Fördern ungesättigte Fettsäuren den oxydativen Stress?

R.C.

Mühlbauer

Pathophysiologisches Institut, Universität Bern, Schweiz

Schlüsselwörter

Arteriosklerose
Cholesterin
Ungesättigte Fettsäuren
Oxydativer Stress
Vitamin E

Zusammenfassung

Makrophagen in Arterienwänden nehmen nur oxydativ modifizierte Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) über den «Aufräumerrezeptor» so lange in sehr grossen Mengen auf, bis sie zu Schaumzellen degenerieren. So entstehen Fettstreifen, welche sich zu komplexen arteriosklerotischen Läsionen weiterentwickeln können. Da langkettige Fettsäuren aus der Nahrung prompt in LDL-Partikel eingebaut werden, ist die Oxydationsbeständigkeit der Nahrungslipide von gesundheitlicher Relevanz. Doppelbindungen in ungesättigten Fettsäuren sind reaktionsfreudig und deshalb oxydationsgefährdet. Somit weisen LDL-Partikel, die reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind, ein hohes atherogenes Potential auf. Vitamin E gilt als wichtigstes lipophiles Antioxydant. So bestimmt nicht nur die Anzahl der Doppelbindungen in den Fettsäuren eines Nahrungslipides dessen Oxydationsbeständigkeit, sondern auch der Vitamin-E-Gehalt. Um ein Mass für die Oxydationsbeständigkeit zu erhalten, wurde deshalb der relative Vitamin-E-Gehalt (Anzahl relevanter Vitamin-E-Moleküle je 10^4 Doppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren) für die gebräuchlichsten Fette und Öle berechnet. Die In-vitro-Oxydationsbeständigkeit weist eine gute Übereinstimmung mit der empirisch überprüfbaren Lagerbeständigkeit auf. Die berechnete In-vivo Oxydationsbeständigkeit ergibt für Olivenöl einen hohen Wert. Dieses Resultat bestätigt die seit längerem gemachte Erfahrung, wo-nach Olivenöl den Anforderungen für eine «antiatherogene» Kost entspricht. Dagegen weisen linolsäurereiches Distelöl sowie Lachsöl niedrige Werte auf. Diese Resultate können somit klinische Daten erklären, bei welchen nach erhöhter Zufuhr dieser Öle eine Zunahme oxydativer Prozesse gemessen wurde. Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass ein reichlicher Konsum von Ölen mit einem hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ohne eine vermehrte Zufuhr von Antioxydantien aus anderen Quellen den oxydativen Stress fördert und so gesundheitlich negative Folgen haben kann.

Dr. h.c. Roman C. Mühlbauer, Pathophysiologisches Institut, Universität Bern, Murtenstrasse 35, CH-3010 Bern (Schweiz)

Key Words

Arteriosclerosis Cholesterol

Unsaturated fatty acids Oxidative stress Vitamin E

Summary

Do Unsaturated Fatty Acids Enhance Oxidative Stress?

Only oxidized low density lipoproteins (LDL) are taken up by macrophages through the scavenger receptor leading to the formation of foam cells in the arterial wall. The fatty streaks formed may progress into complex arteriosclerotic lesions. Since long-chain fatty acids from the diet are readily incorporated into LDL, their resistance to oxidative modification has an impact on human health. Double bonds in fatty acids are highly reactive and therefore potentially subject to oxidative modification. Thus, LDL rich in polyunsaturated fatty acids have a high atherogenic potential. Vitamin E is the most important lipophilic antioxidant. Therefore, not only the number of double bonds in fatty acids of a dietary lipid determine its propensity to oxidation, but also the vitamin E content. To obtain an index for the stability against

oxidation, the relative vitamin E content (number of relevant vitamin E molecules per 10⁴ double bonds in the polyunsaturated fatty acids) has been calculated for the most frequently used dietary lipids. The in vitro stability agrees well with the shelf life of the respective oils and fats. The calculated in vivo stability yields a high value for olive oil, confirming that it is indeed suited for an «antiatherogenic» diet. For safflower oil and for salmon oil low values were found. This result can explain clinical studies in which an increase in oxidative processes has been found after high intake of these oils.

In conclusion one can assume that a high intake of oils rich in polyunsaturated fatty acids may increase the oxidative stress and is, therefore, potentially harmful.

Einleitung

Triglyceride

Fettstreifen in arteriosklerotischen Gefässwänden enthalten Cholesterin. Zu Anfang dieses Jahrhunderts wurde bereits gezeigt, dass Kaninchen nach Verfütterung von Cholesterin arteriosklerotische Läsionen entwickelten [1]. Seither gilt Cholesterin als atherogen, und als Folge davon werden bis heute Ernährungsempfehlungen abgegeben, Cholesterin zu meiden. In arteriosklerotischen Plaques liegen jedoch Cholesterin und Fettsäuren in oxydierter Form vor [2]. Auch sind im Kaninchenmodell nur Cholesterinoxidationsprodukte atherogen, nicht dagegen natives Cholesterin [3, 4]. Gewisse Cholesterinoxidationsprodukte sind in vitro zytotoxisch und in vivo angio-toxisch [4, 5].

Mit der Entdeckung des «Aufräumrezeptors» (scavenger receptor) auf Makrophagen erkannte man, dass Makrophagen in Arterienwänden nur oxydativ modifizierte Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) so lange in sehr grossen Mengen aufnehmen können, bis sie zu Schaumzellen degenerieren und so Fettstreifen bilden, welche sich zu komplexen arteriosklerotischen Läsionen weiterentwickeln können [6, 7]. Oxydiertes LDL wurde in arteriosklerotischen Läsionen von Kaninchen und Menschen nachgewiesen [8].

Auch beeinflusst oxydiertes LDL in nicht vorgeschädigten Gefässen den Tonus. So fand man in Koronararterien des Schweins eine signifikante Hemmung der durch Thrombozyten, Serotonin oder Thrombin induzierten endothel-abhängigen Relaxation bei Zugabe von oxydiertem LDL [9, 10]. Ferner stimuliert oxydiertes LDL die Bildung von Endothelin-1, welches starke vasokonstriktorische Eigenschaften aufweist [11]. So scheint oxydiertes LDL nicht nur für die Bildung von Schaumzellen verantwortlich zu sein, sondern auch bei der Vasokonstriktion und Thrombusbildung, welche zum akuten Myokardinfarkt führen können, eine wichtige Rolle zu spielen.

Somit ist die Zusammensetzung bzw. die Oxydationsbeständigkeit der LDL-Partikel von grosser Tragweite. Da langkettige Fettsäuren aus Nahrungslipiden prompt in die LDL-Partikel eingebaut werden, ist folglich auch deren Oxydationsbeständigkeit von gesundheitlicher Relevanz.

