probanden mit einer erhöhten Aufnahme an Linolsäure konnte keine negative Auswirkung, verglichen mit dem erniedrigten Risiko der hochkonsumierenden Studienpopulation, festgestellt werden. Die in dieser Studie beobachteten vorteilhaften Auswirkungen einer erhöhten n-3-Fettsäureaufnahme schreiben die Autoren verschiedenen möglichen Mechanismen zu, sowohl den zellprotektiven Eigenschaften von EPA und DHA, deren Rolle als Substrat für die Entstehung diverser am Entzündungsgeschehen beteiligter Botenstoffe und ihre Wirkung auf den Vorgang der Angiogenese²¹, als auch einer möglichen Beteiligung an der Regeneration der Rhodopsinmoleküle in den Stäbchenzellen der Retina (Age related eye disease study group, 2007).

Die oben angeführte Studie sowie acht weitere wurden im Jahr 2008 von Chong et al. in einer Metastudie verglichen, wobei sowohl Studien bezüglich einer beginnenden AMD als auch einer fortgeschrittenen AMD inkludiert wurden. Beim Vergleich der vier Studien, die sich mit fortgeschrittener Makuladegeneration beschäftigten, konnte bei allen vier eine positive Korrelation zwischen der Aufnahme an n-3-Fettsäuren und AMD festgestellt werden. Nur zwei Studien qualifizierten sich zum Vergleich bezüglich der beginnenden AMD; doch auch bei diesen beiden konnte ein positiver Effekt beim höchstaufnehmenden Quantil bestätigt werden.

Auch die Aufnahme an Fisch wurde innerhalb der zur Verfügung stehenden Studien verglichen. Mit jeweils einer Studie als Ausnahme, bei der kein positiver Zusammenhang zwischen der Aufnahmemenge und -häufigkeit festgestellt wurde, zeigten sich sowohl in Bezug auf beginnende als auch fortgeschrittene AMD signifikante positive Effekte. Allerdings berichten die Autoren von einer reduzierten Homogenität der Daten bezüglich des

²¹ Angiogenese: Bildung von vollständig ausgebildeten Blutgefäßen aus Kapillaren, die durch Angioblasten gebildet werden (nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 92, 1999)

Fischkonsums; dies ist allerdings wenig verwunderlich, da hier verschiedenste Faktoren wie Fischart, Menge und Zubereitungsart eine Rolle spielen, die nicht von jeder Studie berücksichtigt beziehungsweise erhoben wurden.

Aufgrund der verschiedenen Studiendesigns und unterschiedlichen Datensätze war es den Autoren nicht möglich die Auswirkungen der einzelnen n-3-Fettsäuren festzustellen. Insgesamt gesehen führte aber die höchste Aufnahme zu einer um 38% reduzierten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD, eine Tendenz, die auch bezüglich der Fischeaufnahme im Zusammenhang mit einer beginnenden AMD bestätigt werden konnte.

Gerade in Bezug auf die beobachteten Effekte auf die fortgeschrittene AMD raten die Autoren allerdings zu einer vorsichtigen Interpretation der Ergebnisse, da die vorliegenden Studien zum überwiegenden Teil reine Beobachtungsstudien waren (Chong et al., 2008).

Eine der neueren vorliegenden Studien von Popp et al. (2013) beschäftigt sich mit Möglichkeiten der Therapie von AMD-ähnlichen Läsionen an Mäusen, AMD-ähnliche Läsionen aus dem Grund, da Mäuse keine dem Menschen vergleichbare Retina besitzen; allerdings können sie dennoch einen Gewebsschwund der Photorezeptoren, Funktionseinschränkungen des Pigmentepithels und eine Ansammlung von Lipofuszin – oxidierte Lipid- und Proteinstrukturen, die innerhalb der Zelle Cluster bilden und vor allem im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten – entwickeln. Damit stellt dies ein Modell dar, dessen Ergebnisse durchaus auf die Pathophysiologie des Menschen umgelegt werden können. Bei den in dieser Studie verwendeten Mäusen handelte es sich um Knock-Out-Tiere²², deren Gene für die Bildung von *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) beziehungsweise den entsprechenden Rezeptor und CX3CR1 (*CX3C-chemokine receptor-1*) ebenfalls ein Chemokinrezeptor, der für die Aktivierung von am Entzündungsgeschehen beteiligten Zellen verantwortlich ist, ausgeschaltet wurden. Gerade in Bezug auf die Lipofusazine spielt der CX3CR1 eine wichtige Rolle, da die von ihm aktivierten Zellen auch die Aufgabe haben Ablagerungen aus dem retinalen Gewebe zu entfernen.

²² Knock-Out-Tiere: Hierbei werden Tieren bestimmte Abschnitte des genetischen Materials ersetzt, wodurch es zur Verhinderung der Expression des betreffenden Gens kommt. (nach: Böcker, S. 10, 2004)

Diesen Tieren, die durch die angeführten genetischen Veränderungen ab der Geburt pathologische Veränderungen der Retina zeigten, wurde zur Hälfte eine n-3-fettsäurereiche Diät verabreicht; die andere Hälfte der Population bildete die Kontrollgruppe und erhielt n-3-fettsäurearme Nahrung. Nach 27 Wochen konnten bei 90% der Verum-Gruppe eine Zurückentwicklung der Läsionen beobachtet werden, während in der Placebogruppe nur 16% eine solche Verbesserung zeigten. Die Autoren schließen aus dieser Tatsache, dass eine n-3-fettsäurereiche Ernährung bei Mäusen zu einem verringerten Entzündungsgeschehen führt.

In einem zweiten Experiment wurde den Mäusen eine mit Lutein, Zeaxanthin, DHA und EPA angereicherte Nahrung verabreicht. Auch dabei konnte eine signifikante Rückbildung der vorhandenen Läsionen verzeichnet werden. Bei der folgenden mikroskopischen Untersuchung der Retinas wurde außerdem festgestellt, dass der Verlust an Photorezeptoren und der Abbau der retinalen Strukturen bei der Verum-Gruppe verringert war (Popp et al., 2013).

5.2.4. Glaukom

Der intraokuläre Druck oder Augeninnendruck wird vor allem durch die Produktion des Kammerwassers und dessen Abfluss beeinflusst. Die Produktion des Kammerwassers ist im Allgemeinen nur wenigen Schwankungen ausgesetzt; die Abflussgeschwindigkeit allerdings hängt von der Zugänglichkeit der ableitenden Strukturen im hinteren Bereich des Auges ab. Die dort liegenden trabekulären Elemente, die die Verbindung zum sogenannten Schlemm-Kanal²³ gewährleisten, müssen für ein Gleichbleiben des IOP frei zugänglich sein. In Abhängigkeit von der Akkommodationsstellung der Pupille variiert der Kammerwinkel, wodurch bei einer Verengung der Pupille ein weiterer Zugang gegeben ist. Die Fähigkeit der Akkommodation der Pupille ist beim Jugendlichen am höchsten und

²³ Schlemm-Kanal: Eine Vene, durch die das Kammerwasser abfließen kann. Sie liegt ringförmig um das Auge herum entlang der Grenze zwischen Cornea und Sklera. (nach: Reuter, S. 858, 2005)

nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Dadurch erklärt sich, dass der reibungslose Abfluss des Kammerwassers mit steigendem Alter nicht mehr zwangsweise gegeben ist und weshalb erhöhte IOP-Werte vor allem ab einem bestimmten Lebensalter häufiger auftreten.

Die am häufigsten aus einem erhöhten IOP resultierende Erkrankung stellt wie bereits erwähnt die Entwicklung eines Glaukoms dar, bei dem je nach Stellung des Kammerwinkels in Weitwinkel- und Winkelblockglaukom unterschieden wird. Beim weitaus häufiger auftretenden Weitwinkelglaukom ist zwar ein Zugang zu den efferenten Strukturen gegeben, allerdings ist der Abfluss durch strukturelle Veränderungen in den Trabekeln nur mehr begrenzt möglich.

Nguyen et al. (2007) ist es gelungen, einen Zusammenhang zwischen der Verlegung der trabekulären Strukturen und dem augeninnendrucksenkenden Effekt der n-3-Fettsäuren herzustellen. In ihrer Studie an Ratten konnten sie zeigen, dass die Metaboliten sowohl der n-3 als auch der n-6-Fettsäuren einen IOP-senkenden Effekt haben und ein Metabolit der DHA, Unoproston, einen die glatten Muskelzellen der Trabekelstrukturen entspannenden Effekt besitzt. Dies wird auch durch die Erkenntnis untermauert, dass durch n-3-reiche Ernährung die DHA-Konzentration im okulären Bereich um einen Faktor von 3,3 ansteigt. Auch aufgrund der Verteilungsdichte der Cyclooxygenase im Auge, die einen vergleichsweise hohen Wert im Bereich der Ziliarmuskulatur erreicht, wodurch der wirksame Metabolit nur dort in nennenswerten Mengen gebildet werden kann, liegt die Vermutung nahe, dass der relaxierende Faktor nur in der näheren Umgebung Wirkung zeigen kann.

Als zweiten Umstand, durch den eine erhöhte Zufuhr von n-3-Fettsäuren zu einer Senkung des IOP führt, beschreiben die Autoren die antiinflammatorischen Eigenschaften der gebildeten Metaboliten. Eine entzündungshemmende Wirkung kann gerade bei erhöhtem oxidativen Stress auch in den Trabekel- und anderen ableitenden Strukturen wie dem Schlemm-Kanal zu einer verbesserten Durchlässigkeit führen, die ihrerseits wiederum eine Senkung des IOP nach sich zieht (Nguyen et al., 2007).

Auch die Rotterdam Study von Ramdas et al. (2012), eine sehr groß angelegte Studie bezüglich der Nährstoffaufnahme und des daraus resultierenden

veränderten Risikos für die Entwicklung eines Glaukoms, konnte zeigen, dass Patienten mit einer erhöhten n-3 zu n-6-ratio ein höheres Risiko haben an einem Weitwinkelglaukom zu erkranken. Hier ist allerdings anzumerken, dass sich diese Ergebnisse nur auf Patienten beziehen, die an einem durch erhöhten intraokulären Druck entstandenen Glaukom erkrankten. Für Fälle, in denen ein Glaukom bei gleichbleibendem IOP (kleiner 21mm Hg) auftrat, trifft dieser Zusammenhang laut den Autoren der Studie nicht zu (Ramdas et al., 2012).

Im gesunden Auge beträgt der Abfluss über die trabekulären Strukturen etwa 85%; die restlichen 15% des Kammerwassers werden über den sogenannten uveoskleralen Weg abgeleitet. Dies geschieht, wie Kang et al. (2004) beschreiben, mittels eines hydrostatischen Druckunterschiedes, der den Abfluss aus dem Augapfel in das umgebende Gewebe ermöglicht. Dieser Wirkmechanismus ist es auch, an dem die derzeit am Markt befindlichen, den intraokulären Druck senkenden Medikamente ansetzen. Es handelt sich hierbei um topisch applizierte synthetische Prostaglandine, wodurch der Schluss naheliegt, dass n-6-Fettsäuren, die ja die Prekursoren der natürlichen Prostaglandine darstellen, einen mindernden Einfluss auf den IOP haben müssen (Kang et al., 2004).

Ebenfalls in der Studie von Knag et al. (2004) wird dargelegt, dass eine verstärkte Aufnahme von n-6-Fettsäuren bei Patienten mit bereits erhöhtem IOP zu einer Senkung desselben führt. Die größere Verfügbarkeit der Prostaglandine führe zu einem stabileren Augeninnendruck und hätte damit eine senkende Wirkung und übe in weiterer Folge eine Schutzfunktion für den *Nervus opticus* aus. Der gesenkte IOP würde demnach zu einer verminderten Inzidenz von primärem Weitwinkelglaukom führen (Kang et al., 2004).

In der oben angeführten Studie wird den n-6-Fettsäuren eine protektive Funktion auf den Augeninnendruck zugesprochen. Allerdings missachteten die Autoren laut Zhou et al. (2005) einen grundsätzlichen Zusammenhang: nämlich, dass eine erhöhte Aufnahme von n-6-Fettsäuren zwangsläufig zu

einer erhöhten Expression von Prostaglandinen führt, von denen einige eine proinflammatorische Wirkung zeigen. Gerade das Entzündungsgeschehen spielt aber bei der Entwicklung von IOP eine weitreichende Rolle: NfκB, das bereits in seiner Rolle als Transkriptionsfaktor in der Pathogenese der Entzündung beschrieben wurde, wird bei erhöhtem IOP vermehrt produziert; diese erhöhte Ausschüttung führt in weiterer Folge zu einem Anstieg des Interleukins 18, das bei entzündlichen Erkrankungen eine große Rolle spielt, und außerdem zu einem Anstieg an Prostaglandinen und auch der Matrixmetalloproteinase 2, wodurch viele der für eine Entzündung notwendigen Faktoren gegeben sind (Zhou et al., 2005).

Aus diesem Grund wird auch ein etwaiges Potential der n-6-Fettsäuren, eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks zu vermindern, von anderen Autoren als fragwürdig angesehen (Schnebelen et al., 2009).

5.2.5. Dry-Eye-Sndrome

Die Entstehung eines *dry eye syndromes* (DES) kann, wie Roncone et al. (2010) beschreiben, durch mehrere Faktoren beeinflusst werden: So spielen Umwelteinflüsse ebenso eine Rolle wie Zusammensetzung und Dichte des Tränenfilms; zu einem geringeren Maß kommt es auch zu einem fehlerhaften Lidschluss, der in verstärktem Abdampfen von Tränenflüssigkeit resultiert. Auch die sogenannten Meibomdrüsen, die an Ober- und Unterlid sitzen, sind für die Funktionalität der Benetzung wichtig. Ihr Sekret, das sogenannte Meibom, besteht aus unterschiedlichen Fetten und hat die Aufgabe, sich am Lidrand über den Tränenfilm zu legen und die Flüssigkeit damit an der Augenoberfläche zu fixieren. Eine fehlerhafte Funktion führt hier natürlich ebenso wie bei zu seltenem Lidschlag zu einem verstärkten Abdampfen des Tränenfilms. An eben diesem Punkt greifen die meisten der am Markt erhältlichen Produkte gegen DES ein um die Austrocknung des Auges und damit eine Entzündung zu verhindern. Allerdings sind diese Produkte von der Zusammensetzung her reine

Tränenersatzstoffe mit einer erhöhten Viskosität und dadurch nur als symptomatische Behandlung geeignet (Roncone et al, 2010).

Gerade die durch eine Verdickung des Meibom-Sekrets hervorgerufene verminderte Benetzung des Auges konnte laut Roncone et al. (2010) in Studien verbessert werden. Durch die erhöhte Zufuhr an n-3-Fettsäuren kam es zu einem Dünnerwerden des Sekrets, wodurch sich der Tränenfilm nicht mehr vom Sekret löste, womit das Anhaften des Films deutlich verbessert wurde.

Auch bezüglich der oftmals durch DES ausgelösten Entzündungsreaktion zeigen n-3-Fettsäuren analog zu den bereits erwähnten Mechanismen eine antiinflammatorische Wirkung. Außerdem besitzen sie auch auf die Zellen der Tränendrüsen und der Augenoberfläche eine antiapoptotische Wirkung, die bei DES besonders wichtig ist, da es durch das Abdampfen des Tränenfilms zu einer Konzentrationssteigerung der gelösten Stoffe im Tränenfilm kommt, der wiederum ein apoptotisches Geschehen auslösen kann (Roncone et al, 2010).

Eine indische Studie von Bhargava et al. aus dem Jahr 2013 konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen DES und einer n-3-Fettsäuresupplementation feststellen. Nach 3-monatiger Einnahme von 350mg DHA und 650mg EPA täglich konnten sowohl eine subjektive Verbesserung für den Patienten als auch eine durch Tränenfilmrisszeit (*tear film break-up time*) und andere Maßnahmen diagnostizierte verbesserte Rheologie²⁴ festgestellt werden. Diese Verbesserung zeigte sich bei 65% der Verum-Gruppe. Bei den Probanden, die vor Studienbeginn an einer Erkrankung der Meibomdrüsen litten, zeigte sich bei über 90% eine Verbesserung der Tränenfilmrisszeit. Bei ebendiesen Teilnehmern wurde auch eine deutliche Abnahme an verlegten Meibomdrüsengängen festgestellt, was auch das Potential der n-3-Fettsäuren bezüglich der Dichte des Sekrets belegt. Auch bei der Testung der Probanden durch konjunktivale Impressionszytologie (*conjunctival impression cytology, CIC*), eine

²⁴ Rheologie: ist die Lehre von den Fließeigenschaften und der diese beeinflussenden Faktoren. (nach: Zetkin: Lexikon der Medizin, S. 1739, 1999)

Untersuchung der obersten Epithelschichten des Augapfels durch einen Abstrich, wurde deutlich, dass die Epithelzellen der Verum-Gruppe weniger Schädigungen aufwiesen als die der Placebogruppe (Bhargava et al., 2013).

Auch die Möglichkeit einer topischen Anwendung von n-3-Fettsäuren am Auge wurde bereits von Rashid et al. (2008) erforscht. Dabei wurde den Probanden, Mäusen mit genetisch induziertem DES, jeweils eine Zubereitung von α -Linolensäure, Linolsäure, beiden Säuren oder nur dem Trägerstoff verabreicht. Die Gruppe, der die α -Linolensäureformulierung verabreicht wurde, zeigte einen eindeutigen Rückgang der Schäden an der Cornea, was die Autoren der Studie durch den Umbau der Fettsäuren durch die 15-Lipoxygenase erklären. Bei dem Umbau durch dieses Enzym, das auch in den Epithelzellen der Cornea gebildet wird, entsteht Neuroprotektin 1 (NPD-1), das möglicherweise eine schützende Wirkung auf die Epithelzellen des Auges aufweist.

Die Studie verwendete außerdem die Technik der Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion um Auswirkungen auf die Expression von IL-1 α und TNF α vermessen zu können. Auch hier zeigte sich bei der α -Linolensäure-enthaltenden Zubereitung eine Reduktion in der Menge der ausgeschütteten Zytokine. Dies kann damit erklärt werden, dass diese Zytokine vor allem auch von den eingewanderten Makrophagen ausgeschüttet werden; α -Linolensäure hat aber die Fähigkeit, die Ausschüttung von TNF α durch die Makrophagen zu vermindern.

Die Studie belegt eine positive Wirkung von topisch applizierten n-3-Fettsäuren, wenn auch die Autoren angeben, dass eine Kombination aus n-3 und n-6-Fettsäuren aufgrund von natürlich auftretenden Polymorphismen der Desaturasen δ -5 und δ -6 möglicherweise eine günstigere Wirkung aufweist (Rashid et al., 2008).

6. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf die kindliche Entwicklung

6.1. Die physiologischen Gegebenheiten

Die Entwicklung eines Kindes wird unter anderem gesteuert durch genetische Einflüsse, Erkrankungen und die Versorgung mit Nährstoffen. Während des Fötalstadiums ist diese Versorgung durch den venösen Blutfluss in der Nabelschnur gegeben; also ist es nur logisch, dass diese Nährstoffe im Fall der essentiellen Fettsäuren in ausreichendem Maß im mütterlichen Organismus vorhanden sein müssen. In ausreichendem Maß bedeutet im Fall einer Schwangerschaft eine deutlich erhöhte Menge, da zum einen beide Organismen versorgt werden müssen und zum anderen die Entwicklung des Fötus eine weitaus höhere Konzentration an essentiellen n-3-Fettsäuren voraussetzt als in einem späteren Alter. Dies liegt auch daran, dass der Aufbau der Gewebe, die besonders viele n-3-Fettsäuren beinhalten, mit einem bestimmten Alter beziehungsweise mit erreichter Funktionalität abgeschlossen ist. Die Messung der Zusammensetzung von Nabelschnurblut dient damit als wichtiger Marker für die Versorgung des Fötus. Bei Frühgeborenen liegt die Versorgungsleistung allerdings einzig bei der verwendeten Nahrung, wodurch diese bezüglich der Zusammensetzung besonders kritisch betrachtet werden muss; schließlich ist die Entwicklung des zu früh geborenen Kindes noch nicht abgeschlossen und wichtige Bestandteile von Organen und Geweben befinden sich noch in einem nicht vollständig ausgereiften Zustand. Vor allem bei der Entwicklung und Entstehung von hochkomplexen neuronalen Geweben wie dem Sehapparat oder den Zellen der grauen und weißen Gehirnmasse kann ein Mangel an n-3-Fettsäuren während der Reifung schwerwiegende Folgen nach sich ziehen (Nettleton, S. 255f, 1995).

Obwohl in vielen Fällen der auslösende Faktor nicht bestimmt werden kann, sind dennoch einige verschiedene Vorgänge bekannt, die eine Frühgeburt auslösen können. Beispielhaft werden hier von Kusuda et al. (2012) Bluthochdruck, der durch die Schwangerschaft ausgelöst wurde, Steroidgebrauch vor der Geburt, eine Diabeteserkrankung der Mutter und Chorioamnionitis angeführt (Kusuda et al., 2012).

Chorioamnionitis²⁵ ist, wie Yamashita et al. (2013) beschreiben, eine bakterielle Entzündung der chorionalen und amnionalen Membranen, bei der es in schweren Fällen zum Reißen dieser kommt. Aber auch die freigesetzten Entzündungsmediatoren – Cytokine und in weiterer Folge die Prostaglandine PGE₂ und PGF_{2α} - erhöhen die Kontraktilität des Uterus, wodurch es zu Wehen und zum Beginn des Geburtsvorgangs kommt. Je nach Fortschritt der Schwangerschaft kommt es damit zu einer Frühgeburt mit extrem niedrigem Geburtsgewicht oder bereits höherem Gewicht (Yamashita et al., 2013).

6.2. Studien

6.2.1. Frühgeburt

6.2.1.1. Auslösende Immunreaktion

Die Auslöser der Immunreaktion, die zu einer Frühgeburt führt, sind, wie von Yamashita et al. (2013) beschrieben, Lipopolysaccharide (LPS) aus der Bakterienmembran; diese werden auch in Tiermodellen eingesetzt um eine Chorioamnionitis auszulösen. Es kommt dadurch zu einem Einwandern von Leukozyten in die Plazenta und zu einer erhöhten Ausschüttung von TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 und C-reaktivem Protein, wobei vor allem IL-1β und IL-6 als Marker für eine Frühgeburt verwendet werden. Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln erklärt wurde, haben n-3-Fettsäuren ein entzündungshemmendes Potential, womit sie in Fällen dieser Erkrankung einen positiven Effekt auf ihren Verlauf haben könnten. So ist durch die Konkurrenz zwischen n-3 und n-6-Fettsäuren darum, als Substrat für die Cyclooxygenase zu dienen, bei erhöhten Plasmaspiegeln von n-3-Fettsäuren das Gleichgewicht zu Ungunsten von pro-

²⁵ Chorioamnionitis: bezeichnet eine Entzündung im Bereich des Chorioamnions, dem das Ungeborene umhüllenden Gewebes. Im überwiegenden Teil der Fälle wird eine solche Entzündung ausgelöst durch Bakterien, die zur natürlichen Besiedlung der Vagina und des Cervix gehören (nach Yamashita et al., S 1, 2013).

kontraktilen Prostaglandinen wie PGE_2 und $\text{PGE}_{2\alpha}$ verschoben. Weiters konnte am Tiermodell gezeigt werden, dass EPA durch die Umwandlung zu Epoxy-Eicosatetraensäure (EpETE) und 18-Hydroxyeicosapentaensäure (18-HEPE) durch die Lipoxygenase vor allem bei erhöhten Werten an bakteriellen Lipopolysacchariden verstärkt wird.

