Docosahexaensäure (DHA) und langkettige Omega-3-Fettsäuren: Klinische Bedeutung bei entzündlichen und anderen Erkrankungen

Reinhard Saller¹, Christine Römer-Lüthi², Monika Müller³, Reto Brignoli⁴, Georg Noll⁵, Remy Meier⁶

¹UniversitätsSpital, Institut für Naturheilkunde, CH-Zürich; ²Ausbildungszentrum Insel, CH-Bern; ³dipl. Ernährungsberaterin SVDE, CH-Bern; ⁴Tradysen GmbH, CH-Rüschlikon; ⁵UniversitätsSpital, Klinik für Kardiologie, CH-Zürich; ⁶Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Gastroenterologie, CH-Liestal

Docosahexaensäure (DHA) ist ein Endprodukt der von der Alpha-Linolensäure abgeleiteten Omega-3-Fettsäuren (Abbildungen 1 und 2). Im menschlichen Organismus werden nur etwa zehn Prozent der Alpha-Linolensäure in DHA umgewandelt, indem die mehrfach ungesättigte Kette der Fettsäure verlängert wird. Die für die Synthese von Omega-3-Fettsäuren notwendigen Desaturasen werden einerseits durch Insulin induziert, andererseits durch Glukagon, Adrenalin und die meisten Steroidhormone und ACTH gehemmt [1]. Demzufolge sind die Omega-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, als essenzielle Fettsäuren anzusehen. DHA hat neben der metabolischen und pharmakologischen Hemmung der pro-inflammatorischen Omega-6-Arachidonsäure-Kaskade noch weitere bedeutsame Eigenschaften [2,3] (Tabelle 1). Bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert wurde der Einfluss auf das kardiovaskuläre System [4].

DHA gewinnt ständig an Bedeutung. Obwohl DHA auch in Fischen bzw. Fischöl enthalten ist, muss in diesen Quellen mit einem erhöhten Gehalt an Dioxinen und Quecksilber gerechnet werden (besonders in Produkten aus Schwertfischen, Haien, Thunfischen, Makrelen etc.). DHA wird deshalb auch direkt aus „ad hoc“ gezüchteten Mikroalgen extrahiert. Dieses Vorgehen macht ökologisch und wirtschaftlich viel Sinn [5]. DHA ist sowohl toxisch als auch bezüglich Gentoxizität unbedenklich [6,7], die Bedeutung einer in einzelnen Studien beschriebenen Hemmung der durch

Hintergrund: Docosahexaensäure (DHA) ist ein Endprodukt der von der Alpha-Linolensäure abgeleiteten Omega-3-Fettsäuren. DHA übt im Organismus verschiedene bedeutungsvolle Funktionen aus. **Zielsetzung:** Erstellung eines systematischen Review zur klinischen Bedeutung von DHA und langkettigen Omega-3-Fettsäuren für entzündliche und andere Erkrankungen. **Methoden:** Systematische Analyse und Bewertung von Humanstudien (prospektive Doppelblindstudien, epidemiologische und retrospektive Studien, kurzfristige biochemische/hämatologische Studien («Surrogate Markers»)) der letzten 10 Jahre aus den gängigen elektronischen Datenbanken sowie der Angaben von Standardwerken und publizierten Monographien. **Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Bei rheumatoider Arthritis können relativ hohe Dosen von DHA bzw. langkettigen Omega-3-Fettsäuren (über 3 g täglich) als Adjuvans die Anzahl schmerzhafter Gelenke und die Morgensteifigkeit reduzieren. Abgesehen von einer möglichen Erhaltung kognitiver Funktionen bzw. Schutzwirkung gegenüber Alzheimer-Erkrankung sind bisher keine überzeugenden Studien zu neuropsychiatrischen Indikationen vorhanden. In-vitro-Studien und Tierexperimente weisen darauf hin, dass Omega-3-Fettsäuren wahrscheinlich eine tumorhemmende Wirkung entfalten. Wenn die genügende Zufuhr von DHA und langkettigen Omega-3-Fettsäuren mit der Nahrung nicht gewährleistet ist, können Supplemente eingesetzt werden. Diabetiker und antikoagulierte Patienten sollten Supplemente mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren nur nach Rücksprache mit dem Arzt einnehmen.