Mono- und Diglyceride kommen in natürlichen Nahrungsmitteln nur in kleinen Mengen vor. Mengenmässig sind auch Fettsäuren aus Zellmembranphospholipiden von Nahrungsmitteln kaum von Bedeutung. Daher werden in dieser Übersicht nur Fette und Öle beziehungsweise Triglyceride, d.h. Verbindungen aus einem Glycerinrest mit drei Fettsäureresten, besprochen.

Fettsäuren

Fettsäuren bestehen jeweils aus einer endständigen Carboxyl- und einer Methylgruppe, die durch unterschiedlich lange Ketten von Kohlenstoffatomen verbunden sind. Bei gesättigten Fettsäuren

sind die freien Valenzen der C-Atome durch Wasserstoffatome abgesättigt, während bei ungesättigten Fettsäuren zwei Valenzen aus benachbarten C-Atomen durch eine Doppelbindung ausgeglichen werden. Diese Doppelbindungen sind reaktionsfreudig, so dass ungesättigte Fettsäuren oxydativ modifiziert werden können. Dagegen sind gesättigte Fettsäuren stabil. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Carbonsäuren beziehungsweise der Fettsäuren.

Gesättigte Fettsäuren

Etwa zwei Drittel der zirkulierenden LDL-Partikel werden über den LDL-Rezeptor hauptsächlich in der Leber eingefangen [6]. Weil gewisse gesättigte Fettsäuren LDL-Rezeptoren auf Leberzellen vermindern und so zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins beitragen, wird auch empfohlen, gesättigte Fettsäuren zu meiden. Der aus dieser Vorstellung abgeleitete P/S-Quotient (polyunsaturated/saturated) zur gesundheitlichen Bewertung von Nahrungslipiden hat über lange Zeit die Ernährungsempfehlungen geprägt. Nahrungsmittel mit einem tiefen P/S-Wert galten als ungesund, solche mit einem Wert von 1,0 und höher als gesund. Dieser P/S-Quotient ist jedoch irreführend, weil er auf falschen Grundlagen basiert. So werden Fettsäuren mit Kettenlängen

t

269

Tab. 1. Carbonsäuren

von C 4 bis C10 (Tab. 1) nicht, wie für länger-kettige Fettsäuren typisch, in den Darmzellen mit dem Glycerin zu Triglyceriden wiederverestert und in Chylomikronen eingebaut, welche über das Lymphsystem in die Zirkulation abgegeben werden, sondern sie werden als Fettsäuren, an Albumin gebunden, über die Pfortader direkt zur Leber transportiert und dort metabolisiert. Deshalb können gesättigte Fettsäuren mit Kettenlänge bis C 10 weder den Blutfettgehalt erhöhen, noch können sie im Fettgewebe gespeichert werden [12]. Im Vergleich zu langkettigen Fettsäuren haben sie jedoch den Vorteil, dass sie rasch und leicht verdaut werden. Stearinsäure (C 18:0) senkt gar das Blutcholesterin, da es offenbar prompt zu Ölsäure (C 18:1) desaturiert wird [13]. Laurinsäure (C 12:0), Myristinsäure (C 14:0) und Palmitinsäure (C 16:0) erhöhen die Blutfettwerte infolge verminderter Rezeptorbindung. Die Verallgemeinerung, gesättigte Fettsäuren seien ungesund, und die Ächtung von Nahrungsfetten, welche erhebliche Mengen von gesättigten Fettsäuren enthalten, ist heute wissenschaftlich kaum mehr haltbar. Geht man davon aus, dass gesättigte Fettsäuren eine hohe Oxydationsbeständigkeit aufweisen, so dürften daraus aufgebaute LDL-Partikel kaum atherogen wirken. Eine Untersuchung von Autopsiematerial ergab keine Korrelation zwischen gesättigten Fettsäuren im Serum und in arteriosklerotischen Plaques, während für ungesättigte Fettsäuren signifikante positive Korrelationen bestanden [14]. Dieser Befund bestätigt die These, wonach aus gesättigten Fettsäuren aufgebaute LDL nicht atherogen wirken.

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Bei den einfach ungesättigten Fettsäuren steht Ölsäure (C 18:1) mengenmässig im Vordergrund, auch weil die heute in Europa angebauten Rapszüchtungen nur noch unwesentliche Mengen von Erucasäure (C 22:1) enthalten.

Als um 1965 die Grundlagen für den P/S-Quotienten erarbeitet wurden, berücksichtigte man die einfach ungesättigten Fettsäuren nicht, da man davon ausging, dass sich Ölsäure bezüglich Blutcholesterin neutral verhält [15]. Deshalb wurde in vielen klinischen Studien Olivenöl,

welches um 60% Ölsäure enthält, als Plazebo verwendet. 1985 wurde gezeigt, dass Ölsäure gleich effektiv ist wie mehrfach ungesättigte Fettsäuren,

270

Mühlbauer

Fördern ungesättigte Fettsäuren den oxydativen Stress?

g Distelöl

g Sonnenblumenöl

17,4 g Walnussöl 17,9 g Weizenkeimöl

18,7 g Sojaöl 20,0 g Maiskeimöl 21,6 g Diätmargarine

23,5 g Sesamöl

41,8 g Erdnussöl

um das LDL-Cholesterin zu senken [16]. Allerdings weist Ölsäure den wesentlichen Vorteil gegenüber mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf, dass sie das kardioprotektive High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterin nicht senkt und sich so eine vorteilhafte Veränderung des LDL/HDL-Quotienten ergibt.

Auch weil Ölsäure mit nur einer Doppelbindung recht oxydationsbeständig ist, ist es nicht erstaunlich, dass das «Plazebo» Olivenöl in Untersuchungen oft besser abschneidet als das zu testende Öl.

Tab. 2. Bedarf an Linolsäure (C 18:2)

Der tägliche Bedarf für Erwachsene wird erreicht durch:

43,3 g Pflanzenmargarine

46,5 g Hühnerfett 52,3 g Rapsöl

56,8 g Standardmargarine

74,6 g Leinöl 111,0 g Gänsefett 116,3 g Schweinefett 125,0 g Olivenöl

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Linolsäure (C 18:2)

Pflanzliche Öle, insbesondere jene mit einem hohen Anteil an Linolsäure, etwa Distelöl und Sonnenblumenöl, gelten als «gesund», weil sie das LDL-Cholesterin erniedrigen. Die Tatsache, dass bei einer linolsäurereichen Ernährung auch das HDL-Cholesterin gesenkt wird, so dass kaum eine positive Veränderung des LDL/HDL-Quotienten erreicht wird, wird oft nur ungenügend beachtet.