18-HEPE ist ein Entzündungsinhibitor. Die vorliegende Studie konnte auch noch einen weiteren Bestandteil des antiinflammatorischen Geschehens bestimmen: Resolvin E3 (RvE3). Dieser Metabolit des 18-HEPE besitzt, wie alle Resolveine, antientzündliche Eigenschaften und führte im Zuge der Studie zu einer signifikanten Reduktion der durch LPS ausgelösten Frühgeburten (Yamashita et al., 2013).

Für EpETE konnte bereits in Untersuchungen von Morin et al. (2009) am menschlichen Lungengewebe gezeigt werden, dass es einen relaxierenden Effekt auf die Zellen der glatten Muskulatur ausübt, der sicherlich auch im Bezug auf die Kontraktion der Uterusmuskulatur eine Rolle spielt (Morin et al., 2009).

6.2.1.2. Ernährung Frühgeborener

Die Ernährung von Frühgeborenen wurde lange Zeit äquivalent zur Muttermilch zusammengesetzt; erst in der neueren Zeit wurde erkannt, dass Frühgeborene eine davon unterschiedliche Formulierung benötigen um optimal ernährt zu werden. In einem Vergleich durch Uauy & Hoffman (2000) zwischen frühgeborenen Säuglingen, die entweder Muttermilch oder eine von drei festgelegten Formulierungen als Nahrung bekamen, stellten sich zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen heraus.

	Maisölgruppe	Sojaölgruppe	Sojaölgruppe mit EPA und DHA (aus Fischöl)
LA	24,00%	21,00%	20,00%
ALA	0,50%	2,70%	1,40%
EPA			0,65%

DHA			0,35%
-----	--	--	-------

Verteilung der Fettsäuren innerhalb der Gruppen

Die Aufnahme der Fettsäuren wurde unter anderem an den Erythrocyten gemessen, wobei sich zeigte, dass die Gruppe, die die mit n-3-Fettsäuren angereicherte Nahrung erhielt, bis zum Fünffachen höhere Konzentrationen erzielte als die n-3-defizienten Gruppen. Sowohl in dieser als auch in der Muttermilchgruppe waren zudem auch weniger n-6-Fettsäuren in die Plasmaphospholipide eingelagert, ein deutlicher Hinweis auf eine verbesserte n-3:n-6-ratio. Anhand von Elektroretinogrammen konnte bereits in der 36. Woche nach der Empfängnis ein signifikant besseres Ergebnis der Muttermilch- und n-3/n-6-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen gezeigt werden. 20 Wochen danach, wenn die Ausbildung des Sehvermögens abgeschlossen ist, wurden zudem noch weitere Testungen durchgeführt, die eine höhere Vernetzung der visuellen und kognitiven Fähigkeiten voraussetzten (*visual evoked potential (VEP)* und *forced-choice preferential looking (FPL)*); auch dabei konnte ein Unterschied dahingehend gezeigt werden, dass die beiden Gruppen, die n-3-Fettsäuren zu sich genommen hatten, erkennbar bessere Ergebnisse erzielten. Zu diesem Zeitpunkt konnte auch ein negativer Zusammenhang zwischen dem Gehalt der Erythrozyten an n-6-Fettsäuren und den Ergebnissen des *visual evoked potential* gezeigt werden. Auch ein möglicher Effekt auf das Wachstum, genauer auf die Körperlänge und das Gewicht der verschiedenen Gruppen, wurde untersucht, wobei allerdings keine Korrelation festgestellt wurde. Auch andere Korrelationen wie Blutungsdauer, Konzentration an Vitaminen A und E, Brüchigkeit und Zusammensetzung der Erythrozytenmembran konnten zwischen den verschiedenen Gruppen nicht hergestellt werden (Uauy & Hoffman, 2000).

Auch in einer Metastudie von Smithers et al. aus dem Jahr 2008 wurde die Aufnahme von n-3-Fettsäuren durch Frühgeborene untersucht. Im Zuge dieser wurden 32 unterschiedliche Studien verglichen, wobei sich im Bezug auf die mentale Entwicklung unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Zum Zweck der Testung von mentalen Fähigkeiten bei Kleinkindern wird üblicherweise nach den *Bayley Scales of Infant Development (BSID)* vorgegangen; dieser Test

existiert allerdings in einer ursprünglichen und einer revidierten Form, BSID und BSID-II. Die untersuchten Studien verwendeten zum Teil die ältere Version des Tests, wobei allgemein eine schwächere geistige Entwicklung gegenüber den Kontrollgruppen konstatiert wurde, während die Untersuchungen, die die überarbeitete Form als Maßstab verwendeten, einen ausgeprägteren Fortschritt der mentalen Leistungsfähigkeit feststellen konnten. Hierbei ist zu erwähnen, dass die ursprüngliche Form, BSID, aus dem Jahr 1963 stammt und BSID-II verstärkt Wert auf Sprache und Problemlösungskompetenzen legt. Lediglich zwei der untersuchten Studien verwendeten BSID in der älteren Version. Auch bei den Messungen der psychomotorischen Entwicklung kam es zu deutlichen Unterschieden zwischen den beiden Untersuchungsmethoden, wobei aber bei BSID-II zwischen Kontroll- und Verumgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Die Autoren der Studie weisen weiters darauf hin, dass die Menge der Aufnahme von n-3-Fettsäuren schwer zu quantifizieren war, da viele der Teilnehmer zusätzlich zur angereicherten Säuglingsnahrung Muttermilch als Nahrungsquelle hatten (Smithers et al., 2008).

6.2.2. Schwangerschaft

Nicht nur die Ernährung des Säuglings durch Säuglingsnahrung spielt eine Rolle, sondern auch die Zusammensetzung der Muttermilch, die konsequenterweise durch die Ernährungsgewohnheiten der Mutter definiert wird. Dies wirkt sich natürlich auch bei der Ernährung des Ungeborenen aus, das noch über die Nabelschnur versorgt wird. Die Aufnahme von n-3-Fettsäuren schlägt sich vor allem in der Hirnrinde und den neuronalen Geweben des Auges nieder, die ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft besonders hohe Mengen an n-3-Fettsäuren aufnehmen. Zusätzlich zu den Mengen an essentiellen Fettsäuren, die die Mutter über die Nahrung aufnimmt, kann beispielsweise DHA auch aus Adipozyten freigesetzt oder – in geringen Mengen – auch über den Weg der δ -6-Desaturase synthetisiert

werden. Die Wirksamkeit einer derartigen Supplementation ist allerdings noch nicht definitiv bewiesen, wie eine von Gould et al. 2013 veröffentlichte Metastudie zeigt; beim Vergleich der Verum- und Placebogruppen von sieben verschiedenen Studien zeigten sich im Alter von bis zu zwei Jahren keine Unterschiede bezogen auf die Messungen des Intelligenzquotienten und des *Development Standard Score*. Von den verwendeten Studien ist allerdings eine besonders hervorzuheben, die eine verringerte Gefährdung einer Entwicklungsverzögerung bei den Kindern der Verumgruppe im Alter von 18 Monaten feststellt. Auch die Entwicklung der visuellen Strukturen und der resultierenden Prozesse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Autoren allerdings einräumen, dass die verwendeten Studien methodologische und andere logistische Mängel aufweisen, die sich negativ auf die Vergleichbarkeit auswirkten; dadurch sind die Ergebnisse dieser Metastudie als limitiert zu betrachten (Gould et al., 2013).

Eine weitere Studie von Carlson et al. (2013) beschäftigte sich mit den Auswirkungen von DHA-Supplementen auf die Konzentration von DHA in den Phospholipiden der Erythrozyten, auf die Gestationsdauer, das Geburtsgewicht, den Kopfumfang, die Körperlänge und die Anzahl der Frühgeburten. Die verwendeten Supplemente bestanden aus 200mg DHA aus einer marinen Algenquelle, die dreimal täglich eingenommen wurden; die Supplemente der Placebogruppe bestanden aus Soja- und Maisöl. Von den 301 teilnehmenden Probandinnen befanden sich 154 in der Verumgruppe, in der als durchschnittliche primäre Ergebnisse eine um 2,87 Tage verlängerte Schwangerschaft, ein um 187 Gramm höheres Geburtsgewicht und eine um 0,7 Zentimeter höhere Körpergröße verzeichnet wurden. Hierbei ist anzumerken, dass ein Teil des höheren Geburtsgewichtes auf die verlängerte Tragezeit zurückzuführen ist; allerdings liegt die durchschnittliche Zunahme hier bei 14 Gramm pro Tag, was zeigt, dass die Zunahme nicht nur durch die längere Gestation bedingt ist. Der prozentuelle Anteil der DHA-enthaltenden Phospholipide in den Erythrozyten war entsprechend erhöht, sowohl im Blut der Mütter als auch in den Proben, die der Nabelschnur entnommen wurden, und wiesen im Vergleich zur Placebogruppe einen niedrigeren Gehalt an Arachidonsäure auf. In der Anzahl der Frühgeburten konnte kein Unterschied

festgestellt werden, wohl aber beim Zeitpunkt der Frühgeburt in der Placebogruppe: Die Anzahl der Säuglinge, deren Gewicht als *very low birth weight* bezeichnet wird, war hier signifikant erhöht und auch die Dauer des Spitalsaufenthalts wies einen entsprechenden Unterschied auf. In einen statistischen Zusammenhang konnte der DHA-Gehalt im Blut der Mütter mit dem Geburtsgewicht und dem Kopfumfang gesetzt werden; bezüglich des DHA-Gehalts der Nabelschnur konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Die Studie untersuchte auch die Möglichkeit von negativen Ereignissen, die durch die Supplementation ausgelöst wurden, und zwar bis ein Monat nach der Geburt des Kindes für Mutter und Kind sowie bis zum Alter von 18 Monaten für das Kind; hierbei konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Lediglich was die Ruptur der Uterusmembranen und die damit entstehende Gefahr einer Frühgeburt betraf, war ein niedrigeres Risiko innerhalb der Verumgruppe zu erkennen. (Carlson et al., 2013)

Die Möglichkeit DHA nicht über die Nahrung oder orale Supplemente aufzunehmen untersuchte eine italienische Studie von Giorlandino & Giannarelli (2013), bei der vaginale Suppositorien verwendet wurden, um so einem möglichen Verlust an DHA im Zuge der Magen-Darm-Passage und folgender Metabolismen in der Leber entgegenzuwirken und lokal eine möglichst hohe Konzentration zu erreichen. Sowohl die Dauer der Schwangerschaft wurde durch die Supplementation verlängert (38,6 Wochen Verum gegenüber 37,6 Wochen Placebo) als auch das Geburtsgewicht erhöht (3082 gegenüber 2699 Gramm). Auch hier ist das größere Geburtsgewicht nicht allein durch die verlängerte Schwangerschaft zu erklären. Die Autoren der Studie geben als Grund für diese Ergebnisse eine Veränderung der Dichte beziehungsweise der Zusammensetzung der Eikosanoide an, die sich negativ auf die Auslösung der Wehen und die Lyse des endometrialen Gewebes, die vor der Geburt einsetzt, auswirken. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass entweder durch den höheren Anteil an n-3-Fettsäuren die n-6-Fettsäuren als Substrat verdrängt werden oder die Aktivität von Prostaglandin-induzierenden Promotoren durch die Anwesenheit der n-3-Fettsäuren gesenkt wird, was zu einer niedrigeren

Expression von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$, die beide wichtige Mediatoren in der komplexen Steuerung der Wehen darstellen, führt. Im Gegenzug dazu würden dann mehr das Endometrium relaxierende Faktoren wie die Prostacycline PGI_2 und PGI_3 ausgeschüttet. Möglicherweise wird dieser Effekt durch die lokale Applikation noch gesteigert und erreicht damit erst statistische Signifikanz (Giorlandino & Giannarelli, 2013).

6.2.3. Neuronale Entwicklung

6.2.3.1. Fötus

Ein Mangel an DHA während der Gestation kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen; sie ist als äußerst wichtig anzusehen für die Entwicklung von Nervenzellen, für das Wachstum der Nervenzellkörper und der afferenten und efferenten Nervenfasern in Zentralnervensystem und Sehapparat. Zwar wird ein Mangel im Bereich der Zellmembranen durch andere Fettsäuren wie 22:4n-6, 22:5n-6 und Arachidonsäure ausgeglichen, allerdings entstehen durch die Verwendung dieser n-6-Fettsäuren später Mängel, die nach der Wachstumsphase des Fötus nur schwer auszugleichen sind. Ein solcher Mangel konnte im Zuge einer kanadischen Studie von Mulder et al. (2014) gezeigt werden, die die Auswirkungen einer DHA-Supplementation ab der 16. Schwangerschaftswoche untersuchte. Dabei wurde bezüglich der visuellen Leistungen ein verlangsamter Entwicklungsverlauf in der Placebogruppe festgestellt; allerdings war dieser nur bei Testungen bis zum Alter von zwei Monaten erkennbar, im Alter von 12 Monaten konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden. Andere kognitive Fähigkeiten wurden mit Hilfe des BSID-II und *communicative development inventory* (Bestandsaufnahme der Kommunikationsentwicklung, CDI) untersucht, wobei eine weniger stark ausgeprägte Entwicklung der Placebogruppe im Alter von 14 und 18 Monaten festgestellt wurde. Ein Zusammenhang zwischen erniedrigter DHA-Aufnahme

und der Weiterverarbeitung von auditiven Reizen im Säuglingsalter ist eventuell möglich, da sich zwischen dem Alter von 6 und 36 Monaten die dafür verwendeten Areale des Gehirns ändern, was wiederum in einen Zusammenhang mit dem Wachstum und der Reifung von neuronalen Fasern gebracht werden kann.

Die zur Bestimmung des Fettsäureprofils verwendeten Werte stammen von den Erythrozyten der Mütter, wobei hier in der Placebogruppe neben dem zu erwartenden niedrigen DHA-Spiegel auch ein Anstieg an n-6-Fettsäuren zu erkennen war, eben der eingangs beschriebene Effekt der Kompensation bei Mangel (Mulder et al., 2014).

6.2.3.2. Säuglingsalter

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Verdrängung von DHA und Kompensation des Mangels durch n-6-Fettsäuren konnten bereits von Novak et al. 2008 in einer Tierversuchsstudie festgestellt werden: Bei Fütterung einer n-3-fettsäuredefizienten Zubereitung konnte ein Anstieg von Arachidonsäure, aber auch 22:4n-6 und 22:5n-6 im Hirngewebe der Tiere verzeichnet werden. In Anbetracht dessen, dass zur Fütterung ausschließlich Linolsäure als n-6-Fettsäure verwendet wurde, liegt der Schluss nahe, dass schon eine geringe Menge des Nahrungsfettes ausreicht um die Desaturierung und Elongation zu initiieren.

Bei der Verwendung einer Futtermischung, die ein n-6:n-3-Verhältnis von 10:1 (dieses Verhältnis wurde der durchschnittlichen westlichen Ernährungsweise angepasst) aufwies, wurde ein effektiver Mangel an n-3-Fettsäuren gegenüber der tatsächlich aufgenommenen Menge festgestellt. Sowohl die Werte von EPA als auch DHA waren unter dem Gehalt, der bei dieser Fütterung zu erwarten gewesen wäre, während die Mengen an n-6-Fettsäuren darüber lagen; dies deutet auf einen deutlich erhöhten n-6-Fettsäuremetabolismus zu Ungunsten des n-3-Stoffwechsels hin. Aus diesem Befund lässt sich ableiten, dass eine Ernährung mit einem n-6:n-3-Verhältnis von 10:1 im Tierversuch zu einer effektiv stärkeren Senkung des

n-3-Fettsäurespiegels führt, als dieser Wert vermuten ließe. Ein zusätzlicher Beleg hierfür ist die dritte verwendete Diät, deren Verhältnis etwa 1:1 betrug; bei dieser Fütterung konnten die Werte der n-6-Fettsäuren deutlich reduziert werden.

Die vierte verwendete Diät beinhaltete sowohl eine n-3-Fettsäure (DHA) als auch Arachidonsäure, allerdings nur in geringeren Mengen als in den voran beschriebenen Gruppen. Diese vierte Gruppe sollte eine Supplementation, wie teilweise in Säuglingsnahrung enthalten, simulieren. Dabei konnte eine ähnlich hohe Einbaurate von DHA und Arachidonsäure verzeichnet werden wie bei Diät 3. Allerdings stiegen bei Diät 3 gleichzeitig die Spiegel von 18:3n-3, 20:5n-3 und 22:5n-3, während bei Diät 4 18:2n-6 und 22:4n-6 anstiegen.

Auch die Aufnahme von Fettsäuren in die Phospholipide des Plasmas und des frontalen Kortex des Gehirns wurde untersucht, wobei ein höherer Spiegel an n-3-Fettsäuren bei den Tieren der Gruppen mit einer ausgeglichenen n-3:n-6-ratio und einer n-3-Fettsäure- sowie arachidonsäureangereicherten Diät verzeichnet wurde. Auch eine Tendenz zur Verdrängung von n-6-Fettsäuren aus den Phospholipiden war unter dem Einfluss einer mit n-3-Fettsäuren angereicherten Nahrung zu beobachten. Diese Unterschiede waren bei den Messungen der Zusammensetzung des frontalen Kortex weitaus stärker ausgeprägt, was den Schluss nahelegt, dass sich eine veränderte Aufnahme um ein Vielfaches stärker auf die Zusammensetzung der Hirnsubstanz auswirkt, als durch die Änderung der Plasmaphospholipidzusammensetzung angezeigt wird.

Bezüglich des Wachstums von Neuronen stellte die vorliegende Studie keine Unterschiede zwischen n-6-fettsäurereichem und äquivalentem oder auch DHA-angereichertem Milieu fest; das Sekundärwachstum der Neuronen war allerdings in den Zellkulturen, denen gleich viel oder mehr n-3-Fettsäuren zur Verfügung standen, höher.

Durch die Änderung der menschlichen Ernährungsgewohnheiten kam es innerhalb des letzten Jahrhunderts zu einer Erhöhung der Aufnahme von n-6-Fettsäuren, wodurch auch der Gehalt dieser in der Muttermilch anstieg. Analog dazu wurde für lange Zeit der Gehalt der Säuglingsnahrung an diesen gestiegenen Wert angepasst. Um Datenmaterial für die optimale Versorgung von Neugeborenen zu erlangen werden Studien wie die hier angeführte

durchgeführt; dies erklärt auch die Unterschiede zwischen den gewählten Parametern der einzelnen Gruppen. Obwohl hier gezeigt werden konnte, dass eine stärkere Gewichtung der Nahrung zugunsten von n-3-Fettsäuren zu einer erhöhten Einbaurate führt, gilt dieser Effekt nicht für sich allein: Auch die Leistung der Desaturasen muss hier berücksichtigt werden, da diese einen wichtigen Kofaktor darstellt. So ist bereits bei einer Aufnahme von 3% n-6-Fettsäuren eine Sättigung dieses Enzymsystems gegeben, wodurch bei einer höheren Aufnahme die Umwandlung von α -Linolensäure in die n-3-Fettsäuren EPA und DHA zum Erliegen kommt. Enthält die vom Säugling aufgenommene Nahrung nun einen höheren Prozentsatz an n-6-Fettsäuren, wird die Synthese kompetitiv gehemmt, wodurch weniger n-3-Fettsäuren synthetisiert werden und der Körper auf eine verstärkte Aufnahme von außen angewiesen ist. Dies wird vor allem an den Daten der Gruppe deutlich, die n-6-Fettsäuren im Ausmaß von über 10% bei einer gleichzeitigen Aufnahme von etwas über einem Prozent DHA zu Verfügung gestellt bekam. Hier wirkten das verringerte Angebot und die Hemmung der Desaturase in einer synergistischen Art und Weise, wodurch die Konzentrationen von EPA und DHA im frontalen Kortex und in Phosphatidylinositol, Phosphatidylcholin und Phosphatidylserin im Vergleich zu den anderen Gruppen sanken (Novak et al., 2008).

Eine weitere Studie, verfasst von Destailat et al. (2010), die an Ratten durchgeführt wurde, verglich die Auswirkungen einer n-3-fettsäurereichen Fütterung mit der einer α -linolensäurereichen im Hinblick auf die Bildung von neuronalen Strukturen. Dabei wurde die embryonale Entwicklung des neuronalen Netzwerks, deren Hauptwachstumsphase im dritten Trimester liegt, insofern beachtet, dass bereits die Muttertiere während der Tragezeit eine angereicherte Nahrung bekamen und dadurch die Auswirkungen sowohl während der Tragezeit als auch in den folgenden zwei Wochen der Stillzeit beobachtet werden konnten. Dabei wurde festgestellt, dass in der α -Linolensäuregruppe ein weitaus geringerer Gehalt an n-3-Fettsäuren in der Muttermilch vorhanden war und dass dieser Gehalt augenscheinlich durch die enzymatische Konvertierung sowie aus den Fettspeichern des Muttertieres gedeckt wurde. Dies war allerdings nicht ausreichend um einen

vergleichbaren Gehalt mit der Verum-Gruppe zu erlangen. Unter der n-3-fettsäurehaltigen Fütterung enthielt die Muttermilch die zweifache Menge an n-3-Fettsäuren und stammte zur Gänze aus den Fettsäuren, die mit der Nahrung aufgenommen wurden.

Ein Zusammenhang zwischen DHA und n-6-DPA, der bestätigte, dass ein erhöhter Spiegel von n-6-DPA im Rattenmodell einen guten Marker für ein Defizit an DHA darstellt, wurde gefunden.