Schlüsselwörter: Docosahexaensäure, langkettige Omega-3-Fettsäuren, entzündliche Erkrankungen, Psychiatrie, Onkologie, Stoffwechsel, Ernährung, Fischöl, Mikroalgen

Docosahexaenoic Acid (DHA) and Long Chain Omega-3 Fatty Acids: Clinical Relevance in Inflammatory and Other Diseases

Background: Docosahexaenoic acid (DHA) is an end product formed from the omega-3 fatty acids derived from alpha-linolenic acid. DHA has various important functions in the organism. **Objective:** To conduct a systematic review of the clinical significance of long chain omega-3 fatty acids for inflammatory and other diseases. **Methods:** Systematic analysis and evaluation of human studies – including prospective double blind studies, epidemiological and retrospective studies, short term biochemical and haematological studies with surrogate markers – performed in the last 10 years and found in the major electronic databases, coupled to information in standard works and published monographs. **Results and Conclusions:** Relatively high doses of DHA or long chain omega-3 fatty acids (more than 3g daily) administered as adjuvant to patients with rheumatoid arthritis can reduce the incidence of painful joints and morning stiffness. With the exception of possible maintenance of cognitive function or protection against Alzheimer's disease, there have been no convincing studies on neuropsychiatric indications. In vitro and animal studies indicate that omega-3 fatty acids can probably inhibit tumour growth. If an adequate supply of DHA and long chain omega-3 fatty acids in food is not guaranteed, supplements can be used. Diabetics and patients on anticoagulants should only take supplements of omega-3 fatty acids with the agreement of their doctors.

Key words: Docosahexaenoic acid, long chain omega-3 fatty acid, inflammatory disease, psychiatrics, oncology, metabolism, nutrition, fish oil, micro-algae

Abb. 1. Chemische Formeln der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren.

Abb. 2. Schematische Darstellung des Metabolismus der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren.

Kollagen induzierten Plättchenaggregation in vitro ist noch unklar, aber vermutlich gering.

In einem Teil der Studien, die hier vorgestellt werden, wurde ein Gemisch von DHA und deren Vorläufer, der Eicosapentaensäure (EPA), verabreicht. Diese Studien werden hier ebenfalls berücksichtigt, unter der Annahme, dass in den meisten Gemischen die DHA den eigentlichen wirksamen Anteil darstellte.

DHA bei entzündlichen Erkrankungen

Experimentelle Daten

In vitro hemmen Omega-3-Fettsäuren (besonders DHA und EPA) in Monozyten die Expression von Histokompatibilitätsantigenen (MHC) der Klasse II sowie deren Fähigkeit, Antigene an Lymphozyten zu präsentieren [8]. Wird DHA in hohen Dosen von täglich über 4g während vier Wochen gesunden

Tab. 1. Mögliche Eigenschaften von Omega-3-Fettsäuren als Antagonisten der Omega-6-Fettsäuren [2,3]

- Antiarrhythmisch
- Antithrombotisch
- Antiatherosklerotisch
- Antiinflammatorisch
- Verbesserung endothelialer Funktionen
- Blutdrucksenkung (gering)
- Reduktion der Triglyzeridspiegel

Probanden gegeben, bewirkt es eine Hemmung der T-Lymphozyten (CD69-Expression); bei der Gabe von EPA oder Olivenöl wurde dieser Effekt nicht beobachtet [9]. Die Einnahme von 1.7g EPA und DHA täglich bewirkt keine Modifizierung der Immunfunktion [10]. Mit 720mg EPA und 280mg DHA täglich werden die natürlichen Killerzellen reduziert, was bei anderen Omega-3- (inklusive 720mg DHA) oder Omega-6-Fettsäuren nicht beobachtet wird [11]. Bei Dosierungen zwischen 0.3 und 2 g täglich DHA/EPA lässt sich eine Reduktion der Aktivität von TNF-alpha und Interleukin-6 in Monozyten feststellen; dieser Befund weist jedoch einen nicht linearen, glockenförmigen Bezug zur Dosis auf [12].