Linolsäure wird in vivo enzymatisch zu Arachidonsäure (C 20:4) elongiert und desaturiert. Aus dieser Vorläuferfettsäure werden das auf Thrombozyten proaggregatorisch wirkende Thromboxan A₂ sowie das für Makrophagen stark chemotaktische Leukotrien B₄ gebildet. Ferner wurde kürzlich bei leicht hypercholesterinämischen Patienten gezeigt, dass eine linolsäurereiche Nahrung die in vitro gemessene oxydative Modifikation von LDL nach Stimulation durch Kupfer im Vergleich zu einer ölsäurereichen Diät signifikant erhöht [17]. Linolsäure ist essentiell. Der Tagesbedarf für Erwachsene liegt gemäss den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung bei 10 g. Tabelle 2 zeigt, dass bereits ein Esslöffel Distelöl täglich diesen Bedarf voll abdeckt. Da weitere Nahrungsmittel, auch tierische, Linolsäure enthalten, ist eine überhöhte Zufuhr von Linolsäure leicht möglich.

Linolensäure (C 18:3)

Auch Linolensäure ist unter gewissen Bedingungen essentiell. Sie unterscheidet sich von Linolsäure nicht nur dadurch, dass sie eine Doppelbindung mehr aufweist, sondern auch, dass die

erste Doppelbindung an dritter Position vom Methyl- respektive ω -Ende liegt, im Gegensatz zu Linolsäure, welche eine ω -6-Fettsäure ist. Für Säugetiere sind ω -3- und ω -6-Fettsäuren essentiell, während Doppelbindungen in Position 9 in vivo eingefügt werden können.

ω -9-Fettsäuren kommen reichlich in Fetten von Schlachttieren und Früchten (Oliven, Avocado usw.) vor. Während ω -6-Fettsäuren besonders in Ölen von Samen vorliegen, enthalten bestimmte tierische Fette, insbesondere von Fischen, grüne Teile von Pflanzen sowie Leinöl, Sojaöl und Rapsöl ω -3-Fettsäuren unterschiedlicher Länge.

Die kurzkettige ω -3-Fettsäure Linolensäure kann jedoch elongiert und desaturiert werden. Dabei entstehen endogen Eicosapentaensäure (C 20:5) und Docosahexaensäure (C 22:6), welche sonst nur in Fisch und Meeresfrüchten in relevanten Mengen vorliegen. Letztere Fettsäure hat in verschiedenen Geweben, etwa der Photorezeptormembran der Retina, eine spezifische Funktion; bei Rhesusaffen führt Linolensäuremangel zu C-22:6-Depletion und zu reduzierter Sehfähigkeit [18]. Ohne Zufuhr von C 20:5 oder C 22:6 ist somit auch Linolensäure essentiell. Der Linolensäuregehalt in den gebräuchlichsten Fetten und Ölen ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Dass auch beim Menschen C-18:3- ω -3- zu C-20:5 elongiert und desaturiert werden kann, wurde bei Probanden nachgewiesen, denen 20 g Leinöl/Tag (= 9,4 g C-18:3- ω -3) zusätzlich zur normalen Kost verabreicht wurde [19]. Allerdings führte dieser Zusatz nur zu einer Verdoppelung des C-20:5-Gehaltes in Thrombozyten, während 20 g Fischöl täglich (= 3,3 g C 20:5) die C-20:5-Werte vervierfachte.

Die gleichen Enzyme (Desaturasen und Elongasen) bewerkstelligen den Umbau von Linolsäure zu Arachidonsäure sowie von Linolensäure zu Eicosapentaensäure. Die Reihenfolge der Präferenz ist umstritten, eine kompetitive Hemmung des Umbaus von Linolensäure durch ein Überangebot von Linolsäure ist jedoch nicht ausgeschlossen und könnte die oben erwähnten Resultate teilweise erklären. Dass C-22:6-v-3 aus Fischölen diesen Umbau sehr effizient hemmt, ist nicht verwunderlich, da das Endprodukt bereits im Fischöl vorliegt. Auch Trans-Fettsäuren, welche beim Härten von Ölen entstehen und so in gewissen Margarinen reichlich vorkommen, hemmen die Delta-6-Desaturase [20].

Fischöl

Mitte der 80er Jahre hat auch im deutschen Sprachraum folgendes Phänomen größte Beachtung erhalten: Eskimos essen sehr viel fetten Fisch, dessen Öl die langkettigen ω -3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure enthält. Bei Eskimos sind Arteriosklerose und Myokardinfarkt fast unbekannt [21], obwohl ihre traditionelle Kost fett- und cholesterinreich ist [22]. Weil, im Gegensatz zu Arachidonsäure, aus der Vorläuferfettsäure Eicosapentaensäure das antiaggregatorische und vasodilatatorische Prostaglandin I₃, das nicht

271

Tab. 3. Linolensäuregehalt (C 18:3) in g/100 g in Fetten und Ölen

proaggregatorische Tromboxan A₂ sowie das schwach chemotaktische Leukotrien B₅ gebildet wird, wurde die Strategie entwickelt, der koronaren Herzkrankheit (KHK) mittels Fischölkapseln entgegenzuwirken [21, 23, 24]. 1978 konnte für Einwohner der Westküste Grönlands gezeigt werden, dass die Gerinnungszeit des Eskimoblutes bei 8,1 Minuten lag, während man bei dänischen Probanden 4,8 Minuten fand [25]. Dass Fischkost die Thrombozytenaggregation herabsetzt – ein Effekt, der auch durch Fischöl erzielt werden kann –, wurde bei deutschen Probanden bestätigt [26, 27]. Eine prospektive Studie (über 20 Jahre) zeigte, dass regelmäßiger Fischkonsum tatsächlich das Risiko für KHK verringert, allerdings unabhängig davon, ob fetter oder magerer Meeresfisch konsumiert wurde [28]. So bestanden seit Beginn der