Die Gliazellen, die in ihrer Gesamtheit für die Funktionalität und das Überleben der Nervenzellen äußerst wichtige Stoffwechsel-, Isolations- und Transportvorgänge gewährleisten, wurden im Zuge der vorliegenden Studie untersucht, um die Rate des Einbaus von n-3-Fettsäuren aus der Muttermilch in Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin zu charakterisieren. Dies ist vor allem deshalb eine wichtige Fragestellung, da der Gehalt an DHA in diesen Strukturen einen direkten Einfluss auf die neuronale Weiterleitung von Impulsen hat; dies gilt bei Ratten für den Aufbau der Gliazellen sowohl pränatal als auch für die ersten Wochen postnatal, da auch in diesem Zeitraum noch Neurogenese und damit auch Gliagenese in den zerebralen Strukturen stattfindet. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung, reich an n-3-Fettsäuren, eine weitaus höhere Einbaurate zur Folge hat als eine Ernährung, die lediglich die Präkursoren wie α -Linolensäure liefert (Destailat et al., 2010).

Die Funktion von n-6-DPA als Marker für ein DHA-Defizit konnte am Menschen bisher nicht bestätigt werden; vielmehr wurde in einer kanadischen Studie von Innis et al. (2004) gezeigt, dass kein direkter Zusammenhang zwischen einem DPA-Defizit und einer erhöhten Menge DHA in den Phospholipiden der Erythrozyten besteht. Damit besteht ein fundamentaler Unterschied zwischen Tier und Mensch, da in Tiermodellen ein sinkender Gehalt an DHA durch einen steigenden Gehalt an DPA kompensiert wird (Innis et al., 2004).

6.2.3.3. Kleinkindalter

Die Korrelation zwischen der Aufnahme von n-6- und n-3-Fettsäuren an

Kleinkindern wurde von Hoyos et al. (2008) untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass eine Erhöhung der Aufnahme von n-6-Fettsäuren um ein Gramm zu einer 0,16 prozentigen Verringerung des n-3-Fettsäurespiegels im Alter von 18 Monaten und einer 0,05 prozentigen Verringerung im Alter von 3 Jahren führte. Dieser Zusammenhang war in der Verum-Gruppe ausgeprägter als in der Placebogruppe. Dies stellt im Rückschluss einen Beleg dafür dar, dass eine Senkung der Aufnahme von n-6-Fettsäuren zu einem verbesserten Einbau der n-3-Fettsäuren führt, wobei diese Reaktion allerdings in verschiedenen Lebensaltern offenbar unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Eine Auswirkung von n-3-Fettsäuren, die möglicherweise über die normale Ernährung der Kinder aufgenommen wurden, konnte nicht festgestellt werden (Hoyos et al., 2008).

Der Zeitraum, in dem ein Aufbau des neuronalen Gewebes in einem Ausmaß stattfindet, das eine erhöhte Menge an n-3-Fettsäuren voraussetzt, wird von Bernardi et al. (2012) von der Fötalphase bis zu einem Alter von 5 Jahren angegeben. In der postnatalen Phase wird die Zytoarchitektur²⁶ der Neuronen und der versorgenden Zellen weiter vorangetrieben, wofür mehr n-3-Fettsäuren zum Aufbau der Membranstrukturen benötigt werden als zur Erhaltung in späteren Lebensabschnitten. Eine ausreichende Versorgung mit n-3-Fettsäuren ist damit für eine optimale Entwicklung unumgänglich, wobei die benötigte Menge und Mengenverhältnisse der einzelnen Fettsäuren noch nicht eindeutig geklärt sind. (Bernardi et al., 2012)

6.2.4. Abnorme neuronale Entwicklung

6.2.4.1. Attention deficit hyperactivity disorder

²⁶ Zytoarchitektur: bezeichnet die einer normalen Gehirnfunktion zugrundeliegenden Strukturen; sie entwickelt sich im Pränatalstadium (nach: Birch et al, 2010, S 858).

Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung) ist eine Erkrankung, die durch Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität charakterisiert ist und in der überwiegenden Zahl der Fälle vor dem Erreichen des siebenten Lebensjahres einsetzt (ADHD, 2009).

Die auslösenden Faktoren für die Erkrankung sind noch nicht bekannt, wobei allgemein angenommen wird, dass das Zusammentreffen mehrerer Umstände die Erkrankung herbeiführt. Eine Ähnlichkeit der Symptomatik mit den Anzeichen eines Defizits an essentiellen Fettsäuren wurde bereits in vielen Fällen beobachtet und konnte auch durch die Messung des Fettsäurespiegels belegt werden. Im Tierversuch wurden Verhaltensdefizite und sensorische und neurologische Fehlfunktionen festgestellt, wenn die Tiere ein Defizit an n-3-Fettsäuren aufwiesen. Ein derartiger Mangel kann, wie Burgess et al. (2000) beschrieben, auf verschiedenen Wegen entstehen: durch eine zu geringe Aufnahme, eine unzureichende Metabolisierungsrate der Vorstufen oder einen erhöhten Abbau durch Oxidation. Um eine erhöhte Oxidationsrate zu bestimmen wurde in der vorliegenden Studie die Menge an α -Tocopherol im Plasma gemessen, da dieses im Fall von erhöhtem oxidativen Stress aufgrund seiner Rolle als Antioxidans stärker verbraucht würde. Allerdings konnte hierbei kein positiver Zusammenhang festgestellt werden. Auch bezüglich einer eventuell verringerten Metabolisierungsleistung konnte keine direkte Relation hergestellt werden, wobei aber zu beobachten war, dass der Anteil der Kinder, die gestillt wurden, in der ADHD-Gruppe deutlich höher war; die Autoren geben hier als möglichen Grund eine Induktion der für die Metabolisierung nötigen Enzyme durch DHA aus der Muttermilch an. Auch eine nicht ausreichende Aufnahme, die in der westlichen Gesellschaft ebenso, wenn auch aus anderen Gründen, vorkommen kann wie in sich entwickelnden Ländern, konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass im Tierversuch mit Ratten eine vorübergehende Mangelernährung während der Schwangerschaft oder in der ersten Zeit nach der Geburt eine Prädisposition für Verhaltensauffälligkeiten bei Ratten auslösen kann (Burgess et al., 2000).

Eine Studie aus dem Jahr 2012 von Searight et al. verglich verschiedene

vorangegangene Studien; hierbei konnte in verschiedenen Studien ein positiver Effekt der Supplementation mit n-3-Fettsäuren gezeigt werden, der auch nach der Studienphase noch für einige Zeit bestehen blieb. In beinahe ebenso vielen Studien konnte allerdings keine signifikante Änderung nachgewiesen werden, wobei die Autoren auf einen positiven adjunktiven Effekt von n-3-Fettsäuren zu einer bestehenden medikamentösen Therapie hinweisen. Ein definitiver Zusammenhang zwischen einem Mangel an essentiellen Fettsäuren und der Entstehung von ADHD ist allerdings schwierig herzustellen, solange nicht der zugrundeliegende Mechanismus bekannt ist (Searight et al., 2012).

In einer groß angelegten Studie von Montgomery et al. (2013) unter britischen Kindern im Alter von 7 bis 9 Jahren wurde der Phospholipidgehalt untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Gehalt an n-3-Fettsäuren und Erkrankungen wie ADHD, Dyspraxie²⁷ und Dyslexie²⁸ festzustellen. Bei Kindern mit höherem Fischkonsum konnte ein höherer Spiegel an DHA, ALA, Gesamt-n-3-Fettsäuren und EPA + DHA gemessen werden, wobei keine Daten bezüglich der Art und Zubereitungsweise des Fisches erhoben wurden. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mittels verschiedener Testreihen erhoben, deren erste ein der Schulstufe angepasster Lesetest war. Dabei fanden die Autoren der Studie einen Zusammenhang zwischen einem höheren Gehalt an DHA, EPA, DPA, EPA + DHA sowie dem Gesamt-n-3-Gehalt und einer verbesserten Leseleistung, die auch beim Gesamt-n-6-Gehalt statistische Signifikanz erreichte. Ebensolche Ergebnisse wurden bezüglich der Merkleistung von Zahlenreihen verzeichnet, wobei dies nur im Fall einer vorwärts gelesenen Zahlenreihe der Fall war; rückwärts gelesen konnte keine Korrelation festgestellt werden. Bei diesen beiden Testreihen wurde jeweils eine negative Korrelation zwischen der gemessenen Leistung und dem Blutgehalt einer kürzerkettigen n-3-Fettsäure, Stearidonsäure (18:4 n-3), festgestellt. Zwischen den Angaben der Eltern beziehungsweise der Lehrkräfte bezüglich auffälligem Verhalten der Kinder und den Blutlipidwerten konnte kein

²⁷ Dyspraxie: Leichte Erscheinungsform einer Störung von Bewegungen und Handlungen (nach: Reuter, S. 247, 2005)

²⁸ Dyslexie: Störung des Lesevermögens (nach: Reuter, S. 245, 2005)

Zusammenhang festgestellt werden; nach einer Adaptierung der Daten hinsichtlich des sozio-ökonomischen Status und des Geschlechts der Kinder konnte allerdings für folgende Verhaltensmuster ein negativer Zusammenhang nachgewiesen werden: *oppositional sub-scale*, *Global emotional lability scale*, *Conner's global Index* sowie Angstsymptomatik und psychosomatische Symptomatik.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Ergebnissen konnte überraschenderweise auch festgestellt werden, dass bei den getesteten Mädchen ein niedrigerer n-3-Fettsäurespiegel vorlag als bei den Jungen. Dies ist insofern unerwartet, da beim Erwachsenen der Gehalt an n-3-Fettsäuren bei Frauen durchschnittlich höher ist als bei Männern. Die Autoren der Studie geben hier an, dass dies erst in späteren Lebensabschnitten durch hormonelle Steuerung ausgelöst wird; diese Vermutung wird erhärtet, da der n-3-Fettsäuregehalt des Blutes nach der Menopause absinkt (Montgomery et al., 2013).

6.2.4.2. Autismus

Ein Vergleich zwischen sich normal entwickelnden Kindern, Kindern bei denen Autismus diagnostiziert wurde und Kindern, die eine verzögerte Entwicklung aufweisen, und dem Plasmagehalt an n-3-Fettsäuren wurde 2010 im Zuge der Studie von Bell et al. gezogen. Dabei wurde in der Autismus-Gruppe ein erniedrigter Wert an α -Linolensäure gegenüber der normal entwickelten Gruppe festgestellt, während gleichzeitig das Verhältnis Arachidonsäure zu EPA erhöht war. Im Vergleich zwischen der Gruppe mit verzögerter Entwicklung und der Autismus-Gruppe waren bei letzterer die Werte von verschiedenen gesättigten Fettsäuren ebenso erhöht wie die Werte der einfach ungesättigten Fettsäuren der n-9-Reihe. Ebenso erhöht war eine n-7-Fettsäure, 18:1 n-7 in der Autismus-Gruppe, während die n-6-Fettsäuren und mehrfach ungesättigten Fettsäuren in ihrer Gesamtheit niedrigere Werte aufwiesen. Die Werte der Autismus-Gruppe wurden allerdings dadurch verfälscht, dass mehrere Teilnehmer n-3-fettsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen. In dieser Subgruppe waren die Werte der n-6-Fettsäuren durchschnittlich niedriger,

während die der n-3-Fettsäuren generell höher waren als bei den Teilnehmern, die keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen. Die Werte für Arachidonsäure blieben jedoch unverändert, eine Abweichung, die ebenso bei Patienten, die an ADHD leiden und n-3-haltige Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen, auftritt.

Vor allem das erhöhte Verhältnis von Arachidonsäure zu EPA in der Autismus-Gruppe ist dahingehend bemerkenswert, dass diese beiden Stoffe als Substrate für die Eikosanoidproduktion dienen und die Produktion einem kompetitiven Mechanismus unterliegt. Aus diesem Grund wird das Verhältnis zwischen Arachidonsäure und EPA auch als Index für eine Entzündungswahrscheinlichkeit angesehen.

Die Teilnehmer aus der Gruppe mit verzögerter Entwicklung zeigten weniger Fettsäuren der Arten 24:0 und 24:1 n-9, was die Autoren mit einem verschlechterten Aufbau der Myelinscheiden rund um die Axone in Zusammenhang bringen; aus diesem Grund sind möglicherweise auch die Werte der übrigen Fettsäuren der n-9-Reihe erniedrigt, da diese als Ersatzmaterial in den Myelinscheiden zum Einsatz kommen (Bell et al., 2010).

6.2.4.3. Rett-Syndrom:

Eine Erkrankung, die durch Verhaltensmuster charakterisiert wird, die denen im Autismus auftretenden ähnlich sind, ist, wie von Chahrour & Zoghby (2007) beschrieben, das sogenannte Rett-Syndrom. Hierbei handelt es sich allerdings, anders als beim Autismus, um eine Erkrankung, der eine genetische Mutation zugrunde liegt, die beinahe ausschließlich beim weiblichen Geschlecht auftritt. Die Krankheit setzt nach der Geburt ein, üblicherweise im Alter von 6 bis 18 Monaten. Als Auslöser wird eine Mutation im *methyl-CpG-binding protein 2 gene* (MECP2-Gen) angesehen, die üblicherweise *missense*- oder *nonsense*-Mutationen sind (Chahrour & Zoghby, 2007).

Im Zuge der 2013 durchgeführten Studie von Felice et al. wurden die Auswirkungen einer n-3-Fettsäuresupplementation auf die Proteinexpression an Rett-Syndrom leidenden Patientinnen untersucht. 16 Proteine werden bei Rett-Syndrom in der *acute phase response* in einem erhöhten oder erniedrigten Maß ausgeschüttet; zu den ersteren gehören der Komplementfaktor B, die α -Kette des Fibrinogens, Albumin, α -1-Antitrypsin, zwei verschiedene Teile des Albumins, Haptoglobin und Transthyretin, während die unterexprimierten Proteine Clusterin, zwei verschiedene Apolipoproteine, *Vitamin-D-binding protein*, *Retinol-binding-protein* und Transthyretin beinhalten. Bei einer Dosierung von durchschnittlich 115mg/kg EPA und 72mg/kg DHA wurde für 10 der 16 Proteine eine erhöhte Expression ausgelöst. Diese war mit der Expression der gesunden Probanden der Kontrollgruppe zu vergleichen. Auch im Vergleich mit den Basisdatensätzen der Probandinnen konnte eine Reduktion der vorangegangenen Überexprimierung für 9 der Proteine gezeigt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass n-3-Fettsäuren eine modulierende Wirkung auf die Genexpression bei Rett-Syndrom besitzen.

Die Autoren erklären dies damit, dass es sich bei der *acute phase response* um einen Mechanismus des Immunsystems handelt, der einer Entzündungsreaktion ähnelt. Es soll sich beim Rett-Syndrom beziehungsweise bei dessen klinischen Symptomen um eine diagnostisch schwer zu erkennende Entzündung handeln, womit auch die positiven Korrelationen zu erklären sind. Auch bei Patienten, die an Autismus leiden, konnten bisher Änderungen in der Proteinverteilung und -gewichtung festgestellt werden, die darauf hindeuten, dass es sich hier ebenfalls um eine klinisch nicht manifeste Entzündungsreaktion handelt. Mit dieser Erklärung würde auch der positive Effekt der Supplementation erklärt werden (De Felice et al., 2013).

6.2.5. Immunantwort

Das Verhältnis von n-3 zu n-6-Fettsäuren spielt bei der Supplementation eine wichtige Rolle; um hier eine optimale *ratio* zu finden wurde in der vorliegenden Studie Säuen und deren Ferkeln eine Diät verfüttert, die ein Verhältnis von

entweder 3:1, 9:1 oder 13:1 n-6 zu n-3 enthielt.

Hierbei konnte von Yao et al. (2012) festgestellt werden, dass die Gewichtszunahme in den ersten zwei Wochen nach der Geburt in der 9:1-Gruppe am höchsten war, während im Bezug auf die Länge der Tragezeit und die Wurfgröße keine Effekte zu beobachten waren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag in der 3:1-Gruppe am höchsten.

Über die Muttermilch werden nicht nur Nährstoffe, sondern auch verschiedene andere, für den Körperhaushalt und die Immunantwort wichtige Stoffe, weitergegeben. Dies betrifft vor allem Immunglobuline (Ig), wobei im speziellen IgG und in geringerem Maße IgA und IgM in der Muttermilch enthalten sind. Die enthaltene Menge IgG war, ebenso wie die Gewichtszunahme, in der 9:1-Gruppe am höchsten; dies spielt auch deshalb eine Rolle, da vorangegangene Studien einen Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge IgG und der Fähigkeit, selbst diese Antikörper herstellen zu können, aufgezeigt haben. Auch wenn der genaue zugrundeliegende Mechanismus noch nicht bekannt ist, ist ein möglicher Grund für diese Ergebnisse eine Beeinflussung der Interleukinausschüttung, im speziellen von IL-2, das die Produktion von IgG, IgA und IgM erhöht, durch die n-3-Fettsäuren. Dies könnte aber auch durch die Auswirkungen von EPA auf die Prostaglandinsynthese bewirkt werden, da bei einer Verdrängung von Arachidonsäure als Substrat weniger PGE₂ gebildet wird, wodurch eine Minderung der Synthese von IL-2 entsteht.

Auch die Konzentration von IL-1 β war in der 9:1-Gruppe nach zwei Wochen Säugen am niedrigsten, ebenso wie die von TNF α , was für ein vermindertes Entzündungspotential in dieser Gruppe spricht (Yao et al., 2012).

6.2.6. Biom

Ein weiterer Weg, über den sich eine erhöhte Aufnahme von n-3-Fettsäuren während der Schwangerschaft auswirken kann, ist eine veränderte Zusammensetzung des Bioms der Nachkommen. Das Biom, also die Gesamtheit der besiedelnden Mikroorganismen, wird im Laufe der

Schwangerschaft natürlich durch den mütterlichen Organismus beeinflusst. Besonders wesentlich ist hier Myles et al. (2014) zufolge die Besiedelung des Verdauungstraktes, die für den Körper lebensnotwendig ist und daher auch von der angeborenen Immunabwehr als solche erkannt werden muss (Myles et al, 2014).

Pathogene Keime, beziehungsweise deren Lipopolysaccharide aus der Bakterienhülle, werden, wie Lehnardt (2013) beschreibt, von dieser Immunabwehr als schädlich erkannt; dies erfolgt über über den *toll-like receptor* 4-Weg (TLR-4), durch den die Immunabwehr in Form von Monozyten und Makrophagen ausgelöst wird (Lehnardt, 2003).

TLR-4 löst damit also eine lokal begrenzte Entzündungsreaktion aus, deren Ausmaß durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren bestimmt wird. So führt eine n-6-fettsäurereiche Ernährung Myles et al. (2014) zufolge bei der Elterngeneration von Mäusen zu einer verstärkten Immunantwort und damit erhöhten Entzündungsleistung bei den Nachkommen. Eine stärkere und länger andauernde Entzündung wiederum führt zu einer Anfälligkeit, bestimmte nicht-pathogene Keime zu verlieren, und damit zu einer veränderten Zusammensetzung des Darmbioms. In der vorliegenden Studie wurde einer Elterngeneration von Mäusen entweder n-3-fettsäurereiches (n-3:n-6-ratio 2:1) oder fettarmes Futter gegeben und die Immunreaktion der Nachkommen auf Lipopolysaccharide gemessen. Dabei zeigte sich einerseits eine veränderte Zusammensetzung des Bioms der Nachkommen und zum anderen eine weniger stark ausgeprägte Entzündung, was durch einen niedrigeren IL-2-Spiegel in der Milz und einen leicht höheren Spiegel an antiinflammatorisch wirkendem IL-10 in Milz und Darm belegt wurde.

Auch der Einfluss der mütterlichen Ernährung auf eine allergische Reaktion wurde untersucht, wobei sich herausstellte, dass trotz kaum veränderten Immunglobulinspiegeln eine verminderte Senkung der Körpertemperatur, die ein Charakteristikum bei einer allergischen Reaktion darstellt, zu beobachten war. Die Autoren erklären dies mit einer verminderten Ausschüttung von IL-4 und IL-13 aus den Mastzellen (Myles et al., 2014).

Eine Dysbiose, also ein Ungleichgewicht der darmbesiedelnden Mikroorganismen, liegt in vielen Fällen von *inflammatory bowel disease* (IBD) vor und ist auch beim Vorliegen einer Kolitis ein wichtiger, die Entzündung beeinflussender Faktor. Mäuse, die entweder eine mit n-3-Fettsäuren angereicherte oder primär n-6-Fettsäuren enthaltende beziehungsweise eine Kontrollfütterung bekamen, wurden von Ghosh et al. (2013) zwei Bakterienstämmen ausgesetzt, von denen einer mit der Entwicklung von IBD in direktem Zusammenhang steht (Enterobacteriaceae) und der andere Kolitis bei Nagern auslösen kann (segmentierte filamentöse Bakterien). Unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren reicherten sich beide Stämme weniger stark im Darm der Tiere an, während als positiv bekannte Stämme wie *Lactobacillus*, *Bifidobakteria* und *Enterococcus faecium* in ihrer Häufigkeit stiegen.

Zur Induktion einer Kolitis wurde den drei Gruppen *Clostridium rodentium* verabreicht, wodurch sich eine Erkrankung in allen Fällen manifestierte. In der Verum-Gruppe kam es durch die Infektion zu einer Mortalitätsrate von 30%, während es in der n-6-Gruppe zu schwereren Erkrankungsanzeichen kam. In den Gruppen, die überdurchschnittlich viel Fett aufnahmen, konnte eine erhöhte Zellsterblichkeit beobachtet werden, was auf eine Störung der Homöostase in den Epithelzellen hindeutet. Während der Infektion kam es bei der n-6-fettsäurereichen Gruppe zu einem Anstieg von Makrophagen und Neutrophilen sowie zu einer stärkeren Ausschüttung von PGE₂, während die Entzündungsreaktion der Immunantwort bei der Verum-Gruppe eindeutig schwächer ausfiel. Ein Marker für Sepsis, *lipopolysaccharid binding protein* (LPSBP), war in der n-6-Fettsäuregruppe schon vor der Infektion zu einem höheren Ausmaß im Serum zu finden als in der n-3-Fettsäuregruppe; dies belegt, dass die Tiere der n-6-Fettsäuregruppe schon vor der Erkrankung eine, wenn auch schwach ausgeprägte, Immunreaktion durchliefen. Im Fall der n-3-Fettsäuregruppe war dies nicht so, wodurch die Autoren die erhöhte Anfälligkeit für eine Sepsis und in weiterer Folge auch die höhere Sterblichkeit in dieser Gruppe erklären. In dieser Gruppe war auch die Ausschüttung der intestinalen alkalischen Phosphatase geringer, die bei exogenen Lipopolysacchariden zu einer Dephosphorylierung dieser führt. Durch das teilweise Wegfallen dieser wichtigen Barriere kann es bei einem

Befall mit pathogenen Keimen zu einem stärkeren toxischen Effekt dieser kommen (Ghosh et al., 2013).

7. Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf ausgewählte Krebserkrankungen

7.1. Die physiologischen Gegebenheiten

Die Anzahl der unterschiedlichen Arten von Krebserkrankungen wirkt überschaubar; betrachtet man allerdings nicht nur die Erkrankung, sondern nimmt man auch die Lokalisation, den Ursprung und die sich daraus ergebenden Faktoren wie Raumforderung durch die Neoplasien²⁹ und Paraneoplasien³⁰ und die durch die Erkrankung verursachten Veränderungen der Körperchemie, die auch außerhalb der Wucherung einen Effekt haben, hinzu, so steigert sich die Zahl außerordentlich. Dennoch kann man die Veränderungen, die eine Krebserkrankung bedingt, in einige Variable aufspalten, die jeweils einen Schutzmechanismus gegen ein unkontrolliertes Zellwachstum ausschalten; erst wenn alle sechs „Mauern“ durchbrochen sind, kann es zu einem solchen kommen:

7.1.1. Ausschaltung der Schutzmechanismen

7.1.1.1. Die Unabhängigkeit gegenüber Wachstumssignalen

Dieser Umstand Hanahan & Weinberg (2000) zufolge kann mehrere Gründe haben. So kann entweder eine Veränderung des extrazellulär ankommenden

²⁹ Neoplasie: Bezeichnet die Neubildung von Gewebe. (nach: Roche, S. 1302, 2003)

³⁰ Paraneoplasie: Bezeichnet durch einen Tumor bedingte Auswirkungen, die nicht direkt durch den Primärtumor oder dessen Metastasen bedingt sind, sondern auf der Wirkung von endogenen Botenstoffen beruhen die durch den Tumor gebildet werden. (nach: Roche, S. 1409, 2003)

Signals vorliegen oder die intrazelluläre Weitervermittlung des Signals oder dessen Umsetzung verändert werden. Auch eine Eigenproduktion von Wachstumsfaktoren und in weiterer Folge der entsprechenden Rezeptoren durch die entartete Zelle selbst ist möglich, wodurch eine Abhängigkeit von einem exogenen Signal nicht mehr gegeben ist. Eine weitere Möglichkeit liegt darin, benachbarte Zellen dazu zu bringen Wachstumsfaktoren in das umgebende Gewebe abzugeben, wodurch auch die Rezeptoren der Tumorzellen stimuliert werden. Auch eine Up-Regulation der Rezeptordichte, wodurch das ankommende Signal verstärkt wird, oder ein Umbau des Rezeptors, sodass kein bindender Ligand mehr notwendig ist um die Folgekaskade auszulösen, ist möglich (Hanahan & Weinberg, 2000).

Auch Mutationen, die erst innerhalb der Kaskade eine Wirkung zeigen, sind bekannt, wodurch laut Hanahan & Weinberg (2011) eine Unabhängigkeit vom Rezeptor entsteht. Die Ausschaltung von negativen Feedback-Mechanismen, die ursprünglich einen Sicherheitsmechanismus der Zelle darstellen und in der veränderten Form zu einer länger andauernde Stimulation eines Teils der Kaskade führt, ist bekannt (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.1.2. Die Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumsstoppsignalen

Wachstumsstoppsignale sind, wie Hanahan & Weinberg 2000 beschreiben, extrazelluläre Botenstoffe, die eine weitere Teilung der Zelle entweder bis zum Eintreffen eines entgegengesetzten Signals oder, aufgrund des erreichten Differenzierungsgrades, zur Gänze verhindern. Die Bereitschaft für derartige Signale besteht nur in einem Abschnitt des Zellzyklus und wird in dieser Zeit durch drei Proteine gesteuert: Retinoblastom-Protein, Retinoblastom-like Protein 107 und Retinoblastom-like Protein 130. Diese müssen zur Aufhebung ihrer Funktion phosphoryliert werden; danach verlieren sie ihre antiproliferative Wirkung, und die Transkriptionsfaktoren, deren Funktion sie blockierten, werden initiiert (Hanahan & Weinberg, 2000).

Doch auch intrazelluläre Vorgänge können eine proapoptotische Wirkung auslösen; im Fall eines irreparablen Schadens an der DNA, nämlich einer unzureichenden Sauerstoff- oder Nährstoffversorgung, lösen diese über das p53-Protein einen Stopp des Zellzyklus aus, bis ein Zustand erreicht ist, in dem die Schäden behoben sind, oder, wenn dies nicht möglich ist, wird durch p53 ein weiteres proapoptotisches Vorgehen ermöglicht (Hanahan & Weinberg, 2011).

Auch ein zu enger Kontakt zwischen den einzelnen Zellen führt laut Hanahan & Weinberg (2011) in ex-vivo-Studien zu einem Proliferationsstopp. Dies geschieht entweder über eine verstärkte Bindung zwischen den Zellen bei gleichzeitiger Hemmung der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren oder mit Hilfe der *liver kinase B1* (LKB1), einem Protein, das für den Zusammenhalt und die Ordnung der Zellstrukturen überaus wichtig ist (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.1.3. Die Ausbreitung auf umliegendes Gewebe und Metastasierung

Die Bildung von Wucherungen in Geweben, die nicht zum ursprünglich befallenen Bereich gehören, tritt, wie von Hanahan & Weinberg (2000) verdeutlicht, früher oder später bei jeder Krebsart auf. Um dies zu erreichen müssen die Zellen der primären Wucherung Zellen einer Tochtergeneration mit den notwendigen Mitteln ausstatten, um eine metastasierende Wirkung ausüben zu können. Durch die gesteigerte Expression von Genen, die für Proteasen codieren, kann ein derartiger Effekt entstehen: So kann eine bestimmte Art von Proteasen die Matrix der Zellwände abbauen, indem sie mit einem Rezeptor, einer transmembranären Domäne oder einem Integrin interagiert, wodurch ein Eindringen von metastasierenden in intakte Zellen möglich wird. Eine weitere Möglichkeit besteht hier in der Veränderung der Funktionalität von Zelladhäsionsmolekülen, sowohl zwischen den Zellen selbst (*cell adhesion molecules* (CAM)) als auch in Strukturen, die eine Verbindung

zwischen Zelle und umgebenden nichtzellulären Geweben herstellen (Integrine). Für diese Integrine codieren verschiedene Abschnitte des Genoms, wodurch ein adaptives Verhalten bei der Kolonisation von neuen Geweben der von der Primärwucherung abgespaltenen Zellen durch Neukombination der α - und β -Untereinheiten möglich wird. Verstärkt wird dieser Effekt zusätzlich noch durch die durch Rekombination ebenfalls steigende Anzahl von Integrinrezeptoren, die unterschiedlichste Signale an die betreffenden Zellen weiterleiten können (Hanahan & Weinberg, 2000).

Um eine weitere Schwierigkeit bezüglich der Bildung von Metastasen gänzlich zu verstehen, muss Hanahan & Weinberg (2011) zufolge beachtet werden, dass zwischen dem Schritt des Loslösens von Zellen aus der Primärwucherung und der Bildung von makroskopisch erkennbaren Metastasen ein Zwischenschritt liegt: eine inaktive Phase, bei der die Metastasen bereits als Mikrotumore vorliegen, aber erst zu einem späteren Zeitpunkt zu wachsen beginnen. Dies kann bisher ungeklärte Gründe haben, tritt aber auch häufig nach der Entfernung oder der pharmakologischen Behandlung des primären Tumors auf. Andere mögliche Gründe für den Eintritt in die inaktive Phase sind ein Überfluss von Wachstumsstoppsignalen, eine unzureichende Versorgung mit Nährstoffen oder ein für das Wachstum zu aktives Immunsystem (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.1.4. Unbegrenztes Replikationspotential

Eine Zelle kann sich aufgrund verschiedener Mechanismen nicht unbegrenzt teilen; dies wird gewährleistet durch die Zellalterung, die Seneszenz. Diese wird, wie Hanahan & Weinberg (2011) beschreiben, durch p53 und das Retinoblastom-Protein bestimmt, beides Proteine, die durch Krebszelllinien außer Gefecht gesetzt werden können (Hanahan & Weinberg, 2011).

Jedoch erreichen laut Hanahan & Weinberg (2000) nur wenige Zellen diese

Immortalität; der Großteil stirbt in einem vorhergehenden Stadium nach einer über die Normalität hinausgehenden Zahl von Teilungen ab.

Dies geschieht durch eine Abnahme der Basenpaare an den Enden der Chromosomen, die sogenannten Telomere; sind alle Basenpaare verbraucht, so können die Enden der Chromosomen nicht mehr geschützt werden und sie verschmelzen, wodurch eine weitere Replikation unmöglich wird und die Phase der Apoptose eingeleitet wird. Ein Großteil der Zellen, die ein unbegrenztes Replikationspotential erworben haben, besitzen Telomerasen, die einen konstanten Wiederaufbau der Basenpaare sicherstellen (Hanahan & Weinberg, 2000).

7.1.1.5. Andauernde Angiogenese

Um optimal mit Nährstoffen versorgt zu werden muss Hanahan & Weinberg (2000) zufolge jede Zelle des Körpers innerhalb von 100 Mikrometern einen Zugang zu einem Blutgefäß besitzen. Dies ist bei neu entstehendem Gewebe, wie es eine Wucherung darstellt, initial nicht gegeben; die Zellen müssen daher Strategien entwickeln um die Angiogenese voranzutreiben. Obwohl die Angiogenese während des Fötalstadiums in bemerkenswertem Ausmaß stattfindet, geschieht dies zu einem späteren Zeitpunkt nur mehr mittels eines komplexen Mechanismus, der über jeweils mehrere Initiatoren und Suppressoren funktioniert.

Als ein Beispiel sei hier der *vascular endothelial growth factor* (VEGF) angeführt, der einen initiierenden Effekt besitzt und hierfür an den VEGF-Rezeptor bindet; allerdings werden auch VEGF-Antikörper gebildet, die diesen Vorgang ebenso unterbrechen wie der VEGF-Rezeptor 2, der auch eine stoppende Wirkung ausübt.

Um eine makroskopisch unterscheidbare Größe zu erreichen muss das Tumorgewebe bereits zu einem recht frühen Zeitpunkt der Entwicklung angiogenetische Vorgänge initiieren. Zu diesem Zweck induzieren Tumorzellen ein Ungleichgewicht innerhalb des Wechselspiels zwischen Initiatoren und Suppressoren, indem beispielsweise die Transkriptionsrate von VEGF nach

oben verschoben oder die regulierende Wirkung von p53 auf die Bildung des Angiogeneseinhibitors Thrombospondin-1 gestört wird. Auch Proteasen können mit ihrer lysierenden Wirkung eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Start- und Stoppsignalen auslösen (Hanahan & Weinberg, 2000).

7.1.1.6. Ausweichen gegenüber Apoptose

Eine Zelle besitzt, wie von Hanahan & Weinberg 2011 beschrieben, in ihrer Membran Rezeptoren, die auf apoptotische Signale reagieren; ebenso besitzt sie intrazelluläre Rezeptoren, die auf Veränderungen, die eine Apoptose bedingen, wie Sauerstoffmangel, Zerstörung von großen Teilen der DNA oder ein etwa durch Onkogene gestörtes Signalgleichgewicht, reagieren. Der überwiegende Teil dieser apoptotischen Vorgänge wird über das Protein p53 gesteuert. Dieses Protein muss aufgrund seiner Instabilität in kurzer Folge nachgebildet werden; bei einem Schaden am Genom kommt es aber zu einer Anhäufung von p53, wodurch ein Stopp des Zellzyklus erfolgt.

Andere Signalstoffe lösen kein apoptotisches, sondern ein Überlebenssignal aus, wie beispielsweise *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) und 2. Manche Tumorzelllinien besitzen die Fähigkeit die Expression derartiger Überlebenssignale so weit zu steigern, dass ein durch andere Signalwege eingehendes proapoptotisches Signal überlagert wird.

Alternativ zur Apoptose gibt es auch den gesteuerten Abbau einer Zelle, die Autophagozytose³¹. Sowohl Apoptose als auch Autophagozytose werden über sich überschneidende Signalwege gesteuert, wodurch ein Eingreifen in diese Signalwege sowohl zum programmierten Zelltod als auch zum selbstgesteuerten Abbau führen kann.

Eine dritte Form des Zelltods stellt die Nekrose dar, bei der es nicht wie bei Apoptose und Autophagozytose zu einer Schrumpfung, sondern vielmehr zu

³¹ Autophagozytose: Bezeichnet den Abbau von geschädigten zelleigenen Bestandteilen, die dabei in Phagosome eingebaut und in weiterer Folge lysiert werden.

einer Überblähung und weiter zum Platzen kommt. Vor dem Platzen und der damit verbundenen Freisetzung der Zellbestandteile kommt es zur Freisetzung von IL-1 α , das seinerseits auf die umgebenden Zellen eine proliferative Wirkung ausübt. Im Zuge des Aufplatzens der Zellmembran werden außerdem proinflammatorisch wirkende Substanzen freigesetzt, die ein Eingreifen des Immunsystems nach sich ziehen; die dabei aktivierten Zellen besitzen allerdings ein angiogenetisches Potential, wodurch ein Paradoxon entsteht: Das Absterben der entarteten Zelle führt zwar zu einer Verringerung der Zellmasse, bedingt aber gleichzeitig den Aufbau neuer den Tumor versorgender Blutgefäße (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.2. Weitere unterstützende Umstände für Wucherungen

Die bisher angeführten Charakteristika stellen Voraussetzungen dar, die alle erfüllt werden müssen, damit aus einer sich normal verhaltenden Zelle eine Zelle wird, in der ein Tumorzellwachstum möglich ist. Doch es gibt noch weitere Umstände, die eine Tendenz zur Wucherung unterstützen und ohne die in vielen Fällen eine solche, wenn überhaupt, nur sehr begrenzt möglich wäre.

7.1.2.1. Vermeiden einer Zerstörung durch das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem befindet sich in einem daueraktiven Zustand; dementsprechend müsste es Tumorzellen, unabhängig davon ob es sich um eine primäre oder sekundäre Neoplasie handelt, Hanahan & Weinberg (2011) zufolge innerhalb kurzer Zeit entdecken und damit beginnen sie zu bekämpfen. Da dies nicht der Fall ist, liegt der Schluss nahe, dass entartete Zellen eine oder verschiedene Möglichkeiten besitzen, derartigen Vorgängen auszuweichen. Eine Möglichkeit besteht in der Sezernierung von immunsuppressiven Stoffen wie TGF- β . Dies geschieht jedoch nicht nur über Botenstoffe, sondern auch durch die Verwendung von immunsuppressiv wirkenden Zellen der

Entzündungsantwort durch die tumorösen Zellen (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.2.2. Entzündung und Tumorwachstum

In beinahe jeder bisher bekannten Art eines tumorartigen Wachstums konnten Zeichen einer Entzündung nachgewiesen werden, wobei diese Anzeichen wie von Hanahan & Weinberg (2011) verdeutlicht, von kaum erkennbar bis leicht nachzuweisen reichten. Die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren ist eine Antwort des Immunsystems auf das unkontrollierte Wachstum der Zellen; allerdings bieten viele der dazu eingesetzten Mechanismen den wuchernden Zellen eine Chance zu einem weiteren Wachstum, da hierbei durch das Immunsystem Wachstums-, proangiogenetische und matrixdestabilisierende Faktoren ausgeschüttet werden, die in ihrer Gesamtheit ein Wachstum stärker fördern als hemmen (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.2.3. Instabilität des Genoms und Mutation

Das menschliche Genom besitzt mehrere unterschiedliche Mechanismen, die die Reparatur eines kompromittierten Teils des Erbgutes gewährleisten. Laut Hanahan & Weinberg (2011) ist es daher für das uneingeschränkte Wachstum einer Tumorzelle von Vorteil, diese Mechanismen zumindest zum Teil außer Kraft zu setzen – wie beispielsweise über die Veränderung der Expression von p53. Es konnte jedoch auch bewiesen werden, dass bestimmte Abschnitte des Erbgutes eine stärkere Tendenz zur Mutation aufweisen; dies ist möglicherweise durch Unregelmäßigkeiten in der Irrtumswahrscheinlichkeit der Reparaturenzyme zu erklären. Wenn nun ein bestimmter Zelltyp eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit für einen bestimmten Abschnitt der DNA aufweist, so ist dementsprechend auch eine höhere

Wahrscheinlichkeit für eine nicht korrigierte Mutation in diesem Bereich zu erwarten. Dies kann zusätzlich noch durch ein verstärktes Ansprechen auf mutagene Faktoren unterstützt werden, woraus eine höhere Mutationsrate erwächst, die ihrerseits wieder die Wahrscheinlichkeit einer Mutation steigert (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.1.2.4. Deregulation des Energiehaushalts der Zelle

Eine normale Zelle benötigt Energie, um ihren Verbrauch abzudecken, der sich zum größten Teil aus Instandhaltungsmaßnahmen und nur zu einem sehr geringen Teil aus den Energieansprüchen einer Zellteilung ergibt. Im Gegensatz dazu wendet, wie Hanahan & Weinberg 2011 beschreiben, eine entartete Zelle weitaus mehr Energie für die komplexen Vorgänge rund um die Zellteilung auf, da diese um ein Vielfaches öfter auftritt. Erreicht wird dies durch eine Umstellung der Energiegewinnung: Tumorzellen gewinnen ihre Energie aus Glykolyse, die unter aeroben Umständen abläuft. Dabei ist allerdings der Nettoenergiegewinn weitaus niedriger, was durch eine verstärkte Expression von Glukosetransportmolekülen kompensiert wird. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten liegt darin, dass bei dieser Art der Glykolyse Intermediärprodukte entstehen, die direkt in andere Stoffwechselvorgänge, wie beispielsweise den Aufbau von Aminosäuren und Nukleotiden, eingespeist werden können; dadurch ist ein schnellerer Aufbau derartiger, für eine erhöhte Zellteilungsrate essentieller, Moleküle gewährleistet. Auch die schwankende Versorgung mit Sauerstoff, die durch die im Gegensatz zu normalem Gewebe suboptimale Versorgung mit Blutgefäßen entsteht, kann kompensiert werden. Die oben erwähnten Zellen, die Energie über die aerobe Glykolyse gewinnen, produzieren verstärkt Laktat; dieses wird von einer anderen Zellart vermehrt aufgenommen und im Zitratzyklus abgebaut, womit diese beiden Zelltypen symbiotisch agieren (Hanahan & Weinberg, 2011).

7.2. Studien

7.2.1. Die Einflüsse von n-3-Fettsäuren auf die Tumorigenese

7.2.1.1. Einflüsse auf die Wachstumsfaktoren

N-3-Fettsäuren besitzen, wie schon in vorangegangenen Kapiteln ausführlich dargelegt, einen starken Einfluss auf die Zusammensetzung und Fluidität der Zellmembran. Dies ist in Bezug auf die Wachstumsfaktoren, deren Vorhandensein ein unkontrolliertes Zellwachstum voraussetzt, interessant, da die Mehrheit dieser Faktoren ihre Wirkung auf die Zelle von dem umgebenden Extrazellularraum aus über membranständige Rezeptoren vermitteln.

Ebenfalls von Wichtigkeit ist hier, wie Stephenson et al. (2013) beschreiben, der senkende Effekt der n-3-Fettsäuren auf die Produktion von NO, da dieses sowohl bei der Ausbreitung des Tumors im Nahbereich der Ursprungszelle als auch bei COX-2 festgestellt wird. Die Auswirkungen von n-3-Fettsäuren auf die Produktivität dieses Enzyms wurden ebenfalls bereits diskutiert, wobei hier festzuhalten ist, dass eine erhöhte Zahl an Cyclooxygenasemolekülen durch n-3-Fettsäuren nicht gesenkt werden kann, wohl aber die Produkte des Enzyms wie beispielsweise PGE₂ (Stephenson et al., 2013).

7.2.1.2. Einflüsse auf die Wachstumsstoppsignale

Auch extrazelluläre Signale, die für einen Wachstumsstopp der Zelle stehen, geben dies über transmembranäre Rezeptormoleküle weiter. Dementsprechend ist, analog zu Punkt eins, eine Wirkung von n-3-Fettsäuren auf diese Signaltransduktion nur logisch; tatsächlich konnte eine Hemmung des Tumorwachstums Stephenson et al. (2013) zufolge bereits in

vielen Studien nachgewiesen werden. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings noch nicht eindeutig belegt (Stephenson et al, 2013).

7.2.1.3. Einflüsse auf das antiapoptotische Verhalten

Es existieren, wie Stephenson et al. (2013) beschreiben, mehrere bisher erforschte Wege, wie n-3-Fettsäuren ein anti-apoptotisches Verhalten von Tumorzellen beeinflussen können: Einer dieser Wege besteht in der Hemmung von COX-2, das seinerseits eine Expression des bcl-2-Gens steuert; dieses Gen besitzt antiapoptotische Wirkungen. Auch ein proapoptotisch wirkendes Molekül der bcl-Familie, bad, kann unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren offenbar seine Wirkung besser ausüben und damit zu einem normalen apoptotischen Verhalten beitragen. Weiters führt eine durch n-3-Fettsäuren erhöhte Freisetzung von Cytochrom C zur Bindung an einen Protease-initiierenden Faktor und damit ebenso zu einer erhöhten Apoptoserate. Diese besteht in der Bindung von DHA an PPAR-Rezeptoren, wodurch die Expression von PPAR verändert wird und es ebenfalls zu einer Annäherung an ein normales apoptotisches Verhalten kommt (Stephenson et al., 2013).

Das Protein NfκB hat ebenfalls eine die Apoptose verhindernde Funktion; somit trägt eine Hemmung der Aktivierung von NfκB zur Beibehaltung einer normalen Sterblichkeitsrate bei (Hardman,W., 2002).

7.2.1.4. Einflüsse auf die Seneszenz

Die Zellalterung, Seneszenz, wird durch Tumorzellen dahingehend beeinflusst, dass ein Erreichen einer solchen nicht mehr möglich ist. Eine regulierende Wirkung von n-3-Fettsäuren liegt laut Stephenson et al. (2013) hierbei wahrscheinlich in einer Senkung der Ausschüttung von Transkriptionsfaktoren

wie Ras und AP1. Es konnte gezeigt werden, dass eine Gabe von n-3-Fettsäuren eine Verringerung von Ras innerhalb der Zellmembran mit sich bringt, was möglicherweise auf eine Steigerung der Aktivität der DNA-Reparaturmoleküle hindeutet (Stephenson et al., 2013).