Rheumatoide Arthritis

Seit den achtziger Jahren ist bekannt, dass die Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren bei rheumatoider Arthritis die Anzahl schmerzhafter Gelenke und die Morgensteifigkeit reduziert [13,14]. Die Omega-3-Fettsäuren wurden jeweils zusätzlich zur Standardmedikation verabreicht, und der Nutzen trat nach einer Latenzzeit von ca. zwölf Wochen auf. Die notwendige Dosis Fischöl (DHA/EPA) beträgt ca. 3g täglich. Diese Menge hemmt auch die Freisetzung von Leukotrien-B4 aus den neutrophilen Leukozyten und von Interleukin-1 aus den Monozyten – beide Mechanismen spielen bei rheumatoider Arthritis vermutlich eine bedeutende Rolle [15]. Niedrigere Dosen wurden als unwirksam beschrieben [16]. In mehreren Studien konnte infolge einer DHA/EPA-Behandlung die notwendige Standardmedikation mit nichtsteroidalen Anti-

rheumatika und Basistherapeutika reduziert werden. Bei einer DHA/EPA-Behandlung über längere Zeit nimmt die Fibrinogenämie signifikant um 18% ab, und die Konzentration von Gewebe-Plasminogenaktivator reduziert sich um 28% [17].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die mögliche Schutzwirkung von DHA bei Morbus Crohn wird aktiv erforscht. Bei Patienten mit M. Crohn bewirkt die Gabe von Fischöl während zwei Wochen einen signifikanten Anstieg der leukozytären Leukotrien-B₅-Konzentration (LTB₅) sowie des LTB₅/LTB₄-Quotienten [18]. Ähnliche Resultate wurden bei Patienten mit Colitis ulcerosa beschrieben [19,20,21]. Allerdings waren in einer kleinen, doppelblinden Studie (n = 10, Cross-over) 2g

Sulfasalazin täglich den 5.4g Fischöl signifikant überlegen [22]. In einer anderen Studie zeigte sich unter einer DHA/EPA-Therapie eine klinische Besserung bei Patienten mit distaler Proktokolitis [23]. Eine Zusammenfassung verschiedener Studien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigt Tabelle 2, Abbildung 3) [24,25].

Die bescheidenen Fallzahlen und widersprüchlichen Resultate zeigen, dass auf diesem Gebiet noch mehr Studien erforderlich sind [26]. Bezüglich diätetischer Massnahmen zur Erhaltung der Remission bei M. Crohn gilt Folgendes: „Die zusätzliche orale Zufuhr enteraler Diäten verbesserte in einzelnen Studien die Remissionserhaltung bei steroidabhängigen Patienten, wird aber generell nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer speziell-

len Diät oder Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung liegen derzeit keine ausreichenden bzw. widersprüchliche Daten vor [27].

DHA bei anderen Erkrankungen

Neuropsychiatrie

Im Zentralnervensystem besteht eine hohe, an die Zellmembran gebundene DHA-Konzentration, die wiederum stark mit der metabolisch bedeutsamen Aktivität der Na⁺/K⁺-ATPase-Einheiten korreliert. Da bei verschiedenen psychiatrischen Leiden wie Depressionen und Schizophrenie tiefe Konzentrationen bzw. Blutspiegel von DHA beschrieben wurden, liegt eine mögliche Bedeutung von DHA in der Therapie dieser Erkrankungen nahe [28,29].

Tab. 2. Studien mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren bei Colitis ulcerosa und M. Crohn [24,25]

Autor	Indikation	Design	Tagesdosis	Dauer	N	Hauptergebnis	Kommentar
McCall et al., 1989	Aktive Colitis ulcerosa	offen	EPA 3-4 g	3 M	6	Symptomatische Besserung	Histologische Besserung
Salomon et al., 1990	Therapieresistente Colitis ulcerosa	offen	EPA 2.7 g + DHA 1.8 g	2 M	10	Symptomatische Besserung bei 7:10	
Lorenz et al., 1989	M. Crohn	Cross-over	3.2 g n-3-FS	7 M	29	Keine Besserung	Wash out nur 1 M
	Colitis ulcerosa				10	Symptomatische Besserung	
Hawthorne et al., 1992	Colitis ulcerosa	Parallel	4.5 g EPA	12 M	96	Keine Wirkung auf Rezidivprophylaxe	Einsparung anderer Medikamente
Stenson et al., 1992	Colitis ulcerosa	Cross-over	5.4 g n-3-FS	4 M	24	Symptomatische Besserung	Wash out nur 1 M
Aslan and Triadafilopoulos, 1992	Colitis ulcerosa	Cross-over	4.2 g n-3-FS	3 M	17	Symptomatische Besserung 10:17	Einsparung von Steroiden Wash out 2 M
Loeschke et al., 1996	Colitis ulcerosa	Parallel	5.1 g n-3-FS	24 M	64	Wirksame Rezidivprophylaxe nach 3 M, aber nicht mehr nach 24 M	Synergie mit 5-ASA?
Lorenz-Meyer et al., 1996	M. Crohn	Parallel	5.1 g n-3-FS	24 M	139	Keine Wirkung auf Rezidivprophylaxe	Start nach Abbruch von Steroiden
Beluzzi et al., 1996	M. Crohn	Parallel	2.7 g EPA + DHA*	12 M	78	Wirksame Rezidivprophylaxe	s. Abbildung 10
Romano et al., 2005	M. Crohn	Parallel	0.6 g EPA + DHA* + ASA	12 M	38	Wirksame Rezidivprophylaxe	Kinder. 5-16jährig
TOTAL	Colitis ulcerosa				227		
TOTAL	M. Crohn				284		