«Fischölkampagne» gewissen Zweifel am Zusammenhang: fetter Fisch schützt vor KHK. Dies um so mehr, als Eskimos eine niedrige Delta-5- und Delta-6-Desaturaseaktivität aufweisen [29, 30], ein Charakteristikum des Fettstoffwechsels von obligaten Fleischfressern, etwa Katzen [20], was den Verdacht nahelegt, dass sich Eskimos auch diesbezüglich genetisch von Westeuropäern unterscheiden, und somit das geringe KHK-Risiko nicht nur durch die Nahrung bedingt sein könnte [31]. Tatsächlich zeigen verschiedene Interventionsstudien mit Fischölkapseln weitaus bescheidenere Effekte, als nach der auf den theoretischen Grundlagen beruhenden Begeisterung der ersten Stunde zu hoffen gewesen wäre: So fand man nach kurzfristiger Behandlung von Patienten mit stabiler KHK trotz des positiven Einflusses auf die hämodynamischen und biochemischen Parameter durch die Fischölkapseln weder eine Verbesserung der subjektiven noch der objektiven Parameter der Myokardischämie [32]. Auch ergab sich nur eine Blutdrucksenkung von 5% nach 4 Wochen Gabe von 50 ml Fischöl täglich. Dagegen konnte kein Effekt mit 10 ml täglich (= 13 Kapseln) erzielt werden [33]. Da bis heute keine wirksame medikamentöse Prävention der Restenosen nach Angioplastie möglich ist, wurden in mehreren Untersuchungen Fischölkapseln verwendet. Zwei Metaanalysen dieser Studien mit widersprüchlichen Schlussfolgerungen liegen vor [34, 35]. Während eine Analyse zum Schluss kommt, dass eine dosisabhängige Verminderung der Restenoserate durch Fischöl erreicht werden kann, so findet die zweite Analyse nur einen kleinen bis mässigen Effekt ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung, so dass die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen betont wurde. Allerdings kam es bei der grössten analysierten Studie, welche auch die strengsten Kriterien für die Restenose anwandte (70% Okklusion) und die höchste Fischöldosis verwendete (12 g Fischöl), nach 6 Monaten zu 33% Restenosen; Plazebo Olivenöl 23% [36]. Im Verlauf dieser Untersuchung wurden 6% Myokardinfarkte in der Fischölgruppe verzeichnet, jedoch keine in der Olivenölgruppe. Eine mögliche Erklärung für diese negativen Resultate könnte auch in der verwendeten Dosis liegen, insbesondere wenn man davon ausgeht, dass dadurch 6 g hochungesättigte beziehungsweise oxydationsgefährdete Fettsäuren täglich verabreicht wurden. Bei Probandinnen, denen 3 Monate täglich nur die halbe Dosis Fischöl gegeben wurde, fand man zum frühesten gemessenen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn (1 Monat) bereits eine Zunahme von Lipidperoxydationsprodukten im Plasma, obwohl, wie in der vorher besprochenen Untersuchung, das Fischöl 1 mg Vitamin E je Kapsel enthielt [37]. Eine Untersuchung bei Ratten zeigt, dass nach Verfütterung hoher Dosen von Sardinenöl die in vitro gemessene Lipidperoxydation in Erythrozyten- und Lebermikrosomenmembranen nach Stimulation mit Eisen stark zunimmt [38]. Diese Resultate weisen somit bereits nach einer Woche Fischölsupplement auf eine starke Zunahme des oxydativen Stresses hin. Auch der Befund, dass C-20:5- und C-22:6-Fettsäuren aus Fischöl in arteriosklerotische Plaques beim Menschen eingebaut werden [14, 39], weist auf die möglichen Gefahren oxydativer Modifikation dieser Fettsäuren hin.

Vitamin E

Nicht nur die Anzahl der Doppelbindungen in den Fettsäuren bestimmen die Oxydationsbeständigkeit eines Nahrungslipids, sondern auch der Vitamin-E-Gehalt. Obwohl bestimmte Fette und Öle auch Carotinoide enthalten, welche Radikalfänger-eigenschaften aufweisen, ist Vitamin E das wichtigste Antioxydans in Nahrungslipiden. Es unterbricht die Kettenreaktion, welche sonst zur Peroxydierung aller benachbarten ungesättigten Fettsäuren führen würde.

Es ist schon lange bekannt, dass bei erhöhter Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch die Nahrung auch der Vitamin-E-Bedarf im Organismus ansteigt [40]. Zu den Pionierzeiten der Vitamin-E-Forschung wurde Versuchstieren gar Fischöl gegeben, um die Vitamin-E-Depletion zu beschleunigen [41].

Relativer Vitamin-E-Gehalt in Nahrungslipiden

Um ein Mass für die Oxydationsbeständigkeit zu erhalten, wurde deshalb anhand von absoluten Gehalten aus Nährwert-tabellen [42, 43] der relative Vitamin-E-Gehalt, d. h. der Quotient aus der Anzahl der Vitamin-E-Moleküle je 104 Doppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (MUF), in den gebräuchlichsten Ölen und Fetten berechnet.

272 Mühlbauer Fördern ungesättigte Fettsäuren den oxydativen Stress?

Für Tabelle 4 wurde die Summe der vier Vitamin-E-Formen (α -, β -, γ -, δ -Tocopherol) verwendet, welche für die In-Vitro-Stabilität bzw. Lagerfähigkeit dieser Öle relevant sind. Tabelle 4 zeigt für Weizenkeimöl, welches infolge des hohen Preises jedoch kaum als Speiseöl in Frage kommt, einen hervorragenden Wert, während sich für Nussöl und Leinöl schlechte Werte ergeben. Diese Werte entsprechen auch der empirischen Erkenntnis: Im Vergleich zu Weizenkeimöl werden letztere Öle in der Speisekammer sehr schnell ranzig. Auch der bessere Wert von Olivenöl oder Erdnussöl im Vergleich zu Sonnenblumenöl entspricht Erfahrungswerten. «Kaltgepresstes» Sonnenblumenöl enthält nur 9% mehr Tocopherole als raffiniertes [43], so dass bei diesem nicht davon ausgegangen werden kann, wesentlich bessere Resultate zu erhalten. Ähnliche Berechnungen wurden auch unter Verwendung aller vorkommenden Doppelbindungen, d.h. auch unter Berücksichtigung der einfach ungesättigten Fettsäuren, durchgeführt. Interessanterweise ergab sich keine Übereinstimmung mit empirisch überprüfbareren Werten bezüglich Ranzigwerdens der Öle, so dass angenommen werden muss, dass zwischen der Oxydationsbereitschaft einer einfach ungesättigten Fettsäure und einer MUF keine lineare Beziehung besteht. Die vorliegenden Resultate erlauben, die gebräuchlichsten Speiseöle nach Oxydationsbeständigkeit einzustufen. Da dieses Vorgehen eine weitgehende Übereinstimmung mit der empirisch überprüfbareren Lagerbeständigkeit ergibt, wurde es auch zur Beurteilung der In-Vivo-Oxydationsbeständigkeit herangezogen, allerdings mit dem Unterschied, dass nur die Anzahl der α -, β - und δ -Tocopherolmoleküle in 10 Doppelbindungen der MUF als Rechnungsgrundlage diente. 7-Tocopherol wird zwar im Darm resorbiert, in Chylomikronen eingebaut, somit an die Zirkulation und weiter ans Gewebe abgegeben. Die Leber scheint jedoch bei der Bildung von VLDL-Partikeln γ -Tocopherol zu diskriminieren, so dass die daraus entstehenden LDL-Partikel kaum γ -Tocopherol enthalten [44]. Es wird vermutet, dass das γ -Tocopherol über die Galle in den Darm ausgeschieden wird. Da die Oxydationsbeständigkeit der LDL-Partikel durch Vitamin E gefördert wird, würde die Mitberücksichtigung von γ -Tocopherol eine zu hohe Beständigkeit vortäuschen. Es wurde deshalb für die Berechnung

Tab. 4. α -, β -, γ -, δ -Tocopherolmoleküle/104-Doppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (s. Text)

16,3 5,9 5,5 4,9 4,9 4,7 3,5 2,3 1,7 1,4 0,7

Weizenkeimöl

Rapsöl, raffiniert

Maiskeimöl, raffiniert

Olivenöl

Sojaöl, raffiniert

Erdnussöl, raffiniert
Sonnenblumenöl, raffiniert
Sesamöl, raffiniert
Distelöl, raffiniert
Walnussöl
Leinöl

ausgeschlossen. Für β - und δ -Tocopherol liegen keine dies-bezüglichen Daten vor, so dass sie für die Berechnungen bei-behalten wurden.