Ebenso hemmend auf den Prozess der Mitose wirkt der Einfluss der n-3-Fettsäuren DHA und EPA auf die Proteinkinase C³², entgegengesetzt also der Wirkung von Linolsäure und Arachidonsäure. (Hardman, 2002)

7.2.1.5. Einflüsse auf die Angiogenese

Um den Anforderungen, die ein Größenwachstum mit sich bringt, zu genügen ist es unerlässlich, dass die Zellen mit Nährstoffen versorgt werden; dies ist nur durch eine fortlaufende Angiogenese möglich. Abgesehen von der Wundheilung ist es nicht notwendig, dass nach dem Abschluss des Größenwachstums Gefäße neu gebildet werden. Aus diesem Grund besitzt der Großteil der Zellen zwar die Möglichkeit zur Neubildung solcher, jedoch wird sie im Normalfall nicht genutzt.

Durch eine erhöhte Expression von Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise dem *vascular endothelial growth factor* (VEGF), haben Tumorzellen Stephenson et al. (2013) zufolge die Befähigung, ein Gefäßwachstum voranzutreiben. Die durch VEGF ausgelöste Bildung von Endothelzellen aus ihren Vorläufern wird durch eine erhöhte Konzentration von n-3-Fettsäuren gestört, indem die Bindung des VEGF an seinen Rezeptor ebenso wie die Expression des Rezeptors selbst gehemmt wird. Ebenso konnte eine Abnahme der Bindung zwischen dem *platelet derived growth factor* und seinem Rezeptor unter dem Einfluss von EPA nachgewiesen werden, wodurch die Entstehung von glatten Muskelzellen gehemmt wurde. Wie

³² Proteinkinase C: Proteinkinase C ist ein Enzym, das in Abhängigkeit von der Translokation in die Zellmembran, Aktivierung und Phosphorylierung eine Vielzahl von Abläufen reguliert. Die Fähigkeit, verschiedene Prozesse beeinflussen zu können ist dadurch erklärbar, dass bisher insgesamt 10 Unterklassen der Enzymfamilie bekannt sind (Kim et al., S. 15f, 2014).

bereits gezeigt wurde, besitzt DHA die Fähigkeit, die Expression von *inducible nitric oxide synthase* und damit auch die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) zu senken. Da NO einen antiapoptotischen Effekt auf Endothelzellen ausübt, ist dies bei einer unerwünscht erhöhten Angiogeneserate hilfreich. Auch eine Hemmung der Matrix-Metalloproteinasen, wie sie durch EPA herbeigeführt wird, führt zu einer Senkung der Gefäßneubildung. Durch eine verringerte Angiogenese kommt es zwangsläufig zu einer Unterversorgung der Zellen im wachsenden Tumor, wodurch in weiterer Folge die Größenzunahme sinkt (Stephenson et al., 2013).

7.2.1.6. Einflüsse auf die Metastasenbildung

Durch die Hemmung der Expression von TNF α kommt es sowohl zu einer Hemmung des *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) als auch zur Hemmung der Migration von Monozyten, wodurch, wie Stephenson et al. 2013 beschreiben, eine Grundlage für metastatisches Verhalten, die Verbreitung der tumorösen Zellen in anderen Bereiche des Körpers, gestört wird. Auch die oben angeführte Hemmung der Produktion von NO führt zu einer erschwerten Migration. Außerdem führt die Hemmung der Cyclooxygenase 2 zu einer Verringerung der Verbreitungswahrscheinlichkeit (Stephenson et al., 2013).

7.2.1.7. Einflüsse auf die Bildung von Östrogen

Östrogen spielt bei der Genese und beim Wachstum verschiedener Tumorarten eine fördernde Rolle; hierzu zählen Prostatakarzinom, Brustkrebserkrankungen sowie Krebserkrankungen des Endometriums und der Ovarien. Die P450-Aromatase, die Östrogen aus androgenen Vorstufen bildet, wird über PGE₂ aktiviert; dieses entsteht aus Arachidonsäure, während unter Verwendung von EPA als Substrat PGE₃ entsteht, das keine cytochrom-aktivierende Wirkung

besitzt (Hardman, 2002).

7.2.2. Die Auswirkungen einer n-3-fettsäurereichen Ernährung auf das Erkrankungsrisiko

Die Frage, ob eine n-3-fettsäurereiche Ernährung zur Reduktion des Risikos an einer Krebsart zu erkranken beiträgt, ist äußerst umstritten. Obwohl es bereits zahlreiche Studien am Tier zu diesem Thema gibt, ist die Auswahl an Studien mit humanen Probanden vergleichsweise gering.

Analog zu Erkenntnissen, die einen Zusammenhang zwischen einem Wechsel von n-3-fettsäurereicher hin zu n-6-fettsäurereicher Ernährung mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische Veränderungen herstellen, gibt es auch Untersuchungen, die ein erhöhtes Risiko für manche Krebsarten bei einer verringerten n-3-Fettsäureaufnahme feststellen (Hardman, W, 2002).

In einer 2006 von MacLean et al. veröffentlichten Metastudie wurden die Ergebnisse von 38 Studien, die sich mit verschiedenen Arten von Krebserkrankungen beschäftigten, verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass es sowohl positive als auch negative Assoziationen zwischen der Aufnahme von n-3-Fettsäuren und dem Risiko eines Auftretens von Lungen-, Brust- und Prostatakarzinomen gab. Bezüglich Hautkrebserkrankungen fand eine der untersuchten Studien ein erhöhtes Risiko unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren. Insgesamt geben die Autoren an, keinen schlüssigen Zusammenhang feststellen zu können und weisen bezüglich der Tierstudien, die oftmals positive Auswirkungen einer Supplementation feststellen, darauf hin, dass diese aus verschiedenen Gründen nicht unbedingt mit Humanstudien zu vergleichen sind: Zum einen wird eine Ungenauigkeit in der tatsächlichen Aufnahmemenge pro Tier erwähnt und zum anderen eine schlechte Vergleichbarkeit zwischen der Aufnahmemenge in diesen Studien und der möglichen Aufnahmerate eines Menschen (MacLean et al., 2006).

Bereits im Jahr 2003 wurde von Terry et al. eine Metastudie durchgeführt, die die Einflüsse einer n-3-fettsäurereichen Ernährung auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit an einer hormonabhängigen Art von Krebs untersuchte. Hierbei konnte zum einen festgestellt werden, dass Populationen, die eine fischreiche Ernährung aufwiesen, ein niedrigeres Risiko für Krebserkrankungen hatten, und zum anderen, dass dieses Risiko mit einer Umstellung der Ernährungsweise in Richtung einer erhöhten n-6-Fettsäureaufnahme anstieg. Allerdings ist hier erwähnenswert, dass die Senkung des Risikos bezüglich einer Erkrankung an Brustkrebs nur in Studien festgestellt werden konnte, die an Populationen durchgeführt wurden, die sich allgemein durch einen hohen Konsum von Fisch auszeichnen. Dies gilt auch für das Risiko der Entstehung eines Prostatakarzinoms; in Bereichen, die für einen hohen Konsum an fettreichem Fisch bekannt sind, konnte eine positive Korrelation zwischen der Aufnahme und dem Auftreten der Erkrankung festgestellt werden, während dies in Ländern, für die dies nicht gilt, zum überwiegenden Teil nicht möglich war. Die Autoren schlagen hier als mögliche Erklärung vor, dass dies mit einem hohen Konsum an artifiziellen Antioxidantien zusammenhängen könnte, wodurch die Oxidationsprodukte ebenso gehemmt werden wie durch die Aufnahme von n-3-Fettsäuren. Dieser Zusammenhang bietet allerdings keine endgültige Erklärung, da ein erhöhtes Auftreten von Oxidationsprodukten zwar bei der Entstehung von entarteten Zellen eine Rolle spielt, aber nicht den alleinigen Auslöser darstellt. Sowohl in Bezug auf Prostatakarzinome als auch auf Brustkrebserkrankungen wurde gezeigt, dass die Auswirkungen bei metastasierenden Formen der Erkrankungen am ausgeprägtesten waren. Die Beeinflussung der Risiken für eine derartige Erkrankung durch n-3-Fettsäuren konnte allerdings im Zuge der vorliegenden Studie nicht eindeutig bewertet werden, vor allem auch deshalb, weil die zugrundeliegenden Mechanismen der Effekte der n-3-Fettsäuren noch nicht restlos aufgeklärt sind (Terry et al., 2003).

7.2.3. Mammakarzinome

7.2.3.1. Einflüsse auf die Entstehung und das Wachstum von Brustkrebs

Pouchieu et al. untersuchten im Jahr 2014 im Rahmen einer Metastudie die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Antioxidantien, im genauen Ascorbinsäure, Vitamin E, β -Carotin, Selen und Zink, und möglichen Veränderungen in der Zusammensetzung der freien Fettsäuren im Plasma. Dabei konnte festgestellt werden, dass sich eine antioxidativ wirksame Supplementation auf diese Zusammensetzung auswirkt; allerdings war diese Änderung nicht innerhalb der Verumgruppe, sondern zu einem großen Teil in der Placebogruppe zu beobachten, was die Autoren damit begründen, dass Antioxidantien eine Schutzfunktion auf die mehrfach ungesättigten Fettsäuren ausüben. Dadurch kann eine Oxidation derselben nicht mehr stattfinden und eine potentiell mutagene Wirkung kann somit nicht mehr auftreten. Obwohl die Studie keine Rückschlüsse darauf zulässt, welche der verwendeten Substanzen den größtmöglichen Effekt ausübte, liegt der Schluss nahe, dass es sich dabei um das fettlösliche Tocopherol handelt. Außerdem konnte in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis an Dihomo- γ -Linolensäure und LA und dem Risiko des Auftretens einer Krebserkrankung festgestellt werden. Dieses Verhältnis wird als Marker für die Effektivität der Enzyme, die den endogenen Aufbau von essentiellen Fettsäuren durchführen (wie beispielsweise die δ -6-Desaturase), verwendet. Damit kann ein Zusammenhang zwischen dem Aufbau von n-3-Fettsäuren und dem Erkrankungsrisiko hergestellt werden (Pouchieu et al., 2014).

In der Studie von O'Flaherty et al. (2013), die sich ebenfalls mit der Genese von der Entstehung von entarteten Zellen begünstigenden Metaboliten aus Fettsäuren beschäftigte, konnte ein Einfluss der Metaboliten, die durch eine Umwandlung in den enzymatischen Systemen COX-1, COX-2 und LOX entstehen, nachgewiesen werden. Dabei wurden als Substrate LA und ARA verwendet, was in einer erhöhten Bildung von 13-Hydroxyoctaenoat, 15-Hydroxyeicosatetraenoat (HETE), 5-HETE, 12-HETE, 5-Oxo-

Eicosatetraenoat sowie PGE_2 und PGD_2 resultierte. Beinahe alle diese Metaboliten waren im erkrankten Brustgewebe zu einem weitaus höheren Maß anzutreffen, was Rückschlüsse auf die Auswirkung auf die Proliferation zulässt; den stärksten Einfluss darauf schreiben die Autoren 13-Hydroxyoctaenoat (13-HODE) zu, einem Metaboliten, der durch 15-LOX-1 gebildet wird. Da Tumore des Brustgewebes in der Regel die oben angeführten Enzymsysteme zu einem höheren Ausmaß exprimieren, kommt es auch zu einer erhöhten Umbaurate, was vor allem unter dem Einfluss einer erhöhten n-6-Fettsäureaufnahme aufgrund dieser Ergebnisse problematisch erscheint (O'Flaherty et al., 2013).

Der Rückschluss, dass sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen n-3 und n-6-Fettsäuren positiv auf dieses System auswirken könnte, wird durch das kompetitive Verhalten der beiden Gruppen von Fettsäuren um die Enzymsysteme belegt. (Überlegung des Autors)

Im Zuge der groß angelegten *Singapore Chinese Health Study* von Gago-Dominguez et al. (2003) wurde auch die Häufigkeit des Auftretens von Brustkrebserkrankungen und deren Zusammenhänge mit der Aufnahme von n-3-, n-6-, gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren untersucht. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Aufnahme von n-3-Fettsäuren über die Nahrung zu einem gesenkten Risiko einer Erkrankung führt; hinsichtlich der Auswirkungen von n-6-Fettsäuren konnte die Studie keine Relation herstellen. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass 99,7% der weiblichen Studienpopulation angaben, Fisch oder Meeresfrüchte zu konsumieren; damit ist für beinahe alle Teilnehmerinnen eine Aufnahme von n-3-Fettsäuren gegeben. Angesichts dieser Aufnahme und der Tatsache, dass bei Patientinnen mit hoher n-6- und gleichzeitiger niedriger n-3-Aufnahme das Erkrankungsrisiko erhöht war, liegt nahe, dass hier eine adäquate Aufnahme von n-3-Fettsäuren zu einer Senkung des Risikos führt. Aufgrund des überdurchschnittlich hohen Fischkonsums der Teilnehmerinnen sind diese Daten allerdings nur begrenzt auf den westlichen Raum und die entsprechende Ernährungsweise umzulegen (Gago-Dominguez et al., 2003).

In einer Metastudie neueren Datums von Yang et al. (2014) wurden eben

dieses Verhältnis von n-3- zu n-6-Fettsäuren und die Auswirkungen auf die Entstehung von Brustkrebs untersucht. Dabei wurde ein eindeutiger Trend festgestellt, nämlich dass ein höheres Verhältnis ein geringeres Risiko birgt. Es wurde aufgrund der vorliegenden Daten berechnet, dass eine Erhöhung des Verhältnisses um einen Zehntelpunkt, bezogen auf die Ernährung, zu einer Risikoreduktion von 6 Prozent führt. Interessanterweise konnte dies allerdings nur für die Aufnahmemenge belegt werden und nicht durch die Messungen der Phospholipidzusammensetzung. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine nicht gleichmäßige Verteilung der Fettsäuren in allen Kompartimenten nach der Absorption, wodurch eine Messung der Fettsäurezusammensetzung der Phospholipide nicht repräsentativ für die tatsächlich in den Körper aufgenommene Menge ist (Yang et al., 2014).

7.2.3.2. Die Mechanismen der Beeinflussung von Brustkrebszellen durch n-3-Fettsäuren

Transgene Mäusen, die eine Befähigung zur Bildung von n-3-Fettsäuren aus n-6-Fettsäuren durch die Einführung des fat-1-Gens erhielten, wurden von Zou et al. (2013) hinsichtlich der Auswirkungen von n-3-Fettsäuren auf den *human epidermal growth factor receptor 2* und 3 (HER2/HER3-Rezeptor) untersucht. Dieser Rezeptor wird in 30 Prozent der Brustkrebsfälle beim Menschen in einem erhöhten Maß exprimiert; diese Patientinnen sprechen auf konventionelle Behandlungsmethoden im Durchschnitt schlechter an, wodurch eine gesteigerte Mortalität bei dieser Art von Mammakarzinom besteht. Das Verhältnis zwischen n-6- und n-3-Fettsäuren betrug in der Gruppe der transgenen Mäuse 6,8:1 - im Gegensatz zu den unveränderten Tieren mit einer Ratio von 20,4:1.

Das Tumorwachstum in Verum- und Placebogruppe blieb innerhalb der ersten sieben Tage gleich, während es nach diesem Zeitpunkt zu unterschiedlichen Ausformungen kam: Die Tumore der Placebogruppe zeigten einen kontinuierlichen Größenzuwachs, während sich die Wucherungen bei den transgenen Mäusen ab Tag 7 bis Tag 18

zurückentwickelten. Ab diesem Zeitpunkt waren die Wucherungen der Verumgruppe zudem manuell nicht mehr nachweisbar.

Die Expression von β -Catenin wird durch die Bindung eines Liganden an den HER2/HER3-Rezeptor über eine Kaskade initiiert; β -Catenin spielt sowohl eine transkriptionsregulierende als auch eine Zell-Zell-adhäsionsfördernde Rolle. Somit ist dieser Stoffwechselweg für 2 der 6 Schutzmechanismen gegen ein tumoröses Wachstum von großer Bedeutung. Die vorliegende Studie konnte eine gesteigerte Expression von β -Catenin und vor allem auch E-Cadherin, das eine wichtige Funktion bei der Zell-Zell-Bindung erfüllt, nachweisen. Auch die Expression von *nuclear factor kappa of activated B-cells* (Nf κ B), einem Protein, das sowohl bei der Entstehung von Entzündungen als auch von tumorösen Wucherungen eine Rolle spielt, war in der Verumgruppe deutlich gesenkt.

Bezüglich des Verhältnisses der n-6- zu n-3-Fettsäuren konnte eine deutliche Senkung im Tumorgewebe der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden, wodurch auch die verminderte Nf κ B-Expression erklärt werden kann. Die Änderung des Verhältnisses der beiden Fettsäuregruppen spiegelte sich auch in der Zusammensetzung der Plasmafettsäuren.

Auch die Entstehungsprodukte von COX und LOX waren diesen Ergebnissen angepasst, da ein eindeutiger Zuwachs an PGE₃ und Thromboxan B₃ nachgewiesen werden konnte, während für PGD₂ und Thromboxan B₂ erniedrigte Werte gemessen wurden.

Mittels Zellkultursystemen konnte weiters eine Hemmung des Zellwachstums unter dem Einfluss von DHA gemessen werden, wobei dieses Ergebnis konzentrationsabhängig war: Bei einer Konzentration von 20 Mikromol kam es zu einer Reduktion von 50%, während es unter dem Einfluss der doppelten Dosis zum Zelltod von 98% der lebensfähigen Zellen kam.

Diese Daten sind, da es sich um Ergebnisse einer Studie an transgenen Tieren handelt, natürlich nicht ohne weiteres auf ein Vorkommen dieser Erkrankung am Menschen umzulegen; dennoch konnte hier gezeigt werden, einen wie großen und über welche Mechanismen funktionierenden Effekt ein geändertes n-3:n-6-Fettsäureverhältnis besitzt (Zou et al., 2013).

Ein weiterer Zellbestandteil, der in Brustkrebszellen vermehrt gebildet wird, ist der CXCR-Rezeptor-4 (CXCR-4). Dieser stellt, wie Altenburg & Siddigui. (2009)

beschreiben, einen Chemokinrezeptor dar, der in seiner durch den Liganden CXCL12 aktivierten Form zu einer Auswanderung von potentiell metastasenbildenden Krebszellen in das umliegende Gewebe beiträgt. CXCR4 ist ein membranständiger Rezeptor, der auf das Vorhandensein einer besonders cholesterinreichen Region (*lipid raft*) auf der Zellmembran angewiesen ist, um dort bei der Bindung des Liganden zu dimerisieren und damit eine Signaltransduktionskaskade auszulösen. In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der n-3-Fettsäuren EPA und DHA auf diese *lipid raft*-Struktur untersucht, wobei entdeckt wurde, dass die n-3-Fettsäuren eine störende Wirkung auf diese besitzen. Dies führte zu einer Entfernung des Rezeptors aus der Zellmembran, wodurch eine weitere Funktion nur mehr in geringerem Maße möglich war. Es handelte sich bei diesem Effekt allerdings nicht um eine Reduktion der Expression des Rezeptors, sondern rein um eine Hinderung der Translokation. Innerhalb der Placebogruppe konnte diese Wirkung nicht beobachtet werden.

Die Auswanderung von Zellen aus dem Zellverband, eine der Grundlagen für metastasierendes Verhalten, war unter dem Einfluss der n-3-Fettsäuren ebenfalls stark reduziert, was die Autoren ebenfalls der Wirkung auf den CXCR-4 und dessen dadurch verminderte Ligandenbindung zuschreiben (Altenburg & Siddiqui., 2009).

Die vermehrte Expression des *enhancer of zeste homolog-2-Gens (EZH2-Gene)*, das einerseits als Marker für die Aggressivität von Brustkrebs dient und andererseits eine metastasenbildungsfördernde Wirkung besitzt, wurde ebenfalls unter dem Einfluss von n-3-Fettsäuren durch Dimri et al. (2010) untersucht. Den Angriffspunkt der Fettsäuren DHA und EPA stellte allerdings nicht der Vorgang der Transkription dar, sondern es kam erst posttranslational durch eine n-3-fettsäureinduzierte erhöhte Umbaurate zu einem verstärkten Abbau des Proteins. E-Cadherin, ein antionkogen wirkendes Protein, das in vielen Krebszelllinien unterexprimiert wird, wird durch EZH2 supprimiert; eine Beschleunigung des Abbaus von EZH2 führt somit zu einer erhöhten Expressionsrate von E-Cadherin. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Bildung von *insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)*, die bei Bestehen eines Mammakarzinoms ebenfalls

erniedrigt ist, unter dem Einfluss der n-3-Fettsäuren durch die Hemmung von EZH2 anstieg. Da es sich beim IGFBP3 um ein Protein handelt, das in gewöhnlichen Zellen dazu dient, *insuline-like growth factor*-Proteine zu binden, und da dessen Fehlen zu einer erhöhten Wirkung von IGF-1 führt, was wiederum ein verstärktes Wachstumssignal nach sich zieht, ist eine Hemmung von IGFBP3 innerhalb von entarteten Zellen von Nachteil (Dimri et al., 2010).

7.2.4. Prostatakarzinome

7.2.4.1. Einflüsse auf die Entstehung und das Wachstum von Prostatakrebs

Die Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf Prostatatumore sind laut Chua et al. (2013) stark umstritten. Der Grund hierfür besteht in den stark variierenden Ergebnissen der darauf bezogenen Studien: Während einige Studien zu dem Schluss kommen, dass weder die Aufnahme von n-3- noch von n-6-Fettsäuren zu einer veränderten Inzidenz führen (Chua et al., S.6, 2012), finden andere eine negative Korrelation zwischen einem erhöhten DPA-Wert im Blut und einem Auftreten von Prostatatumoren. In derselben Studie wird außerdem ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für Prostatatumore, die auf dem oberen Ende der Gleason-Skala eingestuft und damit als am aggressivsten eingestuft werden, und einem erhöhten Blutspiegel von EPA und DHA hergestellt (Chua et al., 2013).

Dieser derartig divergierenden Studienlage liegt, wie Brasky et al. (2013) darlegen, auch der Umstand zugrunde, dass die Entstehung und die auslösenden Faktoren für Wucherungen des Prostatagewebes noch nicht eindeutig geklärt sind. Eine der am weitesten verbreiteten Annahmen zur Pathogenese beinhaltet eine entweder länger andauernde oder auch durch eine Gewebsverletzung ausgelöste Entzündung; dem gegenüber steht allerdings die belegte Wirksamkeit der n-3-Fettsäuren eine Entzündungsreaktion abzumildern, ein Effekt, der in mehreren Studien zu dieser Thematik nicht nachgewiesen

werden konnte. In der hier vorliegenden Metastudie wurde eine Korrelation zwischen der Plasmaphospholipidkonzentration der n-3-Fettsäuren EPA, DPA und DHA und dem Risiko einer Erkrankung an einem Prostatakarzinom, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, festgestellt. Interessanterweise gab es zwischen der Aufnahme von n-6-Fettsäuren und auch Transfettsäuren – mit der Ausnahme der Transfettsäure 16:1 - und dem Erkrankungsrisiko keine eindeutige Verbindung. Die Autoren geben an, dass eine Erklärung, wie die angeführten n-3-Fettsäuren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko herbeiführen können, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich sei (Brasky et al., 2013).