* Enteric coated tablets, EPA 40%, DHA 20% / n-3-FS = Omega-3-Fettsäuren / M = Monate

Abb. 3. Rezidivprävention bei Morbus Crohn mit Fischöl in gastroresistenten Kapseln.

Allerdings könnten die tiefen DHA- und EPA-Konzentrationen durch andere Faktoren als die psychiatrische Krankheit erklärt werden [30]. In einer doppelblinden Studie mit 9-12 jährigen Schülern [31] und mit Medizinstudenten [32], die ein DHA-Supplement erhielten, konnte eine Reduktion der Aggressivität ohne Veränderung anderer psychometrischer Variablen festgestellt werden. Eine ähnliche Studie zeigte, dass die Gabe von DHA bei Dauerstress zu einer Abnahme der Noradrenalin Spiegel um 31% führt [33].

Schizophrenie

In einer Studie erhielten 40 schizophrene Patienten EPA als Zusatzmedikation zur Standardtherapie; es zeigte sich eine signifikant grössere Reduktion der positiven und negativen Symptome als unter Placebo [34] (ähnliche Effekte wurden auch für die Therapie mit atypischen Neuroleptika wie Clozapin beschrieben [35]). Diese Wirkung wurde von anderen Autoren allerdings nicht bestätigt [36]. Die Indikation von Omega-3-Fettsäuren bei Schizophrenie gilt gegenwärtig noch als experimentell [37].

Depressionen

Epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass Fischöl vor einer Winterdepression (Seasonal affective disorder, SAD) schützen kann [38]. In einer

Studie erhielten 37 depressive Patienten hohe Dosen an EPA (4g täglich) als Zusatz zur Standardtherapie. Obwohl diese Massnahme eine zusätzliche Besserung bringen sollte [39], wurde kein Unterschied zur Placebowirkung festgestellt [40]. Auch bei postpartalen Depressionen liess sich, im Widerspruch zu epidemiologischen Daten [41,42], keine Wirkung von DHA nachweisen [43,44]. Wie bei der Schizophrenie sind auch bei den verschiedenen Formen von Depressionen schlüssige Studien notwendig [45].

Kognitive Störungen

In einer Kohortenstudie ergab sich ein Hinweis darauf, dass bei höherem Konsum von Fisch resp. Omega-3-Fettsäuren das Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung abnimmt (relatives Risiko 0.4) [46]. Bei 45- bis 70-jährigen Personen wurden bei den Probanden mit dem geringsten Fischkonsum vermehrt kognitive Störungen festgestellt [47]. Verschiedene Studien beschreiben eine Korrelation zwischen tiefen DHA-Serumspiegeln und kognitiven Störungen im Alter [48,49], dies wurde jedoch in der „Canadian Study of Health and Aging“ nicht bestätigt [50], und auch ein Cochrane-Review kommt zum Schluss, dass die Datenlage, wenn auch erfolgversprechend,

noch ungenügend ist [51]. Bei Aufmerksamkeitsstörungen im Kindesalter konnte in zwei doppelblinden Studien kein Nutzen einer DHA-Supplementierung festgestellt werden [52,53].