Tabelle 5 zeigt die berechneten Werte für die In-vivo-Oxyda-tionsbeständigkeit von pflanzlichen Ölen. Für Olivenöl ergibt sich ein sehr guter Wert, während Walnuss- und Leinöl be-denklich tiefe Werte aufweisen.

Für tierische Fette und Öle wurde ähnlich vorgegangen. Da tierische Produkte praktisch nur α -Tocopherol enthalten, wurde ausschliesslich dieses für die Berechnungen herangezogen. Die Resultate ergeben somit ein Mass für die Lagerfähigkeit und die In-vivo-Oxydationsbeständigkeit. Tabelle 6 zeigt ins-besondere für Butter, jedoch auch für Rindsfett, höhere Werte als für Lachsöl, Schweine- und Hühnerfett. Tabellen 5 und 6 zeigen grosse Unterschiede im berechneten relativen Vitamin-E-Gehalt auf, welcher nach bestem Wissen ein Mass für die In-Vivo-Stabilität darstellt. Die Tatsache, dass Butter und Rindsfett (Tab. 6) einen höheren relativen Vitamin-E-Gehalt aufweisen, dürfte darin liegen, dass Wiederkäuer im Pansen Linolensäure aus Zellmembranphospholipiden ihrer Nahrung sättigen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass Fette von wiederkäuenden Nutztieren stabiler sein dürf-ten als von Tieren mit einfachem Magen. Die Werte für Lachsöl, Schweine- und Hühnerfett liegen tief und eng beisammen, was auch empirisch überprüft werden kann, etwa anhand der Haltbarkeit von tiefgekühltem Fleisch. Das Verhältnis Vitamin E zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren war bereits 1963 Thema einer Untersuchung [45]. Die Autoren kamen zum Schluss, dass je Gramm MUF 0,6 mg α -Toco-pherol in der Nahrung vorliegen müssten, ansonsten Vitamin-E-Mangelerscheinungen entstehen könnten. Das vorliegende Verfahren stellt somit eine Verfeinerung jener Untersuchung dar, indem es die unterschiedliche Anzahl Doppelbindungen in den verschiedenen MUF berücksichtigt.

Tab. 5. α -, β -, δ -Tocopherolmoleküle/10⁴-Doppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (s. Text)

Tab. 6. α -Tocopherolmoleküle/10⁴-Doppelbindungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (s. Text)

273

Der Vergleich der Tabellen 5 und 6 zeigt auf, dass nicht verall-ge-meinert werden darf, pflanzliche Öle seien gute Vitamin-E-Quellen im Gegensatz zu tierischen Fetten. Diese Folgerung widerspricht einer früheren Analyse, welche darauf hinwies, dass tierische Fette generell keinen adäquaten Vitamin-E-Gehalt aufweisen [46]. Auch kam jene Untersuchung zum Schluss, dass der Vitamin-E-Gehalt in Olivenöl von zweifel-hafter Angemessenheit sei. Zwar trifft es durchaus zu, dass der Vitamin-E-Tagesbedarf (12 mg für Erwachsene) nicht durch den Konsum von tierischen Fetten abgedeckt werden kann. Jene Analyse berücksichtigte jedoch nur ungenügend, dass Öle, die reich an MUF sind, Vitamin E zu ihrem Schutz verbrauchen.

Synopsis

Die vorliegende Analyse der verfügbaren Literatur weist auf die Gefahren der oxydativen Modifikation von MUF bezüglich Atherogenizität hin.

Wurde als indirekter Marker für den oxydativen Stress die Bildung von thiobarbitursäurereaktiven Substanzen, deren Hauptvertreter Malondialdehyd – ein Abbauprodukt von peroxydierten MUF – ist, gemessen, fand man bei erhöhter Zufuhr von MUF signifikant erhöhte Werte [17, 37, 38]. Malondialdehyd ist mutagen [47]. Ein überhöhtes Angebot von MUF ohne adäquate Versorgung mit Antioxydantien dürfte somit nicht nur das Arteriosklerose-, sondern auch das Krebsrisiko erhöhen. Es bestehen kaum Zweifel daran, daß durch eine massive Erhöhung des Blutcholesterins die KHK-Mortalität zunimmt [48]. Die zur Prävention erforderlichen Massnahmen sind jedoch kontrovers, insbesondere weil der Risikofaktor Cholesterin die KHK-Mortalität nur ungenügend erklären kann [49]. Meiden von Nahrungscholesterin, um das Blutcholesterin zu senken, ist eine effiziente Massnahme bei misch- und rein-erbigen Trägern der familiären Hypercholesterinämie. Deren Häufigkeit liegt jedoch nur bei etwa 1:500 bzw. 1:1 Million [50]. Ob sich eine tägliche Aufnahme von weniger als 8 mg Cholesterin pro kg Körpergewicht bei Erwachsenen ohne diesen LDL-Rezeptormangel auf das Blutcholesterin auswirkt, ist umstritten [51]. LDL-Cholesterin ist nur atherogen, wenn es oxydativ modifiziert wird (s. Einleitung). Die Frage, wo die Oxydation erfolgt, ist somit auch relevant.

Nahrungsmittel können durchaus bereits oxydiertes Cholesterin enthalten. Die olfaktorische Beurteilung des Oxydationsgrades in Nahrungsmitteln ist leider dadurch erschwert, dass erst ab einem Gehalt von etwa 30% oxydiertem Cholesterin dies als ranzig festgestellt werden kann [5]. Somit muss das Risiko anhand der Zusammensetzung abgeschätzt werden. Insbesondere Produkte, bei welchen Ei und/oder Butter auf eine grosse Oberfläche verteilt und nachfolgend erhitzt und/oder lange gelagert werden, dürften somit vermehrt Cholesterinoxidationsprodukte enthalten. Auch gewisse Fleischsorten, etwa Fisch und Geflügel, welche, um Verpackungsmaterial zu sparen, immer häufiger liederlich verpackt längere Zeit tiefgekühlt gelagert werden, gehören zu dieser Kategorie. Bei diesen kann allerdings anhand des strengen Geschmacks, welcher hauptsächlich vom MUF-Verderb herrührt, auf eine erhebliche Cholesterinoxidation geschlossen werden [52]. Beim Zubereiten von Speisen, insbesondere beim Braten, bilden sich aus Fettsäuren und Cholesterin eine Vielzahl von Reaktionsprodukten. Durch thermische Oxydation von MUF entstehen auch Dimere und Polymere [53, 54]. Werden Dienole oxydiert, bildet sich Malondialdehyd [54]. Ob Cholesterinoxidationsprodukte aus der Nahrung auch beim Menschen gut resorbiert werden, ist noch nicht abschliessend geklärt. Im Kaninchenmodell wird etwa 25-Hydroxycholesterin gut resorbiert und in VLDL- und LDL-Partikel eingebaut [55]. Daher ist es nicht erstaunlich, dass 25-Hydroxycholesterin in diesem Modell eine stark atherogene Wirkung zeigt. Obwohl die Rolle von oxydiertem Cholesterin aus Nahrungsmitteln bei der Atherogenese beim Menschen noch unklar ist, darf eine Bedeutung in der Pathogenese nicht ausgeschlossen werden, auch weil mehrere Cholesterinoxidationsprodukte im Tierversuch eindeutig angiotoxisch sind [3–5]. Diese Produkte könnten gar für die Primärläsion in der Arterienwand verantwortlich sein. Es wird heute jedoch davon ausgegangen, dass die In-vivo-Oxydation von Cholesterin das wichtigere Ereignis darstellt. Relevant für die Prävention ist dabei, in welchem Kompartiment dieser Prozess abläuft. Geht man davon aus, dass LDL-Partikel, welche fettlösliche Antioxydantien wie Vitamin E und β -Carotin enthalten, von Plasma umgeben sind, welches weitere (wasserlösliche) Antioxydantien enthält, scheint das intravasale Kompartiment allerdings kaum der Ort zu sein, in dem vorrangig LDL-Partikel oxydiert werden. Ein wesentliches