In einer Metastudie von Merendino et al. (2013), die die Wirkungen von DHA als Adjuvans in der Therapie verschiedener Krebsarten untersuchte, konnte gezeigt werden, dass DHA in Kombination mit einer konventionellen Therapie sowohl bei der Abschwächung einer Metastasenbildung als auch bei der Bekämpfung der primären Wucherung Vorteile bietet.

Entartete Zellen produzieren reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in einem höheren Maß als normal funktionierende Zellen. Dies sollte eigentlich für das Überleben der Zelle schädlich sein, im Fall der entarteten Zelle allerdings trägt es zur erhöhten Proliferationsrate bei. Zum einen werden Transkriptionsfaktoren beeinträchtigt, was zu einer veränderten Gentranskription führt, und zum anderen werden intrazelluläre Signalwege gestört. Um diese Effekte abzumildern haben Krebszellen verschiedene Strategien entwickelt, unter anderem indem sie antioxidativ wirksame Enzyme oder erhöhte Glutathionspiegel anhäufen. Ein weiterer Weg liegt in der Reduktion der Aktivität der Mitochondrien zugunsten eines erhöhten Glukoseabbaus, wodurch ebenfalls weniger ROS entstehen. Die meisten der konventionellen Behandlungsstrategien zielen ebenfalls auf die Produktion von ROS ab, wobei aber bei längerer Behandlungsdauer eine Resistenz der Krebszellen entsteht. DHA enthält zwischen den sechs Doppelbindungen insgesamt fünf Methylengruppen, die gegenüber freien Radikalen mit der Bildung von konjugierten Dienen reagieren. Im nächsten Schritt, der ebenfalls unter dem Einfluss der ROS vor sich geht, kommt es zur Entstehung von Aldehyden, Alkenen und Alkanen als Reste der

Kohlenstoffketten, Isofuranen und Isoprostanen. Die meisten dieser Produkte stellen ein hohes Risiko für die Zelle dar, da sie in der Lage sind mit verschiedenen Bestandteilen der Zelle zu reagieren und damit zu einem weiteren Zerfall führen. Aufgrund der höheren Konzentration an ROS ist dies ein Vorgang, der effektiver in entarteten Zellen abläuft, während die Schädigung innerhalb normaler Zellen weniger stark ist. In Kombination mit einem Zytostatikum ist DHA daher in der Lage entartete Zellen effektiver zu eliminieren. Zusätzlich zu diesem Effekt zeigten bisher einige Studien, dass DHA möglicherweise auch die Wirkung besitzt, verschiedene Chemotherapeutika schneller in die betroffene Zelle aufzunehmen. Zusätzlich scheint DHA die Wirkung zu haben, den Glutathionspiegel der Zelle zu senken und damit einen Schutzmechanismus der Krebszelle gegenüber den eigenproduzierten ROS zu hemmen. Auch ein möglicher, nur auf entartete Zellen beschränkter, apoptoseinduzierender Effekt scheint unter dem Einfluss von DHA zu existieren, wobei hier die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht restlos geklärt sind (Merendino et al., 2013).

Die Bildung von Metastasen ist ein vielschichtiger und zu großen Teilen nicht genau aufgeklärter Prozess; eine Hemmung der Bildung derartiger sekundärer Wucherungen konnte laut Merendino et al. (2013) allerdings bei verschiedenen Arten von Krebs durch die Gabe von DHA, und in geringerem Maße von EPA, beobachtet werden. Der Grund hierfür scheint vor allem in der ersten Phase der Metastasierung, der invasiven Phase, zu liegen. Eine mögliche Erklärung der hemmenden Wirkung liegt in der Störung der Lipidbereiche der Zellmembran, wodurch auch eine Behinderung von Chemokinrezeptoren wie CXCR-4 entsteht. CXCR-4 spielt, wie bereits erwähnt, bei der Mobilisierung der Tumorzellen eine wichtige Rolle; eine Hemmung ist damit für das Unterbleiben einer Metastasenbildung unumgänglich.

Auch die Hemmung der Bildung von PGE_2 durch n-3-Fettsäuren, die reichlich durch Studien belegt ist, trägt zu einer verminderten Häufigkeit des Auftretens von Metastasen bei (Merendino et al., 2013).

Auch der Einfluss von DPA auf die Tumorigenese von Prostatakarzinomen wurde von Sorongon-Legaspi et al. (2013) untersucht. Dabei konnte festgestellt

werden, dass es durch die Entstehung von 12-HETE zu einer Hemmung der COX-vermittelten Entzündung

kam. Dies ist bei Prostatakarzinomen besonders interessant, da diese Tumorart eine besonders hohe Expressionsrate von COX-2-Enzymen aufweist, was zur Entstehung von Prostatakarzinomen beiträgt. Dies trifft allerdings nicht auf alle Erkrankungsfälle zu, da bisher nur beim Auftreten zweier Allele eine positive Wirkung durch n-3-Fettsäuren nachgewiesen werden konnte. (Sorongon-Legaspi et al., 2013).

7.2.4.2. Einflüsse der Ernährung

Die Rolle einer Ernährungsumstellung im Erwachsenenalter von einer n-6-fettsäurereichen Ernährung zu einer mit n-3-Fettsäuren angereicherten Fütterung und deren Einfluss auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms wurde anhand einer Studie von Akinsete et al. (2012) an Mäusen untersucht. Dabei konnte ein deutlich langsames Fortschreiten der Tumorentwicklung unter dem Einfluss der n-3-Fettsäuren festgestellt werden, eine Erkenntnis, die auch durch ein niedrigeres Gewicht der Organe bestärkt wurde. Durch eine verminderte Expression von antiapoptotisch wirksamen Genen kam es zu einer erhöhten Rate der Apoptose im befallenen Gewebe bei gleichzeitig geringerer Proliferationstendenz. Die verminderte Zellteilungsrate konnte auch durch eine mäßigere Bildung des *proliferating cell nuclear antigens* (PCNA) belegt werden.

NfκB, das eine entscheidende Rolle im Überleben der Zelle spielt, liegt üblicherweise an einen Inhibitor gebunden im Cytosol vor; erst durch die Trennung von diesem Inhibitor entsteht die physiologisch aktive Form. Innerhalb der Verumgruppe konnte in dieser Studie sowohl eine höhere Expression des Inhibitors als auch eine verminderte Ausbildung der trennenden Kinase festgestellt werden, was insgesamt zu einem niedrigeren NfκB-Spiegel führte.

Weiters konnten auch Änderungen im Hormonhaushalt der verwendeten Tiere nachgewiesen werden, was vor allem daher interessant erscheint, da

eine Beteiligung des Östrogen- beziehungsweise Östradiolspiegels in Kombination mit einer Änderung des Testosteronhaushaltes bei der Entstehung von Prostatakarzinomen möglich ist (Akinsete et al., 2012).

7.2.5. Dickdarmkarzinome

7.2.5.1. Einflüsse auf die Entstehung und das Wachstum von Dickdarmkrebs:

Tumore des kolorektalen Bereiches zählen zu den schwerwiegendsten Formen der Erkrankung mit einer der höchsten Morbiditäten, nicht zuletzt aufgrund der hohen Rezidivrate und der Entwicklung von Resistenzen gegenüber herkömmlichen chemotherapeutischen Behandlungsweisen, wie DeCarlo et al. (2013) beschreiben. Der Grund für diese erhöhte Widerstandsfähigkeit liegt darin, dass Kolonkarzinomzellen die Fähigkeit haben sogenannte *cancer stem-like cells* (stammzellähnliche Krebszellen, CSLC) zu bilden, die hauptsächlich für ein erneutes Auftreten einer bereits behandelten Krebserkrankung verantwortlich gemacht werden. In Anbetracht der Potenz der n-3-Fettsäuren, Differenzierung und Apoptose von Zellen voranzutreiben und gleichzeitig die Proliferationsrate zu senken, wurde untersucht, wie sich diese auf das Wachstum der CSLC auswirken. Unter dem Einfluss von EPA konnte eine Reduktion der Zellanzahl beobachtet werden, die allerdings nur bei den nicht-CSLC statistische Signifikanz erreichte. Allerdings war zusätzlich eine Abnahme der mRNA-Expression eines Markers, der eine Differenzierung zwischen CSLC und nicht-CSLC möglich macht, nämlich CD133, zu erkennen; daraus schließen die Autoren, dass n-3-Fettsäuren äquivalent zur Abnahme des Markers eine Abnahme des Stammzellpotentials auslösen. Dies würde die Zellen auch empfindlicher gegenüber einer konventionellen Chemotherapie machen. Um dies zu belegen wurde eine Kombinationstherapie aus einer vorangehenden Gabe von EPA und anschließend 5-Fluorouracil getestet, wobei eine erhöhte Sensitivität der CSLC gegenüber dem Chemotherapeutikum gezeigt wurde. Daraus lässt sich ein möglicher adjuvanter Effekt von EPA bei kolorektalen

Karzinomen ableiten. (De Carlo et al., 2013)

7.2.5.2. Einflüsse der Ernährung

Ein protektiver Effekt eines gesenkten Verhältnisses zwischen n-3- und n-6-Fettsäuren auf die Entstehung von kolorektalen Tumoren konnte bereits in mehreren Humanstudien gezeigt werden; ebenso war es Cockbain et al. (2011) möglich, ein erhöhtes Risiko in den Gruppen mit der höchsten Aufnahme von n-6-Fettsäuren nachzuweisen. An Nagern konnte ebenfalls eine niedrigere Inzidenz und auch Metastasierungsrate für Wucherungen dieses Bereichs bei einer Fütterung, die mit n-3-Fettsäuren angereichert war, gezeigt werden. Bei dem Vergleich einer n-3-fettsäurereichen Fütterung vor beziehungsweise nach der chemischen Auslösung der Bildung eines Tumors wurde ersichtlich, dass in beiden Fällen gegenüber der n-6-fettsäuregefütterten Gruppe ein niedrigeres Vorkommen auftrat; dieser Effekt verstärkte sich zusätzlich noch, als die Fütterung sowohl nach der Auslösung der Läsion wie auch zuvor mit n-3-Fettsäuren angereichert wurde. Auch hinsichtlich der Tendenz zur Metastasenbildung wurden bereits Studien durchgeführt, wobei die Bildungsrate und auch das Ausmaß der gebildeten Metastasen in der Verumgruppe weitaus niedriger lagen. Dem gegenüber stehen allerdings die Daten einer Studie (Griffini et al., 1998; nach Cockbain et al., S. 141, 2011), die ebenfalls an Tieren durchgeführt wurde: Nach der Gabe von Fischöl kam es zu einem zehnfachen Anstieg der Metastasen in der Leber, während in der Kontrollgruppe ein Anstieg um das Vierfache beobachtet wurde. Diese Ergebnisse sind allerdings eventuell auf die exzessive Dosierung zurückzuführen, da das Fischöl 20% Volumengewichtsprozent n-3-Fettsäuren enthielt; eine Menge also, die für den menschlichen Verzehr ungeeignet ist. (Cockbain et al., 2011)

Ebenfalls an Mäusen wurde durch Bathen et al. (2008) untersucht, wie sich eine n-3-fettsäurereiche Fütterung gegenüber einer standardisierten beziehungsweise mit Maisöl angereicherten Fütterung auf das

Tumorstadium einer Kolonkarzinomzelllinie auswirkte. Dabei konnte sowohl eine Reduktion des Wachstums wie auch eine Anreicherung von n-3-Fettsäuren im Tumorgewebe festgestellt werden. Dabei ist anzumerken, dass sich der suppressive Effekt nur in der n-3-fettsäureangereicherten Gruppe nachweisen ließ, während in den beiden anderen Gruppen kein Unterschied festzustellen war.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Phosphocholin, ein Vorläuferstoff des Phosphatidylcholins, bei den Tieren der Maisölgruppe zu einem höheren Prozentsatz in den Tumorzellen zu finden war. Dieser Zusammenhang ist insofern wichtig, da mit einer Messung der Dichte dieses Moleküls Rückschlüsse auf einen erhöhten Verbrauch und damit einen verstärkten Aufbau von Phosphatidylcholin, wie er bei einer verstärkten Zellproliferation zu beobachten ist, gezogen werden können. Weiters schließen die Autoren daraus, dass die Aggressivität und damit auch das Wachstum der Tumore mit einem höheren Phosphocholinspiegel größer war (Bathen et al., 2008).

7.2.6. Hautkrebs:

Durch UV-Strahlung werden, wie Rhodes et al. (2003) beschrieben, in den Zellen der verschiedenen Hautschichten sowohl die DNA geschädigt als auch Schädigungen durch freie Radikale und ROS ausgelöst. Um eine weitere Bedrohung durch diese Schäden auszugleichen wird üblicherweise das bereits erwähnte p53-System aktiviert; da es aber in vielen Fällen der länger andauernden UV-Exposition zu Strangbrüchen der DNA kommt, kann dieses System in manchen Fällen nicht mehr aktiv werden, wodurch in weiterer Folge die Apoptose ausbleibt. Dies kann mit allen am Menschen vorkommenden Hautkrebsarten in Verbindung gebracht werden.

In der vorliegenden Humanstudie wurde die Auswirkung von EPA auf die Ausbildung eines Sonnenbrandes sowie auf das Auftreten von Einzelstrangbrüchen und andere Veränderungen der DNA untersucht. Dabei konnten folgende Resultate festgestellt werden:

- Der Schwellenwert für das Entstehen eines Sonnenbrandes lag in der

Verumgruppe deutlich höher

- Die Expression von p53 ist ebenfalls in der Verumgruppe deutlich gesenkt
- Die Häufigkeit von Einzelstrangbrüchen war in der Verumgruppe niedriger

Besonders aus den beiden letzten Punkten kann auf eine protektive Wirkung gegen ultraviolette Strahlung durch EPA geschlossen werden, wobei eine niedrigere Expression von p53 auch mit einer niedrigeren Reparaturrate einhergeht. Eine Supplementation mit einer n-3-Fettsäure zeigt somit, ebenso wie bereits zuvor am Tier, auch am Menschen eine protektive Wirkung gegenüber der UV-Strahlung (Rhodes et al. , 2003).

8. Diskussion:

Die ersten Studien zu n-3-Fettsäuren finden sich bereits früh in der Literatur (Burr & Burr, 1929 in Yehuda et al, S. 144f, 1997). Hierbei handelt es sich um eine Arbeit, in der an Ratten erforscht werden sollte, welchen Einfluss eine fettlose beziehungsweise fettarme Diät besitzt. Dabei stellten Burr & Burr fest, dass die Tiere, denen keinerlei essentielle Fettsäuren gefüttert wurden, zuerst Hautläsionen am Schwanz, gefolgt von Blutungen und schließlich den Verlust eines Teiles dieses Körperteils erlebten. Auch eine beständige Abnahme des Körpergewichts ging mit dieser Diät einher, die nur durch die Gabe der fettreicheren Diät beendet werden konnte. Burr & Burr bemerken in ihrer Studie auch, dass, falls es sich, wie sie vermuteten, um eine noch unbekannte Fettsäure handeln sollte, diese denselben Status innehaben sollte wie ein Vitamin (Burr & Burr, 1929).

Dennoch wird eine systematische Erforschung erst seit den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts betrieben, als die Rolle der n-3-Fettsäuren bezüglich der Inzidenz koronarer Herzerkrankungen durch die Forschungen von Dyerberg & Bjerregard bekannt wurde.

In ihrer epidemiologischen Beobachtungsstudie, der das grönländische Sterberegister zugrunde lag, fanden Dyerberg & Bjerregard (1988) einen

Zusammenhang zwischen der Herkunft und der Wahrscheinlichkeit, an einer ischämischen Herzerkrankung zu sterben. Dabei wurde deutlich, dass die in Grönland lebenden Dänen häufiger an dieser Todesursache verstarben als die dort geborenen Grönländer. Da einer der augenscheinlichen Hauptunterschiede zwischen den beiden Bevölkerungsgruppen in der Ernährung bestand, schlossen die Autoren auf einen Einfluss dieser auf die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung. Mehrmals wird hierbei auf die möglichen Einflüsse einer Ernährung hingewiesen, die sich hauptsächlich aus Fisch und Säugetieren marinen Ursprungs zusammensetzt (Dyerberg & Bjerregard, 1988).

Seitdem sind viele therapeutische Anwendungsbereiche für n-3-Fettsäuren neu erschlossen worden, die von der pränatalen Phase bis in die geriatrische Praxis reichen und nicht nur die Einflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem, sondern vielmehr die Essentialität dieser Gruppe von Fettsäuren für verschiedenste Organsysteme bis hin zur neuronalen Entwicklung thematisieren. Gerade auf diesem Gebiet konnten hauptsächlich mit Hilfe von Tierstudien eine Verarmung an n-3-Fettsäuren und auch die Auswirkungen einer solchen auf die geistige Entwicklung klar belegt werden. Inwieweit eine Mangelernährung auf die Ausbildung von emotionalen und Verhaltensstörungen auswirkt sollte allerdings ein Ziel weiterer Forschung sein.

Die hohe Prävalenz von Asthma bronchiale und weiter steigende Inzidenz von COPD und anderen pulmonalen Erkrankungen gibt ausreichend Legitimation um hier weitere Forschung zu betreiben. Aufgrund des Wirkmechanismus der n-3-Fettsäuren, der nicht nur auf der Hemmung von oxidativen Prozessen beruht sondern auch durch die antiinflammatorische Wirkung entsteht, sind n-3-Fettsäuren ein wichtiger Faktor wenn es um die Beeinflussung derartiger Abläufe kommt. Gerade durch die Hemmung der Ausschüttung von proinflammatorisch wirkenden Stoffen wie Interleukinen, Leukotrienen und TNF α kann hier eine eindeutige Verbesserung erzielt werden. Auch die Entdeckung von Metaboliten der n-3-Fettsäuren, wie beispielsweise den Maresinen, Resolvinen und Protectinen und deren Fähigkeit parakrin antiinflammatorisch zu wirken, indem die Spiegel von MCP-1, ICAM-1 und

Interleukinen gesenkt werden, geben Anlass zur weitere Erforschung dieser Mechanismen.

Die zuletzt genannte Stoffklasse spielt, neben den n-3-Fettsäuren selbst, auch auf dem Gebiet der koronaren Erkrankungen, dem ursprünglichsten Anwendungsgebiet der n-3-Fettsäuren, eine große Rolle und gibt Veranlassung, hier weitere mögliche Mechanismen und Anwendungen zu untersuchen.

Dies gilt ebenso für den Symptomenkomplex des metabolischen Syndroms, dessen Behandlung und medizinische Versorgung allein schon aufgrund von demografischen Entwicklung sowie, wie mehrfach erläutert wurde, der Ausbreitung einer westlichen Ernährungsweise in den kommenden Jahrzehnten eine Herausforderung darstellen wird.

Durch die Einflüsse auf die Zusammensetzung und damit die Eigenschaften der Zellmembran spielen n-3-Fettsäuren auch bei der Entstehung von Tumoren eine Rolle. Doch nicht nur die Fluidität der Membran, auch die Hemmung der Freisetzung von NO, die Beeinflussung der Expression des bcl-Gens, die Steuerung der Apoptose via PPAR-Rezeptoren und die Neovaskularisierung beeinflussen n-3-Fettsäuren. In diesem weiten Feld bestehen allerdings noch große Lücken, insbesondere was die genauen zugrundeliegenden Mechanismen angeht.

Die Unterdrückung der Revaskularisation spielt auch bei der Anwendung am Auge eine große Rolle, ebenso wie die Fähigkeit der n-3-Fettsäuren die Membranflexibilität der Zellwände zu erhöhen. Dies wiederum wirkt sich positiv auf den Augeninnendruck aus, was bei der beobachteten Zunahme der Prävalenz von Glaukomen sicherlich einen wichtigen Aspekt darstellt.

Mit der Einführung eines n-3-Index, der als verlässlicher Biomarker für den tatsächlichen Gehalt einer Zelle an n-3-Fettsäuren dient, ist sowohl eine absolute Vergleichbarkeit zwischen Testreihen als auch ein effektiv anwendbarer Wert für den individuellen Patienten gegeben. Die Ermittlung

des Index, die auf der Messung des Gehalts an DHA und EPA in den Erythrozyten beruht, stellt für den Patienten eine beinahe non-invasive Untersuchung dar; eine einfache Blutabnahme reicht. Dies ist nicht zuletzt aufgrund der Vielzahl an zum Teil stark divergierenden Empfehlungen für den Verzehr von n-3-Fettsäuren beziehungsweise deren marinen pflanzlichen und tierischen Quellen zu begrüßen.

Doch auch um eine vergleichbare und eindeutige Ausgangslage für Studien auf diesem Gebiet zu erlangen ist der n-3-Index geeignet; es wäre, eine flächendeckende Verwendung vorausgesetzt, dann möglich, die Probanden weitaus genauer in Subgruppen einzuteilen und auch die Interpretation der Ergebnisse würde vereinfacht. Doch auch für den Patienten selbst bringt dieser Test einen eindeutigen Wert, an dem er sich, ebenso wie sein behandelnder Arzt, orientieren kann und der eine Erweiterung der bisher bekannten klinischen Parameter bringt. Von Seiten der Herstellerfirmen von n-3-fettsäurehaltigen Produkten wird die Wichtigkeit des n-3-Index mittlerweile immer häufiger angeführt und auch einige Vertreter von staatlichen Forschungseinrichtungen wie beispielsweise dem National Institute of Health verwendeten ihn bereits bei ihren Untersuchungen.

In der allgemeinen medizinischen Praxis muss sich dieser Index allerdings noch etablieren.