Onkologie

In-vitro-Studien und Tierexperimente weisen darauf hin, dass Omega-3-Fettsäuren wahrscheinlich eine tumorhemmende Wirkung entfalten, besonders im Kolon (unter anderem durch selektive Bindung an Retinoid-X-Rezeptoren) [54]. In einer kanadischen Studie wurden 402 Patienten mit Kolonkarzinom mit 688 Kontrollprobanden verglichen [55]. In der Gruppe mit dem höchsten DHA-Konsum war das Karzinomrisiko mit einer Wahrscheinlichkeitsratio von 0.36 stark reduziert; der entsprechende Wert für EPA betrug 0.41.

Ob Omega-3-Fettsäuren vor hormonabhängigen Tumoren wie Brustkrebs schützen können, lässt sich mit der jetzigen epidemiologischen Datenlage nicht definitiv beantworten [56]. In einer grossen, prospektiven Kohortenstudie mit 47'866 US-Amerikanern zeigte sich, dass in der Gruppe mit dem höchsten EPA- resp. DHA-Konsum das relative Risiko für ein Prostatakarzinom reduziert war (0.89 resp. 0.74) [57]. Ein erhöhter Konsum von Alpha-Linolensäure schützte hingegen eindeutig nicht vor einem Prostatakarzinom.

Altersabhängige Makuladegeneration

In der grossen prospektiven Kohortenstudie „Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-up Study“ mit 70'000 US-AmerikanerInnen reduzierte die Einnahme von reichlich DHA das Risiko für eine altersabhängige Makuladegeneration (AMD); das relative Risiko betrug in der Gruppe mit höchstem Konsum 0.7 (im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Konsum) [58]. Ähnliche Resultate werden für häufigen Fischkonsum beschrieben. Ein hoher Konsum von Alpha-Linolensäure war hingegen mit einem erhöhten AMD-Risiko vergesellschaftet.

Weitere Befunde

Entwicklung von Kindern: Ob die Gabe von langkettigen Omega-3-Fettsäuren die neurologische Reifung fördert, wird noch kontrovers diskutiert [59, 60, 61] (Übersicht siehe [62]). Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Kleinkinder, die mit genügend langkettigen Omega-3-Fettsäuren versorgt werden, schneller reifen, besonders in Bezug auf die visuellen Funktionen. Dies gilt für Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Omega-3-Fettsäuren einnahmen, oder die als Säuglinge Omega-3-Fettsäuren erhielten [63, 64, 65] (Übersicht siehe [66]). Dies wurde aber in neueren Studien nicht immer bestätigt [67]. Allerdings zeigten eine kleinere Studie [68] sowie eine grossangelegte kontrollierte Studie [69] an 360 Frühgeburten, die mit Mikroalgenöl-DHA supplementiert wurde, dass diese sich körperlich und neurologisch besser entwickelten als die nicht supplementierten Kontrollbabies.

Diabetes Typ 1: In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass Kinder, die als Säuglinge Fischöl erhalten hatten, seltener von Diabetes Typ 1 betroffen waren. Dieser Befund war unabhängig davon, ob noch andere Vitamine eingenommen wurden, inklusive Vitamin D [70].

Retinitis pigmentosa: Bei Retinitis pigmentosa besteht ein Defizit in der DHA-Synthese. Mit einer Behandlung von täglich 1.2g DHA als Zusatz zur Vitamin A-Therapie während zwei Jahren wurde eine Verlangsamung der Progression beschrieben [71, 72]. Diese Wirkung scheint altersabhängig zu sein [73].

Asthma bronchiale: Bei Kindern mit Asthma wurde unter einer DHA/EPA-Behandlung eine Besserung der Symptome und eine verminderte Acetylcholin-Reaktion beschrieben [74]. Hohe DHA/EPA-Dosen reduzierten bei Sportlern die Symptome von Stress-induziertem Asthma [75].

Migräne: Trotz früherer positiver Berichte zeigte eine gut angelegte, placebokontrollierte Studie mit rund 170 Patienten keine präventive Wirkung von Fischöl bei Migräne [76].

Verträglichkeit und Interaktionen

Mit DHA/EPA werden als Nebenwirkungen nebst einem häufig gemeldeten gastrointestinale Störungen wie Reflux oder Aufstossen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhö oder Verstopfung beschrieben. Selten wurde über Ekzeme oder Akne berichtet. Eine mässige Erhöhung der Leber-Transaminasen (GOT und GPT) wurde bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie beobachtet (Tabelle 3).

In der schon erwähnten Langzeitstudie GISSI-P war die Verträglichkeit von DHA/EPA allgemein gut. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug unter der Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren 3.8%, bei Vitamin E waren es 2.1%. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden bei 4.9% der Patienten, davon klagten 1.4% über Übelkeit.