Antioxydants im Plasma von Primaten und dem Menschen ist Harnsäure. Sie weist nicht nur selbst Radikalfängereigenschaften auf, sondern wirkt auch der Oxydation bzw. der Inaktivierung von Vitamin C entgegen, möglicherweise weil sie prooxydative Metallionen bindet [56]. Da Harnsäure in verschiedenen In-vitro-Systemen auf äquimolarer Basis gleich wirksam ist wie Ascorbinsäure, jedoch im Plasma in weit höherer Konzentration vorliegt, wurde sie als wichtigstes Antioxydant im Plasma postuliert [57]. Vitamin C trägt auch zur Regeneration von Vitamin E bei [56, 57]. Die Kooperation von wasser- und fettlöslichen Antioxydantien weist darauf hin, dass die oxydative Modifikation von LDL wahrscheinlich nicht, oder nur in beschränktem Mass, im Plasmakompartiment stattfindet.

So bleibt die Hypothese, daß die Arterienwand selbst bzw. die Intima der Ort für die mengenmässig wesentlichste LDL-Oxydation ist, die wahrscheinlichste. Ob dabei Makrophagen nur teilweise oxydiertes LDL über den «Aufräumrezeptor» aufnehmen und es intrazellulär weiter oxydieren, ist noch unklar [2]. Geht man davon aus, dass Arteriosklerose nach erfolgter

274 Mühlbauer Fördern ungesättigte Fettsäuren den oxydativen Stress?

Primärläsion zum chronischen Entzündungsprozess wird, auch weil oxydiertes LDL chemotaktisch für Monozyten ist und die Makrophagenmigration hemmt, dürfte ein grosses oxydatives Potential in der sich entwickelnden Plaque vorhanden sein. Diese könnte sich so zu einer komplexen Läsion weiterentwickeln [2]. Die Wichtigkeit der Oxydationsbeständigkeit von LDL-Partikeln bleibt jedoch, unabhängig vom lokalen Mechanismus, bestehen.

Vitamin E stellt das wichtigste lipophile Antioxydant dar. Eine epidemiologische Untersuchung zeigt eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen KHK-Mortalität und Vitamin-E-Status [49]. Andererseits zeigen zwei grosse prospektive Studien bei Frauen [58] und bei Männern [59] kaum einen Effekt von Vitamin E (im Bereich der natürlichen Einnahme durch Nahrungsmittel) auf die KHK-Inzidenz. Bei Zufuhr hoher Vitamin-E-Supplemente wurde jedoch ein signifikant vermindertes KHK-Risiko nachgewiesen. Die Diskrepanz zwischen diesen Studien lässt den Schluss zu, dass wohl noch weitere bisher unberücksichtigte Parameter zum KHK-Risiko beitragen. Auch ist die Unbedenklichkeit langfristiger hoher Vitamin-E-Supplemente zur Prävention von KHK noch nicht gesichert [60]. Ferner erscheint es kaum sinnvoll, breite Bevölkerungskreise mit massiven Vitamin-E-Supplementen zu versorgen. Kürzlich wurde vorgeschlagen, dass Risikopatienten, welche infolge eines einzelnen dominanten Gens hauptsächlich kleine und dichte LDL-Partikel bilden, eine erfolgsversprechende Zielgruppe für Vitamin-E-Supplemente sein könnten [61]. Dies wird damit begründet, dass LDL-Subfraktionen mit kleiner Partikelgrösse stärker oxydativ modifiziert werden, vermutlich, weil sie weniger Antioxydantien, jedoch mehr MUF enthalten als grössere Partikel.

Die umstrittenen Effekte von Fischölkapseln bei Patienten mit KHK können durch die hohe oxydative Gefährdung der MUF erklärt werden. Dass Eskimos nicht Opfer des oxydativen Stresses wurden, erscheint auf den ersten Blick paradox. Neben der Vermutung, dass beim Eskimo auch genetische Faktoren das tiefe KHK-Risiko bestimmt haben [31], dürfte auch die Tatsache wichtig sein, dass der Eskimo zwar viel fetten, jedoch ganzen Fisch isst. Dass langfristiger Fischkonsum, ob fett oder mager, das KHK-Risiko mindert [28], zeigt, dass womöglich andere Faktoren wichtig sind. Fischöl, etwa Heringsöl, enthält nur 13,5 µg Selen je 100 g, dagegen enthält Hering 140 µg Selen je 100 g [42]. Dies könnte mit ein Grund für das tiefere KHK-Risiko bei Fischessern sein [31], insbesondere wenn man davon ausgeht, dass nur die selenabhängige Glutathionperoxydase Fettsäurenperoxyde zu reduzieren vermag [62, 63]. Klinische Daten zeigen, dass bei latentem Selenmangel eine vermehrte Zufuhr von MUF den

oxydativen Stress erhöht [64, 65]. Ferner enthalten die meisten Fische weniger als 1 mg Eisen je 100 g und sind so im Vergleich zu Fleisch von Warmblütern eisenarme Nahrungsmittel [42]. Gehen wir davon aus, dass freie Eisenionen über die Fenton-Reaktion den oxydativen Stress fördern, dürfte Fischkonsum diesem entgegenwirken [66, 67]. Auch ist anzunehmen, dass der traditionell lebende Eskimo durch die hohe Purineinnahme infolge des massiven Konsums von Fisch und Fleisch von Meeressäugern einen hohen Harnsäurespiegel aufweisen dürfte, womit nicht nur das Fehlen von Skorbut trotz minimaler Vitamin-C-Zufuhr zu erklären wäre, sondern was möglicherweise auch zum Schutz der MUF beigetragen haben könnte. Das Beispiel Eskimo zeigt auch, wie problematisch es ist, einen so komplexen Sachverhalt wie das niedrige KHK-Risiko beim Eskimo auf den Gehalt der MUF in seiner Nahrung zu reduzieren und diese als Medikament zu verwenden, bevor die grundlegenden Mechanismen erforscht sind.