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Endogene Genese der Fettsäuren aus ihren Vorstufen

nach: **Glaser, C.; Lattka, E.; Rzehak, P.; Steer, C. Koletzko, B. (2011)**

Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health

Maternal and Child Nutrition; **7** (Supp. 2); 27-40

Abb. 2: Prostaglandin H₂ und Thromboxan A₂ nach:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Abb. 3: Wichtige Vertreter der n-3- und n-6-Fettsäuren nach:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Abb. 4: Bildung der Metaboliten von DHA

nach: **Mas, E.; Croft, KD.; Zahra, P.; Barden, A.; Mori, TA. (2012)**

Resolvins D1, D2, and Other Mediators of Self-Limited Resolution of Inflammation in Human Blood following n-3 Fatty Acid Supplementation

Clinical Chemistry; **58**(10); 1476-84

Abb. 5: Bildung der Metaboliten von EPA

nach: **Mas, E.; Croft, KD.; Zahra, P.; Barden, A.; Mori, TA. (2012)**

Resolvins D1, D2, and Other Mediators of Self-Limited Resolution of Inflammation in Human Blood following n-3 Fatty Acid Supplementation

Clinical Chemistry; **58**(10); 1476-84

Abb. 6: Zusammenhang zwischen stabilisierenden und destabilisierenden Vorgängen bei der Bildung von arteriosklerotischen Plaques

Van der Wal, AC.; Becker, AE (1999)

aus: Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and

instability

Cardiovascular Research; **41**(2); 334-44

Abb. 7: Darstellung der Vorgänge, die zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques führen

aus **Calder, PC. (2012)**

The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability

Molecular Nutrition and Food Research; **56**(7):1073-80

Abb. 8: Einflüsse der n-3-Fettsäuren auf arteriosklerotische Veränderungen
aus **Jump, DB.; Depner, CM.; Tripathy, S. (2012)**

Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease

Journal of Lipid Research; **53**(12); 2525-45

Abuannadi, M.; O'Keefe, JH.; Spertus, JA.; Kennedy, KF.; Harris, WS (2010)

Omega-3-Index: An Independent Predictor of 1-Year all cause mortality in Myocardial Infarction Patients.

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes; **4**; AP174

Akinsete, JA.; Ion, G.; Witte, TR.; Hardman, WE: (2012)

Consumption of high n-3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1)Tag mice

Carcinogenesis; **33**(1):140-148

Albert, BB.; Cameron-Smith; D, Hofman, PL.; Cutfield, WS.; Calviello, Gabriella (2013)

Oxidation of Marine Omega-3 Supplements and Human Health

Biomed Research International; **2013**; 464921

Altenburg, J.; Siddigui, RA. (2009)

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Down-Modulate CXCR4 Expression and Function in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells

Molecular Cancer Research; **7**(7):1013-20

Anderson, J.; Nettleton, JA.; Hundley, WG.; Tsai, MY.; Steffen, LM.;

Lemaitre, RN.; Siscovick, D.; Lima, J.; Prince, MR.; Herrington, D. (2011)

Associations of Plasma Phospholipid Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and MRI Measures of Cardiovascular Structure and Function: The Multiethnic Study of Atherosclerosis

Journal of Nutrition and Metabolism; **2011**; 315134

Barden, A.; Mas, E.; Henry, P, Durand, T.; Galano, JM.; Roberts, LJ, Croft, KD; Mori, TA (2011)

The effects of oxidation products of arachidonic acid and n-3 fatty acids on vascular and platelet function

Free Radical Research; **45**(4); 469-76

Bathen, TF.; Holmgren, K.; Lundemo, AG.; Hjelstuen, MH.; Krokan, HE.; Gribbestad, IS.; Schonberg, SA. (2008)

Omega-3 Fatty Acids Suppress Growth of SW620 Human Colon Cancer Xenografts in Nude Mice

Anticancer Research; **28**(6A):3717-23

Beilby, J. (2004)

Guidelines Review: Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition

The Clinical Biochemist Review; **25**(3); 195–198

Bell, JG.; Miller, D.; MacDonald, DJ.; MacKinley, EE.; Dick, JR.; Cheseldine, S.; Boyle, RM.; Graham, C.; O'Hare, AE. (2010)

The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake

British Journal of Nutrition; **103**(8); 1160-7

Benatti, P.; Peluso, G.; Nicolai, R.; Calvani, M. (2004)

Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties

Journal of the American College of Nutrition; **23**(4); 281-302.

Bernardi, J.; de Souza Escobar, R.; Ferreira, CF.; Pelufo Silveira, P. (2012)

Fetal and Neonatal Levels of Omega-3: Effects on Neurodevelopment, Nutrition and Growth

The Scientific World Journal; **2012**; 202473

Bhargava, R.; Kumar, P.; Kumar, M.; Mehra, N.; Mishra A. (2013)

A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome
International Journal for Ophthalmolgy; **6**(6); 811-6

Birch, E.; Birch, DG.; Hoffmann, DR, Uauy, R. (1992)

Dietary Essential Fatty Acid Supply and Visual Acuity Development
Investigative Ophthalmology and Visual Science; **33**(11); 3242-53

Birch, E., Carlson, S., Hoffman, D., Fitzgerald-Gustafson, K., Fu, V., Drover, J., Castaneda, Y., Minns, L., Wheaton, D., Mundy, D., Marunycz, J., Diersen-Schade, D. (2010)

The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid
The American Journal of Clinical Nutrition, **91**(4); 848-59

Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, PU.; Moch, H.; Höfler, G.; Kreipe, H. (1997)

Pathologie
Urban & Fischer

Bordoni, A.; Nunzio, M.; Danesi, F.; Biagi, P. (2006)

Polyunsaturated Fatty Acids: From Diet to Binding to PPARs and other Nuclear Receptors
Genes & Nutrition; **1**(2); 95-106

Brasky, TM.; Darke, AK.; Song, X.; Tangen, CM.; Goodman, PJ.; Thompson, IM.; Meyskens, FL.; Goodman, GE.; Minasian, LM.; Parnes, HL.; Klein, EA.; Kristal, AR. (2013)

Plasma Phospholipid Fatty Acids and Prostate cancer risk in the Select Trial
Journal of the National Cancer Institute; **105**(15):1132-41

Broekhuizen, R.; Wouters, EF.; Creutzberg, EC.; Weling-Scheepers, CA.; Schols, AM. (2005)

Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease

Thorax; **60**(5); 376-82

Brostow, DP.; Odegaard, AO.; Koh, WP.; Duval, S.; Gross, MD.; Yuan, JM.; Pereira, MA. (2011)

Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study

American Journal of Clinical Nutrition; **94**(2); 520-6

Burgess, JR.; Stevens, L.; Zhang, W.; Peck, L. (2000)

Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder

The American Journal of Clinical Nutrition; **71**; 327-30

Burr, GO., Burr, MM. (1929)

A new deficiency produced by the rigid exclusion of fat from the diet

Journal of biological chemistry, **82**:345-367

Calder, PC. (2006)

N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation and Inflammatory Diseases

American Journal of Clinical Nutrition; **83**; 1505-1519

Calder, PC. (2012)

The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability

Molecular Nutrition and Food Research; **56**(7):1073-80

Carlson, S.; Colombo, J.; Gajewski, BJ.; Gustafson, KM.; Mundy, D.; Yeast, J.; Georgieff, MK.; Markley, LA.; Kerling, EH.; Shaddy, DJ. (2013)

DHA Supplementation and Pregnancy Outcomes

American Journal of Clinical Nutrition; **97**(4):808-15

Chapkin, R.; Kim, W.; Lupton, JR; McMurray, DN (2009)

Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation

Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids; **81**(2-3); 187-91

Chahrour, M.; Zoghby, HY. (2007)

The story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology

Neuron; **56**(3); 422-37

Chong, EW.; Kreis, AJ.; Wong, TY.; Simpsons, JA.; Guymer, RH. (2008)

Dietary omega-3 Fatty Acid and Fish Intake in the Primary Prevention of Age-related Macula Degeneration

Archives of Ophthalmology; **126**(6); 826-33

Chua, ME.; Sio, MC.; Sorongon, MC.; Dy, JS: (2012)

Relationship of Dietary Intake of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids with Risk of Prostate Cancer Development: A Meta-Analysis of Prospective Studies and Review of Literature

Prostate Cancer; **2012**:826254

Chua, ME.; Sio, MC.; Sorongon, MC.; Morales, ML. (2013)

The relevance of serum levels of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A meta-analysis

Canadian Urological Association Journal; **7**(5-6):E333-43

Cockbain, AJ.; Toogood, GJ.; Hull, MA. (2012)

Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer

Gut; **61**(1):135-49

Crawford, DC.; Nickerson, DA. (2005)

Definition and Clinical Importance of Haplotypes

Annual Review of Medicine; **56**; 303-20

Cruz-Teno, C.; Perez-Martinez, P.; Delgado-Lista, J.; Yubero-Serrano, EM.;

Garcia-Rios, A.; Marin, C.; Gomez, P.; Jiminez-Gomez, Y.; Camargo, A.; Rodriguez-Cantalejo, F.; Malagon, MM.; Perez-Jiminez, F.; Roche, HM.; Lopez-Miranda, J. (2012)

Dietary fat modifies the postprandial inflammatory state in subjects with metabolic syndrome: the LIPGENE Study

Molecular Nutrition and Food Research; **56**(6); 854-6

Dalli, J.; Colas, RA.; Serhan, CN (2013)

Novel n-3 Immunoresolvents: Structures and Actions

Scientific Reports; **3**; 1940

Dangardt, F.; Chen, Y.; Gronowitz, E.; Dahlgren, J.; Friberg, P.; Strandvik, B. (2012)

High Physiological Omega-3 Supplementation Affects Muscle Fatty Acid Composition and Glucose and Insulin Homeostasis in Obese Adolescents

Journal of Nutrition and Metabolism; **2012**; 395757

De Carlo, F.; Witte, TR.; Hardman, WE.; Claudio, PP. (2013)

Omega-3 Eicosapentaenoic Acid Decreases CD133 Colon Cancer Stem-Like Cell Marker Expression While Increasing Sensitivity to Chemotherapy

PLoS ONE; **8**(7):e69760

De Felice, C.; Cortelazzo, A.; Signorini, C.; Guerranti, R.; Leoncini, S.; Pecorelli, A.; Durand, T.; Galano, JM.; Oger, C.; Zollo, G.; Montomoli, B.; Landi, C.; Bini, L.; Valacchi, G.; Ciccoli, L.; Hayek, J. (2013)

Effects of n-3 Fatty Acids on Plasma Proteome in Rett Syndrome

Mediators of Inflammation; **2013**; 723269

Destailat, F.; Joffre, C.; Acar, N.; Joffre, F.; Bezelques, JB.; Pasquis, B.; Cruz-Hernandez, C.; Rezzi, S.; Montoliu, I.; Dionisi, F.; Bretillon, L. (2010)

Differential effect of maternal diet supplementation with α -Linolenic acid or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on glial cell

phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine fatty acid profile in neonate rat brains

Nutrition & Metabolism; **7**; 2

Dimri, M.; Bommi, PV.; Saharrhabudde, AA.; Khandekar, JD.;Gimri, GP. (2010)

Dietary omega-2 polyunsaturated fatty acids suppress expression of EZH2 in breast cancer cells

Carcinogenesis; **31**(3):489-95

Doughman, SD.; Ryan, AS.; Krupanidhi, S.; Sanjeevi, CB.; Mohan, V. (2013)

High DHA dosage from algae oil improves postprandial hypertriglyceridemia and is safe for type-2 diabetics

International Journal of Diabetes in Developing Countries; **33**(2); 75-82

Dyerberg, J.; Bjerregaard, P. (1988)

Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland

International Journal of Epidemiology; **17**(3):514-9

Egger, G. (2005)

Die akute Entzündung: Grundlagen, pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunantwort; 2005

Springer, Berlin

Enns, J.; Yeganeh, A.; Zarychanski, R.; Abou-Setta, AM.; Friesen, C.; Zahradka, P.; Taylor, CG. (2014)

The impact of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the incidence of cardiovascular events and complications in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis

BMC Cardiovascular Disorders; **14**; 70

Europäisches Arzneibuch, Ausgabe 7, Grundwerk 2011

Fezeu, LK.; Laporte, F.; Kesse-Guyot, E.; Andreeva, VA.; Blacher, J.; Hercberg, S.; Galan, P. (2014)

Baseline Plasma Fatty Acids Profile and Incident Cardiovascular Events in the SU.FOL.OM3 Trial: The Evidence Revisited

PloS ONE; **7**;9(4):e92548

Fisher, WR.; Zech, LA.; Stacpoole, BW. (1998)

Apolipoprotein B metabolism in hypertriglyceridemic diabetic patients administered either a fish oil- or vegetable oil-enriched diet

Journal of Lipid Research; **39**(2); 388-401

Fisman, E.; Tenenbaum, A. (2014)

Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?

Cardiovascular Diabetology; **13**:103

Flachs, P.; Rossmeisl, M. Kopecky, J. (2014)

The Effect of n-3 Fatty Acids on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity

Physiological Research; **63** Suppl 1; 93-118

Fulton, AS.; Hill, AM.; Williams, MT.; Howe, PR.; Frith, PA.; Wood, LG.; Garg, ML.; Coates, AM. (2013)

Feasibility of omega-3 fatty acid supplementation as an adjunct therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial

Trials; **24**; 14:107

Gago-Dominguez, M.; Yuan, JM.; Sun, CL.; Lee, HP, Yu, MC. (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**(9):1686-92

**Gardner, JD.; Murray, DB.; Voloshenyuk, TG.; Brower, GL.; Bradley, JM.;
Janicki, JS. (2010)**

Estrogen attenuates chronic volume overload induced structural and functional
remodeling in male rat hearts

American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology; H497–H504

Gebauer, SK.; Psota, TL; Harris, WS; Kris-Etherton, PM. (2006)

N-3 Fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve
essentiality and cardiovascular benefits

The American Journal of Clinical Nutrition; **83**; 1526-1535

**Ghosh, S.; DeCoffe, D.; Brown, K.; Rajendiran, E.; Estaki, M.; Dai, C.; Yip,
A.; Gibson, DL. (2013)**

Fish Oil Attenuates Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid-Induced Dysbiosis and
Infectious Colitis but Impairs LPS Dephosphorylation Activity Causing Sepsis

PloS ONE; **8**(2):e55468

Giorlandino, C.; Giannarelli, D. (2013)

Effect of vaginally administered DHA fatty acids on pregnancy outcome in high
risk pregnancies for preterm delivery: a double blinded randomised controlled
trial

Journal of Prenatal Medicine; **7**(3):42-5

Gould, JF.; Smithers, LG.; Makrides, M. (2013)

The effect of maternal omega-3 (n - 3) LCPUFA supplementation during
pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic
review and meta-analysis of randomized controlled trials

American Journal of Clinical Nutrition; **97**(3); 531-44

Griffini, P.; Fehres, O.; Klieverik, L.; Vogels, IM.; Tigchelaar, W.; Smorenburg, SM.; Van Noorden, CJ. (1998)

Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids promote colon carcinoma metastasis in rat liver

Cancer Research; **58**(15):3312-9.

In: **Cockbain, AJ.; Toogood, GJ.; Hull, MA. (2012)**

Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer

Gut; **61**(1):135-49

Grindel, A.; Staps, F.; Kuhnt, K. (2013)

Cheek cell fatty acids reflect n-3 PUFA in blood fractions during linseed oil supplementation: a controlled human intervention study

Lipids in Health and Disease; **14**;12;173

Gronroos, N.; Chamberlain, AM.; Folsom, AR.; Soliman, EZ.; Agarwal, SK.; Nettleton, JA.; Alonso, A. (2012)

Fish, Fish-Derived n-3 Fatty Acids, and Risk of Incident Atrial Fibrillation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

PloS ONE; **7**(5); e36686

Grundy, SM. (2006)

Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds

Journal of the American College of Cardiology; **47**(6):1093-100

Grundy, SM.; Brewer, HB.; Cleeman, Jr.; Smith, SC.; Lenfant, C.; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute (2004)

Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to Definition

Circulation; **109**; 433-8

Hanahan, D.; Weinberg, RA. (2000)

The Hallmarks of Cancer

Cell; **100**; 57-70

Hanahan, D.; Weinberg, RA. (2011)

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Cell; **144**(5); 646-74

Hardman, W. E. (2002)

Omega-3 Fatty Acids to Augment Cancer Therapy

The Journal of Nutrition; 132; 3508-3512

He, K.; Liu, K.; Daviglius, LM.; Jenny, NS.; Mayer-Davis, E.; Jiang, R.; Steffen, L.; Siscovick, D.; Tsai, M.; Herrington, D. (2009)

Associations of Dietary Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Fish with Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation (From the multi-ethnic Study of Artherosclerosis (MESA)

American Journal of Cardiology; **103**(9); 1238-43

Head, S. (2011)

The Effects of omega-3 Fatty Acids on Airway Inflammation, Hyperpnea-induced Bronchoconstriction and Airway Smooth Muscle Contractility in Asthma
Dissertation, Department of cellular and integrative Physiology, Indiana University

Hendrich, S. (2010)

N-3 Fatty Acids: Clinical Trials in People with Type 2 Diabetes

Advances in Nutrition; **1**(1);3-7

Holman, R. (1998)

The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health

Journal of Nutrition; **128**, 427-433

Hoyos, C.; Almqvist, C.; Garden, F.; Xuan, W.; Oddy, WH.; Marks, GB.; Webb, KL. (2008)

Effect of omega 3 and omega 6 fatty acid intakes from diet and supplements on plasma fatty acid levels in the first three years of life

Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition; **17**(4); 552-7

Huang, T.; Bhulaidok, S.; Cai, Z.; Xu, T.; Xu, F.; Wahlqvist, ML.; Li, D. (2010)

Plasma phospholipids n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with metabolic syndrome

Molecular Nutrition and Food Research; **54**(11); 1628-35

Innis, SM.; Vaghri, Z.; King, DJ. (2004)

N-6-Docosapentaenoic acid is not a predictor of low docosahexaenoic acid status in Canadian preschool children.

The American Journal of Clinical Nutrition; **80**(3);768-73

Janssen, LJ. (2001)

Isoprostanes: An overview and putative roles in pulmonary Pathophysiology

American Journal for lung cellular and molecular Physiology; **280**(6); L1067-82

Jump, DB.; Depner, CM.; Tripathy, S. (2012)

Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease

Journal of Lipid Research; **53**(12); 2525-45

Kang, JH.; Pasquale, LR.; Willet, WC.; Rosner, BA.; Egan, KM.; Faberowski, N.; Hankinson, SE. (2004)

Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma

American Journal of Clinical Nutrition; **79**(5); 755-64

Kang, JX.; Leaf, A. (2000)

Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids

American Journal of Clinical Nutrition; **71**;202S-7S.

Karlström, BE.; Järvi, AE.; Byberg, L.; Berglund, LG.; Vessby, BO. (2011)

Fatty fish in the diet of patients with type 2 diabetes: comparison of the metabolic effects of foods rich in n-3 and n-6 fatty acids

American Journal of Nutrition; **94**(1); 26-3

Kim, HJ., Huang, BX., Spector, AA. (2014)

Phosphatidylserine in the Brain: Metabolism and Function

Progress in Lipid Research, **56**(0); 1-18

Kleber, HP.; Schlee, D. (1991)

Biochemie I; 2 Auflage

Fischer, Stuttgart

Koolmann; J.; Röhm, KH. (2003)

Taschenatlas der Biochemie; 3 Auflage

Thieme, Stuttgart

Kowluru, RA.; Zhong, Q.; Santos, JM.; Thandampallayam, M.; Putt, D.; Gierhart, DL. (2014)

Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy

Nutrition and Metabolism; ;**11**(1):8

Kris-Etherton, PM.; Eckel, R.; Howard, BV.; St. Jeor, S.; Battarre, TL. (2001)

Lyon Diet Heart Study: Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease

Circulation; **103**;1823-1825

Kris-Etherton, PM.; Harris, WS.; Appel, LJ.; Nutrition Committee (2002)

Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease

Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; **23**(2); e20-30

Kromann N.; Green, A. (1980)

Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: Incidences of some chronic diseases 1950-1974

Acta Med. Scand.; **208**(5); 401-6

Kromhout, D.; Giltay, EJ.; Geleijnse, JM.; Alpha Omega Trial Group (2010)

N–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction

The New England Journal of Medicine; **18**;363(21); 2015-26

Kusuda, S.; Fujimura, M.; Uchiyama, A.; Totsu, S.; Matsunami, K.; Neonatal Research Network, Japan (2012)

Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan

Pediatric Research; **72**(5):531-8

Lajous, M.; Willett, WC.; Robins, J.; Young, JG.; Rimm, E.; Mozaffarian, D.; Hernan, MA (2013)

Changes in Fish Consumption in Midlife and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women

American Journal of Epidemiology; **178**(3); 382-91

Leaf, A.; Kang, JX.; Xiao, YF.; Billman, GE (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.

Lederhuber, HC.; Lange, V. (2010)

Kardiologie Basics; 2.Auflage

Urban & Fischer, München

Lehnardt, S.; Massillon, L.; Follett, P.; Jensen, FE.; Ratan, R.; Rosenberg, PA.; Volpe, JJ.; Vartanian, T. (2003)

Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA; **100**(14); 8514-9

Lemaitre, R.; King, ID.; Mozaffarian, D.; Kuller, LH.; Tracy, RP.; Siscovick, DS. (2003)

N-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study

American Journal of Clinical Nutrition; **77**(2); 319-25.