DHA/EPA kann auch den Glukosehaushalt beeinflussen. Bei erwachsenen Probanden mit Diabetes mellitus

Typ 2 wurde beschrieben, dass während der Einnahme von 4g täglich DHA resp. EPA die Nüchtern-Blutzuckerwerte anstiegen (um 0.98 ± 0.29 resp. 1.40 ± 0.29 mmol/l). Dagegen nahmen die Triglyzeridspiegel um 15% resp. 19% signifikant ab. Weder DHA noch EPA hatten einen Einfluss auf Blutdruck, Nüchterninsulin, HbA1c, Insulinsensibilität, Insulinsekretion oder C-Peptid [77]. Die Bedeutung dieser Befunde für eine Langzeittherapie oder -prophylaxe mit DHA/EPA ist noch unklar. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wurden mit 4g täglich DHA/EPA während 16 Wochen keine Veränderungen des Glukosehaushalts festgestellt [78].

Für DHA/EPA sind keine Interaktionen bekannt. Allerdings ist bei maximaler Konzentration bzw. Dosierung dieser Omega-3-Fettsäuren eine moderate Verlängerung der Blutungszeit möglich. Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulantien sollte man den Gerinnungsstatus häufiger prüfen.

Schlussfolgerungen

- Die American Heart Association empfiehlt Herzgesunden pro Woche zwei Portionen fettigen Fisch zu essen und allgemein langkettige Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung zu bevorzugen.
- Eine genügende Zufuhr von Fisch bzw. DHA und langkettigen Omega-3-Fettsäuren ist auch bei Risikopatienten, die hier nicht näher besprochen wurden (Hospitalisierte, Infektionsprophylaxe etc.), von grosser Bedeutung (umfangreiche Übersicht siehe [79]).
- Wenn die genügende Zufuhr von

Tab. 3. Risiko von unerwünschten Wirkungen bei Omega-3-Fettsäuren

Dosierung	Verdauungsbeschwerden	Klinische Blutung	Fisch-Nachgeschmack	Verschlechterte Glykämie*	Anstieg von LDL-Cholesterin**
≤ 1g/d	Sehr gering	Sehr gering	Gering	Sehr gering	Sehr gering
1 bis 3g/d	Mässig	Sehr gering	Mässig	Gering	Mässig
> 3g/d	Mässig	Gering	Wahrscheinlich	Mässig	Wahrscheinlich

*) Jeweils nur bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus
 **) Jeweils nur bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie

DHA und langkettigen Omega-3-Fettsäuren durch die Nahrung nicht gewährleistet ist, sollten sie supplementiert werden. Besonders Schwangere, Stillende und Kleinkinder sollten Fisch-/Öle meiden, bei denen eine hohe Giftstoffbelastung, zum Beispiel mit Quecksilber, bekannt ist [80]. DHA-reiche Mikroalgenöle bieten eine sinnvolle Alternative.

- Als Adjuvans bei rheumatoider Arthritis kann mit relativ hohen Dosen von DHA bzw. langkettigen Omega-3-Fettsäuren (≥ 3 g täglich) die Anzahl schmerzhafter Gelenke und die Morgensteifigkeit reduziert werden. Die Latenzzeit beträgt ca. zwölf Wochen.
- Abgesehen von einer möglichen Erhaltung kognitiver Funktionen bzw. Schutzwirkung gegenüber Alzheimer-Erkrankung sind bisher keine überzeugenden Studien zu neuropsychiatrischen Indikationen vorhanden.
- Diabetiker und antikoagulierte Patienten sollten Supplemente mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren nur nach Rücksprache mit dem Arzt konsumieren.

This paper is an updated summary of an expert-workshop sponsored by BIOMED AG, Dübendorf.