Schlussfolgerungen

Bei niedriger Zufuhr von Antioxydantien aus anderen Nahrungskomponenten dürfte ein bevorzugter Konsum von Ölen, die reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit tiefer Oxydationsbeständigkeit sind, nicht den Erfordernissen für eine antiatherogene Kost entsprechen. Von einem absichtlich hohen Konsum solcher Öle muss angenommen werden, dass sie den oxydativen Stress mit all seinen Folgen fördern. Eine eindeutige Abgrenzung der Öle, welche in vivo Vitamin E zu ihrem Schutz verbrauchen, anstatt Vitamin-E-Quellen zu sein, ist anhand der vorliegenden Werte nicht möglich. Öle mit Werten unter 2,0 (Tab. 5) dürften jedoch kaum Vitamin-E-Quellen darstellen. Leinöl, welches wegen seines hohen Linolensäuregehaltes zu Speisezwecken verwendet wird, muss gemäss diesen Überlegungen gar als Gesundheitsrisiko eingestuft werden. Dagegen zeichnet sich Olivenöl durch eine hervorragende Oxydationsbeständigkeit aus.

Es ist wahrscheinlich, dass Öle mit einem hohen Linolensäuregehalt die endogene Bildung von Eicosapentaensäure aus Linolensäure kompetitiv hemmen. Letztere ist ausser in gewissen Ölen und tierischen Fetten nur in kleinen Mengen in Membranphospholipiden grüner Pflanzenteile vorhanden. Wird der Konsum von Fisch abgelehnt, ist auf die linolensäurereichen Öle hinzuweisen. Aus Tabelle 7 kann der relative Linolensäuregehalt verschiedener Öle und Fette entnommen werden. Dabei ist es sinnvoll, Lipiden mit einer hohen Oxydationsbeständigkeit und einem hohen relativen Linolensäuregehalt den Vorzug zu geben. Butter und Rapsöl weisen diese Eigenschaften auf.

Linolensäure (C18:3)

Tab. 7. Relativer Linolensäuregehalt:

275

Im Gegensatz zu pflanzlichen Ölen enthalten alle tierischen Fette, insbesondere Butter, Cholesterin. Um die thermische Oxydation des Cholesterins zu vermeiden, sollte folglich Butter nicht zum Braten verwendet werden.

Olivenöl, Rapsöl und Butter gewährleisten eine vielseitige und schmackhafte Küche, welche die Freude am Essen er-

hält. Der Gebrauch dieser Fettstoffe dürfte nicht nur dem oxydativen Stress, sondern auch dem «Ernährungsstress» entgegenwirken. Wird schmackhaftes Essen gar von Rotwein begleitet, so kann durch die darin enthaltenen Antioxydantien von einer Hemmung der LDL-Oxydation ausgegangen werden [68].

Literatur

- Anitschkow N: Über die Veränderung der Kaninchen-aorta bei experimenleller Cholesterinstealose. Beitr Pathol Anat 1913;56:37IM04.
- Mitchinson MJ, Ball RY, Carpenter KLH, Enright JH, Brabbs CE: Ceroid, macrophages, and atherosclerosis. Biochem Soc Trans 1990;18:1066–1069.
- Cook RP, MacDougall JD: Experimental atherosclerosis in rabbits feeding cholestanetriol. Br J Exp Pathol 1968;49:265–271.
- Imai H, Werthessen NT, Taylor CB, Lee KT: Angio-toxicity and arteriosclerosis due to contaminants of USP-grade cholesterol. Arch Pathol Lab Med 1976;100:565–572.
- Taylor CB, Peng SK, Werthessen NT, Tham R, Lee KT: Spontaneously occurring angiotoxic derivatives of cholesterol. Am J Clin Nutr 1979;32:40–57.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo IC, Witztum JL: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogeni-city. N Engl J Med 1989;320:915–924.
- Brown MS, Goldstein JL: Atherosclerosis. Scavenging for receptors. Nature 1990;343:508.
- Ylä-Herttua S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, Witztum JL, Steinberg D: Evidence for the presence of oxidatively modified low-density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 1989;84:1086–1095.
- Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF: Oxidized low-density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. Circulation 1991;83:2012–2020.
- Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA: Oxidized low-density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. J Clin Invest 1990;86:75–79.
- Noll G, Lüscher TF: The endothelium: Influence of blood pressure and lipids. J Vase Med Biol 1994;5: 95–106.
- Greenberger NJ, Isselbacher KJ: Mechanisms of absorption; in Braunwald E, Isselbacher KJ, Peters-dorf RG, Wilson JD, Fauci AS (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine; 11th ed. New York, McGraw-Hill Book Company, 1987, chapter 237, pp 1261–1262.
- Bonanome A, Grundy SM: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med 1988;318:1244–1248.
- Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF: Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques. Lancet 1994;344:1195–1196.
- Keys A, Anderson JT, Grande F: Serum cholesterol responses to changes in diet. IV: Particular saturated fatty acids in the diet. Metabolism 1965;14:776–787.
- Mattson FH, Grundy SM: Comparison of the effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids in man. J Lipid Res 1985;26:194–202.
- Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL: Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. J Clin Invest 1993;91:668–676.
- Neuringer M, Connor WE, Van Petten C, Barstad L: Dietary Omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. J Clin Invest 1984; 73:272–276.

Sanders TAB, Roshanai F: The influence of different types of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin Sci* 1983;64:91–99.

Horrobin DF: The regulation of prostaglandin biosynthesis by the manipulation of essential fatty acid metabolism. *Rev Pure Appl Pharmacol Sci* 1983;4: 339–383.

Weber PC, v Schacky C, Lorenz R: Hochungesättigte Fettsäuren vom ω -3-Typ. Prävention und Therapie. *Munch Med Wochenschr* 1985;127:681–683.

Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657–2661.

Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 1978;i: 117–119.

von Schacky C: Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids. A comprehensive strategy. *Ann Intern Med* 1987;107:890–899.

Dyerberg J, Bang HO: Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;ii:433–435.

Siess W, Roth P, Scherer B, Kurzmann I, Bohlig B, Weber PC: Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980;i:441–444.

Lorenz R, Spengler U, Fischer S, Duhm J, Weber PC: Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the Western diet with cod liver oil. *Circulation* 1983;67:504–511.

Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205–1209.

Gibson RA, Sinclair AJ: Are Eskimos obligate carnivores? (Letter). *Lancet* 1981;i:1100.

Sinclair H: Are eskimos obligate carnivores? (Letter). *Lancet* 1981;i:1217.