Li, J.; Xun, P.; Zamora, D.; Sood, A.; Liu, K.; Daviglus, M.; Iribarren, C.; Jacobs, D.; Shikani, M.; He, K. (2013)

Intakes of long-chain-omega-3 PUFAs and fish in relation to incidence of asthma among American young adults: the CARDIA study

American Journal of clinical nutrition; **97**(1); 173-8

Lin, DS.; Anderson, GJ.; Connor, WE.; Neuringer, M. (1994)

Effect of Dietary N-3 Fatty Acids Upon the Phospholipid Molecular Species of the Monkey Retina

Investigative Ophthalmology and Visual Science; **35**(3); 794-803

MacLean, C.; Newberry, SJ.; Mojica, WA.; Khanna, P.; Issa, AM.; Suttorp, MJ.; Lim, YW.; Traina, SB.; Hilton, L.; Garland, R.; Morton, SC. (2006)

Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk

Journal of the American Medical Association; **295**(4):403-15

Marik, PE.; Varon, J. (2009)

Omega-3 Dietary Supplements and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review

Clinical Cardiology; **32**(7); 365-72

Mas, E.; Croft, KD.; Zahra, P.; Barden, A.; Mori, TA. (2012)

Resolvins D1, D2, and Other Mediators of Self-Limited Resolution of Inflammation in Human Blood following n-3 Fatty Acid Supplementation

Clinical Chemistry; **58**(10); 1476-84

Matsuyama, W.; Mitsuyama, H.; Watanabe, M.; Oonakahara, K.; Higashimoto, I.; Osame, M.; Arimura, K. (2005)

Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammatory Markers in COPD

Chest; **128**(6); 3817-27

McKeever, TM.; Lewis, SA.; Cassano, PA.; Ocke, M.; Burney, P.; Smit, HA. (2008)

The relation between dietary intake of individual fatty acids, FEV1 and respiratory disease in Dutch adults

Thorax; **63**(3); 208-14

Merendino, N.; Costantini, L.; Manzi, L.; Molinari, R.; D'Eliseo, D.; Velotti F. (2013)

Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acid DHA: A Potential Adjuvant in the Treatment of Cancer

BioMed Research International; **2013**:310186

Metz, G. (2000)

Omega-3-Fettsäuren: Eine Standortbestimmung zum Millenium

1. Auflage; 14-21

Forum Medizin Verlagsgesellschaft, Stockdorf

Montgomery, P.; Burton, JR.; Sewell, RP.; Spreckelsen, TF.; Richardson, AJ. (2013)

Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children are associated with poor cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study

PloS ONE; **8**(6); e66697

Mozzafarian, D.; Wu, JH. (2011)

Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events

Journal of the American College of Cardiology; **8**;58(20):2047-67

Morin, C.; Sirois, M.; Echave, V.; Rizcallah, E.; Rousseau, E. (2009)

Relaxing effects of 17(18)-EpETE on arterial and airway smooth muscles in human lung

American Journal for Lung Cellular and Molecular Physiology; **296**(1); L130-9

Mulder, KA.; King, DJ.; Innis, SM. (2014)

Omega-3 Fatty Acid Deficiency in Infants before Birth identified using a Randomized Trial of maternal DHA Supplementation in Pregnancy

PloS ONE; **9**(1); e83764

Elisabeth Müllner, Helmut Brath, Simone Pleifer, Christiane Schiermayr, Andreas Baierl, Marlies Wallner, Theresia Fastian, Yvonne Millner, Kristina Paller, Trine Henriksen, Henrik Enghusen Poulsen, Ernst Forster, Karl-Heinz Wagner (2013)

Vegetables and PUFA-rich plant oil reduce DNA strand breaks in individuals with type 2 diabetes

Molecular Nutrition and Food Research, 57(2):328-38

Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, HK.; Schäfer-Kortnig, M. (2001)

Arzneimittelwirkungen; 8. Auflage

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Ruth, P.; Schäfer-Kortnig, M. (2008)

Arzneimittelwirkungen, 9. Auflage

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Myles, IA.; Pincus, NB.; Fontecilla, NM.; Datta, SK. (2014)

Effects of Parental Omega-3 Fatty Acid Intake on Offspring Microbiome and Immunity

PloS ONE; **9**(1):e87181

Nagakura, T.; Matsuda, S.; Schichijyo, K.; Sugimoto, H.; Hata, K. (2000)

Dietary supplementation with fish oil rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma

European Respiratory Journal; **16**(5); 861-5

Nälsén C.; Vessby B.; Berglund L.; Uusitupa M.; Hermansen K.;

Riccardi G.; Rivellese A.; Storlien L.; Erkkilä A.; Ylä-Herttuala S.;

Tapsell L.; Basu S. (2006)

Dietary n-3-Fatty Acids Reduce Plasma F₂-Isoprostanes but not Prostaglandine F_{2 α} in Healthy Humans

Journal of Nutrition; **136**(5); 1222-8

National Collaborating Centre for Mental Health, 2009

Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults

RCPsych Publications, London

Nettleton, JA. (1995)

Omega-3 Fatty Acids and Health; 1. Auflage

Chapman & Hall, New York

Neuringer, M.; Connor, WE.; Van Petten, C.; Barstad, L. (1984)

Dietary omega-3 Fatty Acid Deficiency and Visual Loss in Infant Rhesus Monkeys

Journal of Clinical Investigation; **73**(1); 272-6

Neuringer, M.; Aanderson, G.; Connor, W. (1988)

The essentiality of n-3 fatty acids for the developement and function of the retina and brain

Annual Review of Nutrition; **8**; 517-41

Nguyen, CT.; Bui, BV.; Sinclair, J.; Vingrys, AJ. (2007)

Dietary omega-3 Fatty Acids decrease Intraocular Pressure with Age by increasing Aqueous Outflow

Investigative Ophthalmology and Visual Science; **48**(2); 756-62

Nguyen, LT.; Bedu, M.; Caillaud, D.; Beaufriere, B.; Beaujon, G.; Vasson, M.; Coudert, J.; Ritz, P. (1999)

Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF- α concentration in stable COPD patients

Clinical Nutrition; **18**(5); 269-74.

Novak, EM.; Dyer, RA.; Innis, SM. (2008)

High dietary ω -6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and prevent secondary neurite growth

Brain Research; **1237**; 136-45

O'Flaherty, JT.; Wooten, RE.; Samuel, MP.; Thomas, MJ.; Levine, EA.; Case, LD.; Akman, SA.; Edwards, IJ. (2013)

Fatty Acid Metabolites in Rapidly Proliferating Breast Cancer

PloS ONE; **8**(5):e63076

Oh, K.; Hu, FB.; Manson, JE.; Stampfer, MJ.; Willett, WC. (2005)

Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study

American Journal of Epidemiology; **161**(7); 672-9

Ohlrogge, J.; Browse, J. (1995)

Lipid Biosynthesis

The Plant Cell, **7**, 957-970

Olsen, SF.; Osterdahl, ML.; Salvig, JD.; Mortensen, LM.; Rytter, D.; Secher, NJ.; Henriksen, TB. (2008)

Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in

the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial

American Journal of clinical nutrition; **88**(1); 167-75

Pachikian, BD.; Essaghir, A.; Demoulin, JB.; Neyrinck, AM.; Catry, E.; De Backer, FC.; Dejeans, N.; Dewulf, EM.; Sohet, FM.; Portois, L.; Deldicque, L.; Molendi-Coste, O.; Leclercq, IA.; Francaux, M.; Carpentier, YA.; Foufelle, F.; Muccioli, GG.; Cani, PD.; Delzenne, NM. (2011)

Hepatic n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Depletion Promotes Steatosis and Insulin Resistance in Mice: Genomic Analysis of Cellular Targets
PloS ONE; **6**(8); e23365

Perez-Martinez, P.; Delgado-Lista, J.; Garcia-Rios, A.; Tierney, AC.; Gulseth, HL.; Williams, CM.; Karlström, B.; Kieć-Wilk, B.; Blaak, EE.; Helal, O.; Saris, WH.; Defoort, C.; Drevon, CA.; Lovegrove, JA.; Dembinska-Kieć, A.; Riserus, U.; Roche, HM.; Lopez-Miranda, J. (2012)

Insulin receptor substrate-2 gene variants in subjects with metabolic syndrome: Association with plasma monounsaturated and n -3 polyunsaturated fatty acid levels and insulin resistance
Molecular Nutrition and Food Research; **56**(2); 309-15

Pinazo-Durán, M., Gómez-Ulla F., Arias, L. Araiz, J., Casaroli-Marano, R., Galego-pinazo, R, Garcia-Medina, J., Lopez-Galvez, M., Manzananas, L., Salas, A, Zapato, M.Diaz-Llopiz, M., Garcia-Layana, A. (2014)

Do Nutritional Supplements Have a Role in Age Macular Degeneration Prevention?

Journal of Ophthalmology, vol. 2014, Article ID 901686

Plasser, E., Brath, H., Forster, E., Wagner, K-H. (2008)

Plant Oils affect Adiponectin Levels in Type 2 Diabetics
Ann. Nutr. Metabol., **52**: 553

Popp, N.; Chu, XK.; Shen, D.; Tuo, J.; Chan, CC. (2013)

Evaluating Potential Therapies in a Mouse Model of Focal Retinal Degeneration with Age-related Macular Degeneration (AMD)-like Lesions

Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology; **4**(5); 1000296.

Pottala, JV.; Garg, S.; Cohen, BE.; Whooley, MA.; Harris, WS (2010)

Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: The heart and soul study

Circulation; **3**; 406-412

Pouchieu, C.; Chajes, V.; Laporte, F.; Kesse-Guyot, E.; Galan, P.; Hercberg, S.; Latino-Martel, P.; Touvier, M. (2014)

Prospective Associations between Plasma Saturated, Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids and Overall and Breast Cancer Risk – Modulation by Antioxidants: A Nested Case-Control Study

PloS ONE; **9**(2):e90442

Pschyrembel (2002)

Klinisches Wörterbuch; 259. Auflage

Walter de Gruyter, Berlin

Pschyrembel: Therapie (2009)

4. Auflage

Walter de Gruyter, Berlin

Querques, G.; Forte, R.; Souied, EH. (2011)

Retina and Omega-3

Journal of Nutrition and Metabolism; **2011**; 748361

Ramdas, WD.; Wolfs, RC.; Kieffe-de Jong, JC.; Hofman, A.; de Jong, PT.; Vingerling, JR.; Jansonius, NM. (2012)

Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: The Rotterdam Study

European Journal of Epidemiology; **27**(5); 385-93

Raphael, W.; Sordillo, LM. (2013)

Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation: The Role of
Phospholipid Biosynthesis

International Journal of Molecular Sciences; **14**(10); 21167-88

**Rashid, S.; Jin, Y.; Ecoiffier, T.; Barabino, S.; Schaumberg, DA.; Dana,
MR. (2008)**

Topical omega-3 and omega-6 Fatty Acids for Treatment of Dry Eye

Archives of Ophthalmology; **126**(2); 219-25

**Reiner, Z.; Catapano, AL.; De Backer, G.; Graham, I.; Taskinen, MR.;
Wiklund, O.; Agewall, S.; Alegria, E.; Chapman, MJ.; Durrington, P.;
Erdine, S.; Halcox, J.; Hobbs, R.; Kjekshus, J.; Filardi, PP.; Riccardi, G.;
Storey, RF.; Wood, D. (2011)**

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European
Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society
(EAS)

Artherosclerosis; 217S; 1–S44

Reuter, P.

Springer Wörterbuch Medizin

2. Auflage, 2005

**Rhodes, LE.; Shahbakhti, H.; Azurdia, RM.; Moison, RM.; Steenwinkel,
MJ.; Homburg, MI.; Dean, MP, McArdle, F.; Beijersbergen van
Henegouwen, GM.; Epe, B.; Vink, AA. (2003)**

Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on
UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic
markers

Carcinogenesis; **24**(5):919-25

Riccardi, G.; Giacco, R.; Rivellese, AA. (2004)

Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome

Clinical Nutrition; **23**(4); 447-56

Roche

Lexikon der Medizin, 5. Auflage

Urban & Fischer, 2003

Roncaglioni, MC.; Tombesi, M.; Avanzini, F.; Barlera, S.; Caimi, V.; Longoni, P.; Marzona, I.; Milani, V.; Sillette, MG.; Tononi, G.; Marchioli, R.; The Risk and Prevention Study Collaborative Group (2013)

N-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors

New England Journal of Medicine; **9**;368(19); 1800-8

Roncone, M.; Bartlett, H.; Eperjesi, F. (2010)

Essential Fatty Acids for Dry Eye

Contact Lense and Anterior Eye; **33**(2); 49-54

Ross, R.; Glomset, J.; Harker, L. (1977)

Response to injury and Artherogenesis

American Journal of Pathology; **86**; (3) 675-684

Russell, FD.; Bürgin-Maunders, CS. (2012)

Distinguishing Health Benefits of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids

Marine Drugs; **10**(11); 2535-59

SanGiovanni, JP.; Chew, EY.; Clemons, TE.; Davis, MD.; Ferris, FL.; Gensler, GR.; Kurinij, N.; Lindblad, AS.; Milton, RC.; Seddon, JM.; Sperduto RD. (2007)

The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-controlled study – AREDS report No. 20

Archives of Ophthalmology; **125**(5); 671-9

Schnebelen, C.; Pasquis, B.; Salinas-Navarro, M.; Joffre, C.; Creuzot-Garcher, CP.; Vidal-Sanz, M.; Bron, AM.; Bretillon, L.; Acar, N. (2009)

A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats
Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology; **247**(9); 1191-203

Schols, AM. (2003)

Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management
European Respiratory Journal; **46**; 81s-86s

Searight, HR.; Robertson, K.; Smith, T.; Perkins, S.; Searight, BK. (2012)

Complementary and Alternative Therapies for Pediatric Attention Deficit Disorder: A Descriptive Review
ISRN Psychiatry; **2012**:804127

Serhan, CN.; Chiang, N. (2013)

Resolution Phase Lipid Mediators of Inflammation: Agonists of Resolution
Current Opinions in Pharmacology; **13**(4); 632-40

Shek, LP.; Chong, MF.; Lim, JY.; Soh, SE.; Chong, YS. (2012)

Role of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Allergies and Respiratory Diseases
Clinical and Developmental Immunology; **2012**; 730568

Smith, SC.; Benjamin, EJ.; Bonow, RO.; Braun, LT.; Creager, MA.; Franklin, BA.; Gibbons, RJ.; Grundy, SM.; Hiratzka, LF.; Jones, DW.; Lloyd-Jones, DM.; Minissian, M.; Mosca, L.; Peterson, ED.; Sacco, RL.; Spertus, J.; Stein, JH.; Taubert, KA (2011)

AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update
Circulation; **124**(22); 2458-73

Smithers, LG.; Gibson, RA.; McPhee, A.; Makrides, M. (2008)

Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials

American Journal of Clinical Nutrition; **87**(4); 912-20

Sorongon-Legaspi, M.; Chua, M.; Sio, MC.; Morales, M. (2013)

Blood Level Omega-3 Fatty Acids as Risk Determinant Molecular Biomarker for Prostate Cancer

Prostate Cancer; **2013**:875615

Stephenson, JA.; Al-Ta'an, O.; Arshad, A.; Morgan, B.; Metcalfe, MS.; Dennison, AR. (2013)

The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the hallmarks of cancer

Journal of Lipids; **2013**:261247

Takkunen, M.; Agren, J.; Kuusisto, AJ.; Laakso, M.; Uusitupa, M.; Schwab, U. (2013)

Dietary Fat in Relation to Erythrocyte Fatty Acid Composition in Men

Lipids; **48**(11);1093-102

Tapia, G.; Valenzuela, R.; Espinosa, A.; Romanque,P.; Dossi,C.; Gonzalez-Mana, D.; Videla, LA.; D'Espessailles, A. (2014)

N-3 long-chain PUFA supplementation prevents high fat diet induced mouse liver steatosis and inflammation in relation to PPAR α upregulation and NF κ B DNA binding abrogation

Molecular Nutrition and Food Research; **58**(6); 1333-41

Terry, PD.; Rohan, TE.; Wolk, A. (2003)

Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence

American Journal of Clinical Nutrition; **77**(3):532-43

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2012)

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

European Heart Journal; **33**, 1635–1701

Tikhonenko, M.; Lydic, TA.; Opreanu, M.; Li Clazi, S.; Bozack, S.; McSorley, KM.; Sochacki, AL.; Faber, MS.; Hazra, S.; Duclos, S.; Guberski, D.; Reid, GE.; Grant, MB.; Busik, JV. (2013)

N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Diabetic Retinopathy by Inhibition of Retinal Vascular Damage and Enhanced Endothelial Progenitor Cell Reparative Function

PLoS ONE; **8**(1):e55177

Uauy, R.; Hoffman, DR. (2000)

Essential fat requirements of preterm infants

American Journal of Clinical Nutrition; **71**(1); 245-50

Ueshima, H.; Stamler, J.; Elliot, P.; Chan, Q.; Brown, IJ.; Carnethon, MR.; Daviglus, ML.; He, K.; Moag-Stahlberg, A.; Rodriguez, BL.; Steffen, LM.; Van Horn, L.; Yarnell, J.; Zhou, B. (2007)

Food Omega-3 Fatty Acid Intake of Individuals (Total, Linolenic Acid, Long-Chain) and Their Blood Pressure: The INTERMAP Study

Hypertension; **50**; 313-319

Van der Wal, AC.; Becker, AE (1999)

Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability

Cardiovascular Research; **41**(2); 334-44

Vasan, RS. (2006)

Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations

Circulation; **113**; 2335-2362

Viegi, G.; Pistelli, F.; Sherrill, DL.; Maio, S.; Baldacci, S.; Carrozzi, L. (2007)

Definition, epidemiology and natural history of COPD

European Respiratory Journal; **30**(5); 993-1013

Virtanen J., Mursu J., Voutilainen S., Uusitupa M., Tuomainen, T. (2014)

Serum Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Incident Type 2

Diabetes in Men: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study

Diabetes Care; **37**(1): 189-196

Von Schacky, C. (2014)

Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease

Current opinion in clinical nutrition and Care; **7**(2); 131-6

In: Mittl, Katrin

Konsumverhalten von Omega-3-Fettsäuren in Ostösterreich: Aufnahme durch
Nahrungsmittel, angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel

Masterarbeit, Universität Wien

Von Schacky, C. (2014)

Omega-3-Index and Cardiovascular Health

Nutrients; **6**(2), 799-814

Wood, LG.; Gibson, PG.; Garg, ML. (2003)

Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma

European Respiratory Journal; **21**(1); 177-86

**Woodman, RJ.; Mori, TA.; Burke, V.; Puddey, IB.; Watts, GF.; Beilin, LJ.
(2002)**

Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic
control, blood pressure and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated
hypertension

American Journal of Clinical Nutrition; **76**(5); 1007-15

World Health Organisation, 2003

Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases

WHO technical report series; 916

Yamashita, A.; Kawana, K.; Tomio, K.; Taguchi, A.; Isobe, Y.; Iwamoto, R.; Masuda, K.; Furuya, H.; Nagamatsu, T.; Nagasaka, K.; Arimoto, T.; Oda, K.; Wada-Hiraike, O.; Yamashita, T.; Tekatani, Y.; Kang, JX.; Kozuma, S.; Arai, H.; Arita, M.; Osuga, Y.; Fujii, T. (2013)

Increased tissue levels of n-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth

Nature Scientific Reports; **3**:3113

Yang, B.; Ren, XL.; Gao, JL.; Li, D. (2014)

Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies

BMC Cancer; **14**:105

Yang, Y.; Chan, SW.; Hu, M.; Waden, R.; Tomlinson, B. (2011)

Effects of Some Common Food Constituents on Cardiovascular Disease

International Scholarly Research Network Cardiology; **2011**; 397136

Yang, ZH.; Miyahara, H.; Iwasaki, Y.; Takeo, J.; Katayama, M. (2013)

Dietary supplementation with long-chain monounsaturated fatty acids attenuates obesity-related metabolic dysfunction and increases expression of PPAR gamma in adipose tissue in type 2 diabetic KK-Ay mice

Nutrition and Metabolism; **30**;10(1):16

Yao, W., Li, J.; Wang, JJ.; Zhou, W.; Wang, Q.; Zhu, R.; Wang, F.; Thacker, P. (2012)

Effects of dietary ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids on immunoglobulins, cytokines, fatty acid composition, and performance of lactating sows and suckling piglets

Journal of Animal Science and Biotechnology; **3**(1):43

Yehuda, Shlomo und Mostofsky, David (1997)

Handbook of essential fatty acid biology, 1. Auflage

Humana Press, Totawa, New Jersey

Zetkin, Schaldach (1999)

Lexikon der Medizin, 16. Auflage

Elsevier GmbH

Zheng, JS.; Huang, T.; Yang, J.; Fu, YQ.; Li, D. (2012)

Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids are inversely associated with Risk of Type 2 Diabetes in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis

PloS ONE; **7**(9); e44525

Zhou, X.; Li, F.; Kong, L.; Tomita, H.; Li, C.; Cao, W. (2005)

Involvement of Inflammation, Degradation, and Apoptosis in a Mouse Model of Glaucoma

Journal of Biological Chemistry; **280**(35); 31240-8

Zou, Z.; Bellenger, S.; Massay, KA.; Nicolaou, A.; Geissler, A.; Bidu, C.; Bonnotte, B.; Pierre, AS.; Minville-Walz, M.; Rialland, M.; Seubert, J.; Kang, JX.; Lagrost, L.; Narce, M.; Bellenger, J. (2013)

Inhibition of the HER2-pathway by n-3 polyunsaturated fatty acids prevents breast cancer in fat-1 transgenic mice

Journal of Lipid Research; **54**(12):3453-63

Onlinereessourcen:

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/lipid/lip1n2.html#p16> 23 Juli 2009

IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN)

http://www.food.gov.uk/multimedia/faq/dioxins_qanda/129129#.UhjudH9sDm

U 24. August 2013

WHO-TEQ

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> 27. September 2013

WHO Factsheet zum Thema koronare Herzkrankheiten

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/> 29. Mai. 2014

Factsheet No. 138 der WHO zum Thema Diabetes mellitus

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> 22. Mai 2017

Chemische Strukturen von essentiellen und non-essentiellen
Fettsäuren

<https://www.ecoduna.com/innovation-ecoduna.html>, 17. November
2017

Firmeninformation

<https://www.norsan.de/fischoel>, 17. November 2017

Firmeninformation

https://www.dbu.de/123artikel29506_2430.html, 17. November 2017

Firmeninformation

<http://corporate.evonik.de/de/presse/pressemitteilungen/corporate/pages/news-details.aspx?NewsId=66052>, 17. November 2017

Firmeninformation

<https://www.norsan.de/fischoel>, 17. November 2017

Firmeninformation

Lebenslauf:
Christoph Hofstötter
Kuefsteingasse 52/38
1140 Wien
0650/5821493
c.hofstoetter@gmail.com

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Christoph Martin Hofstötter
Geburtsdatum	2. August 1982
Geburtsort	Ried im Innkreis, OÖ
Staatsbürgerschaft	Österreich
Religion	röm.-kath.
Familienstand	ledig

Schulbildung

Seit WS 2001	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
10/2000 – 06/2001	Absolvierung des Präsenzdienstes
09/1992 – 06/2000	BG/BRG Ried im Innkreis, OÖ

Berufsbegleitende Tätigkeiten

August 2005	Praktikum in der Sternapotheke Linz
August 2004	Praktikum in der Sternapotheke Linz
September 2003	Praktikum in der Sternapotheke Linz
Juli 2003	Praktikum in der Stadtapotheke Altheim
Juli 2001	Praktikum in der Adlerapotheke Wels

Berufserfahrung :

10/2014 – heute	Anstellung in der Flora-Apotheke, 1140, Volldienst
03/2013 – 05/2014	Anstellung in der Apotheke zum Papst, 1160, Volldienst
Seit WS 2010	privater Anbieter von Nachhilfe in Chemie
10/2007 – 02/2012	Assistent und Projektkoordinator bei Hörsaal Advertainment GmbH

Kenntnisse und Interessen

Sprachen	Deutsch als Muttersprache Sehr gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift Grundkenntnisse in Französisch, Italienisch und Afrikaans
Hobbys	Lesen, Klettern, Reisen Sehr gute Kenntnisse in Word, Excel, PowerPoint, Outlook und des Open Office-Pakets sowie diverser Grafikprogramme
Auslandsaufenthalte	Schulsprachreise nach Paris

Berufliche Ziele

Anstellung in einer öffentlichen Apotheke