Literatur

- 1 Brenner RR: Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (2003 Feb) 68(2):151–62
- 2 Din JN, Newby DE, Flapan AD: Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease - fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328:30–35
- 3 Covington MB: Omega-3 Fatty Acids. *American Family Physician* 2004; 70,133–140
- 4 Saller R, Römer-Lüthi C, Müller M, Brignoli R, Noll G, Meier R: Docosahexaensäure (DHA) und langkettige Omega-3-Fettsäuren. Klinische Bedeutung für das kardiovaskuläre System. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* 2006;18 (5):272–280.
- 5 Gohlke H: [Prevention of coronary disease and sudden death by nutrition] Neuere Aspekte zur Prävention der KHK und des plötzlichen Herztodes durch Ernährung. *Z Kardiol* (2004) 93 Suppl 2:II21–5
- 6 Kroes R, Schaefer EJ, Squire RA, Williams GM: A review of the safety of DHA45-oil. *Food Chem Toxicol* (2003 Nov) 41(11): 1433–46
- 7 Hammond BG, Mayhew DA, Naylor MW, Ruecker FA, Mast RW, Sander WJ: Safety assessment of DHA-rich microalgae from *Schizochytrium* sp. *Regul Toxicol Pharmacol* (2001 Apr) 33(2):192–204
- 8 Hughes DA, Pinder AC: n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* (2000 Jan) 71(1 Suppl):357S–60S
- 9 Kew S, Mesa MD, Tricon S, Buckley R, Minihane AM, Yaqoob P: Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* (2004 Apr) 79(4):674–81
- 10 Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, Williams CM, Calder PC: Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am J Clin Nutr* (2003 May) 77(5):1287–95
- 11 Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC: Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged. *Am J Clin Nutr* (2001 Mar) 73(3):539–48
- 12 Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, Ballinger AB, Thompson RL, Calder PC: Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* (2003 Aug) 90(2):405–12
- 13 Pichler B, Widhalm K: Die Bedeutung von Omega-3 Fettsäuren bei rheumatoider Arthritis. *J Ernährungsmed* 2004;6 (1):26–9.
- 14 Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigouette J, Timchalk M, Beeler D, Lininger L: Is-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med* (1987 Apr) 106(4):497–503
- 15 Kremer JM: n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* (2000 Jan) 71(1 Suppl):349S–51S
- 16 Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A, Breedveld FC, Van Laar JM: Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* (2004 Jun) 58(6):839–45
- 17 Lau CS, McLaren M, Belch JJ: Effects of fish oil on plasma fibrinolysis in patients with mild rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (1995 Jan–Feb) 13(1):87–90
- 18 Ikehata A, Hiwatashi N, Kinouchi Y, Yamazaki H, Kumagai Y, Ito K, Kayaba Y, Toyota T: Effect of intravenously infused eicosapentaenoic acid on the leukotriene generation in patients with active Crohn's disease. *Am J Clin Nutr* (1992 Nov) 56(5):938–42
- 19 Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, DeSchryver-Kecskemeti K, Gramlich TL, Beeken W: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* (1992 Apr 15) 116(8):609–14
- 20 Shimizu T, Fujii T, et al: Effects of highly purified eicosapentaenoic acid on erythrocyte fatty acid composition and leukocyte and colonic mucosa leukotriene B4 production in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(5):581–5
- 21 Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL: Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. *Gut* (1991 Oct) 32(10):1151–5
- 22 Angeleli AY, Bicudo MH, Rodrigues MA, Victoria CR, Burini RC: Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. *Nutrition* (2000 Feb) 16(2):87–90
- 23 Almallah YZ, Richardson S, O'Hanrahan T, Mowat NA, Brunt PW, Sinclair TS, Ewen S, Heys SD, Eremin O: Distal procto-colitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids. *Am J Gastroenterol* (1998 May) 93(5):804–809
- 24 Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F: Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):339S–42S.
- 25 MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Garland RH, Tu W, Hilton LG, Gralnek IM, Rhodes S, Khanna P, Morton SC: Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* (2005 Sep);82(3):611–9
- 26 Stein J: Leitlinien der DGVS: Ernährung. *Z Gastroenterol* 2003; 41:62–68
- 27 Ranjekar PK, Hinge A, et al: Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121(2):109–22
- 28 Turner N, Else PL, Hulbert AJ: Docosahexaenoic acid (DHA) content of membranes determines molecular activity of the sodium pump: implications for disease states and metabolism. *Naturwissenschaften* (2003 Nov) 90(11):521–3
- 29 Hibbeln JR, Makino KK, Martin CE, Dickerson F, Boronow J, Fenton WS: Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry* (2003 Mar 1) 53(5):431–41
- 30 Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Terasawa K, Watanabe S, Hamazaki T: The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem* (2005 Mar);16(3):163–71
- 31 Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, Asaoka E, Nagao Y, Nishimura N, Yazawa K, Kuwamori T, Kobayashi M: The Effect of Docosahexaenoic Acid on Aggression in Young Adults A Placebo-controlled Double-blind Study. *J. Clin. Invest.* 1996, 97:1129–1134
- 32 Romano C, S Cucchiara, A Barabino, V Annese, C Sferlazzas: Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2005 Dec;11(45):7118–21
- 33 Hamazaki T, Itomura M, Sawazaki S, Nagao Y: Anti-stress effects of DHA. *Biofactors* (2000) 13(1–4):41–5
- 34 Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ: Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2002 Sep) 159(9):1596–8
- 35 Peet M, Horrobin DF: A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* (2002 Jan–Feb) 36(1):7–18
- 36 Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M: A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2001 Dec) 158(12):2071–4
- 37 Joy CB, Mumby-Croft R, et al, (2003): Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001257
- 38 Cott J, Hibbeln JR: Letter, Lack of Seasonal Mood Change in Icelanders. *Am J Psychiatry* 158:2, February 2001
- 39 Peet M, Horrobin DF: A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* (2002 Oct) 59(10):913–9