Mühlbauer R: Schützt Fischnahrung vor einem Herzinfarkt? in: *Der Bund*. Bern, 1994, 145(42); *Der kleine Bund*, p 7.

Mehta JL, Lopez LM, Lawson D, Wargovich TJ, Williams LL: Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with stable coronary heart disease. Effects on indices of platelet and neutrophil function and exercise performance. *Am J Med* 1988;84:45–52.

Knapp HR, FitzGerald GA: The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:1037–1043.

O'Connor GT, Malenka DJ, Olmstead-Marsh E, Johnson PS, Hennekens CH: A meta-analysis of randomized trials of fish oil in the prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am J Prev Med* 1992;8:186–192.

Gapinski JP, Van Ruiswyk JV, Heudebert GR, Schectman GS: Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993;153:1595–1601.

Reis GJ, Boucher TM, Sipperly ME, Silverman DI, McCabe CH, Baim DS, Sacks FM, Grossman W, Pasternak RC: Randomised trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1989;ii:177–181.

Meydani M, Natella F, Goldin B, Free N, Woods M, Schaefer E, Blumberg JB, Gorbach SL: Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *J Nutr* 1991; 121:484–491.

Garrido A, Garrido F, Guerra R, Valenzuela A: Ingestion of high doses of fish oil increases the susceptibility of cellular membranes to the induction of oxidative stress. *Lipids* 1989;24:833–835.

Rapp JH, Connor WE, Lin DS, Porter JM: Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish-oil: Their incorporation into human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1991;11: 903–911.

Hoffmann-La Roche & Co AG: Vitamin E; in *Vitamin-Compendium. Die Eigenschaften der Vitamine und ihre Bedeutung für die Ernährung von Mensch und Tier*. Basel, Hoffmann-La Roche & Co AG. 1970; pp 71–78.

MacKenzie GG, MacKenzie JB, McCollum EU: Uncomplicated vitamin E deficiency in the rabbit and its relation to toxicity of cod liver oil. *J Nutr Sci* 1941;21:225–234.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H (Begründer), Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie (Hrsg): *Die Zusammensetzung der Lebensmittel-Nährwert-Tabellen 1989/90*, 4. Aufl. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1989.

McLaughlin PJ, Wehrauch JL: Vitamin E content of foods. *J Am Diet Assoc* 1979;75:647–665.

Traber MG, Kayden HJ: Alpha-tocopherol as compared with gamma-tocopherol is preferentially secreted in human lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 570:95–108.

Harris PL, Embree ND: Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content of the diet upon the requirements for vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1963;13:385.

Jager FC: Linoleic acid intake and vitamin E requirement; in Vergroesen AJ (ed): *The Role of Fats in Human Nutrition*. London, Academic Press, 1975; pp 381–432.

Mukai FH, Goldstein BD: Mutagenicity of malonaldehyde, a decomposition product of polyunsaturated fatty acids. *Science* 1976;191:868–869.

Martin MJ, Hulley SB, Brower WS, Kuller LH, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361, 662 men. *Lancet* 1986;ii:933–936.

276

Mühlbauer

Fördern ungesättigte Fettsäuren den oxydativen Stress?

Gey KF: Lipids, lipoproteins and antioxidants in cardiovascular dysfunction. *Biochem Soc Trans* 1990;18:1041–1045.

Brown MS, Goldstein JL: Arteriosklerose und Cholesterin: Die Rolle der LDL-Rezeptoren.

Spektrum Wissenschaft Januar 1985; pp 96–106.

McNamara DJ: Dietary cholesterol: Effects on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1990;1:18–22.

Mühlbauer RC: *Ich will wissen, was ich esse – Safer Food*. Bern, Hallwag, 1991.

Pardun H: *Analyse der Nahrungsfette*. Berlin, Paul Parey, 1976.

Alexander JC: Chemical and biological properties related to toxicity of heated fats. *J Toxicol Environ Health* 1981;7:125–138.

Addis PB, Park SW: Role of lipid oxidation products in atherosclerosis; in Taylor SL, Scanlan RA (eds): *Food Toxicology: A Perspective on the Relative Risks*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1989, chapter 11, pp 297–330.

Yu BP: Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139–162.

Elstner EF: Sauerstoffabhängige Erkrankungen und Therapien. Mannheim, BL-Wissenschaftsverlag, 1993.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993;328:1444–1449.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 1993;328:1450–1456.

Steinberg D: Antioxidant vitamins and coronary heart disease. N Engl J Med 1993;328:1487–1489.

Rajman I, Kendall M, Cramb R: The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994;344:1363–1364.

Kieffer F: Selen, ein medizinisch bedeutungsvolles Spurenelement. Ars Medici 1987;2:60–74.

Mühlbauer R: Kann Selen Herztod und Krebs verhindern? in: Der Bund. Bern, 1994, 145(48); Der kleine Bund, p 7.

Kuklinski B, Vorberg B, Rühlmann C, Zimmermann R, Herzfeld A, Peters HJ, Köhler H, Leiblein S, Fickweiler E, Voigt H: Latenter Antioxidantienmangel in der DDR-Population – Ursachen und klinische Bedeutung; I. Mitteilung. Z Gesamte Inn Med 1990;45:33–37.

Kuklinski B, Zimmermann R, Rühlmann C, Herzfeld A: Latenter Antioxidantienmangel in der DDR-Population – Ursachen und klinische Bedeutung; II. Mitteilung. Z Gesamte Inn Med 1990;45: 38–42.

Kieffer F: Wie Eisen und andere Spurenelemente die menschliche Gesundheit beeinflussen: Eine Neubeurteilung alter Erfahrungen. Mitt Gebiete Lebensm Hyg 1993;84:48–87.

Mühlbauer R: Fleisch und Eisen – Zuviel oder zuwenig. in: Der Bund. Bern, 1994, (5), p 7.

Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, Tanahashi H, Koda H, Amachi T, Itakura H: Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. Lancet 1994;344:1152.

Successfully answers the needs of congress organizers

I

Gideon Rivlin

%:

Guide to Organizing an

International Scientific Conference

Whether you are organizing a scientific conference for under 400 participants or attempting to attract upwards of 5,000 delegates, this step-by-step guide will be your essential desk-top companion.

Contents

The First Ten Steps

Administration, Secretariat and Manpower

Promotion and Sponsorship

Halls and Technical Arrangements

Registration

Printing

Budget

The Commercial Exhibition
Social Events
Services at the Conference Site
Tourism
Dealing with What Can Go Wrong
Evaluating Your Conference:
The Conference Effectiveness Study
Future Conference Technology
Afterword

Fields of Interest: General Medicine, Communication, Documentation

KARGE P_v

Rivlin, G. (Tel Aviv)

Guide to Organizing an International Scientific Conference

X + 94 p., 11 fig., 1 tab., soft cover, 1995

SFr. 78.-/ DM 93.-/ US \$ 68.00

Prices subject to change

DM price for Germany, US \$ price for USA only