- 40 Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ: A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* (2003 May) 160(5):996–8
- 41 Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G: Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (2003 Oct) 69(4):237–43
- 42 Hibbeln JR: Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* (2002 May) 69(1–3):15–29
- 43 Llorente AM, Jensen CL, Voigt RG, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC: Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* (2003 May) 188(5):1348–53
- 44 Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Chong H, Puryear LJ: Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* (2004) 19(1):20–3
- 45 Colin A, Reggers J, et al: [Lipids, depression and suicide]. *Encephale* 2003;29(1):49–58
- 46 Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003 Jul; 60(7):940–6
- 47 Kalmijn S, van Boxtel MP, et al: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62(2):275–80
- 48 Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH: Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000 Dec; 35(12):1305–1312
- 49 Tully AM, Roche HM, et al: Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003; 89: 483–9
- 50 Leaf A, J X Kang, et al: Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107(21):2646–52
- 51 Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD: Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005379
- 52 Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* (2001 Aug) 139(2):189–96
- 53 Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K: Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* (2004 Mar) 58(3):467–73
- 54 Fan YY, Spencer TE, Wang N, Moyer MP, Chapkin RS: Chemopreventive n-3 fatty acids activate RXRalpha in colonocytes. *Carcinogenesis* (2003 Sep) 24(9):1541–8
- 55 Nkondjock A, Ghadirian P: Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study. *Int J Cancer* (2004 May 20) 110(1):110–6
- 56 Terry PD, Rohan TE, Wolk A: 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. *Am J Clin Nutr* (2003 Mar) 77(3):532–43
- 57 Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci EL: Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* (2004 Jul) 80(1):204–16
- 58 Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz GA, Hankinson SE: Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* (2001 Feb) 73(2):209–18
- 59 Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ: Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* (2002 Sep) 76(3):608–13
- 60 O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, Connor SL, Fitzgerald K, Groh-Wargo S, Hartmann EE, Jacobs J, Janowsky J, Lucas A, Margeson D, Mena P, Neuringer M, Nesin V, Singer L, Stephenson T, Szabo J, Zemon V: Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* (2001 Aug) 108(2):359–71
- 61 Lauritzen L, Hoppe C, Straarup EM, Michaelsen KF: Maternal fish oil supplementation in lactation and growth during the first 2.5 years of life. *Pediatr Res* (2005 Aug) 58(2):235–42
- 62 McCann JC, Ames BN: Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2):281–95
- 63 Malcolm CA, Hamilton R, McCulloch DL, Montgomery C, Weaver LT: Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2003 Aug) 44(8):3685–91
- 64 Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT: Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2003 Sep) 88(5):F383–90
- 65 Birch EE, Castaneda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy RD, Hoffman DR: Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* (2005 Apr); 81(4): 871–9
- 66 SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS and Dwyer JT: Meta-analysis of Dietary Essential Fatty Acids and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids as They Relate to Visual Resolution Acuity in Healthy Preterm Infants. *Pediatrics* 2000;105:1292–1298
- 67 Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, Turcich MR, Llorente AM, Anderson RE, Heird WC: Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):125–32
- 68 Groh-Wargo S, Jacobs J, Auestad N, O'Connor DL, Moore JJ, Lerner E: Body composition in preterm infants who are fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Res* (2005 May);57(5 Pt 1):712–8
- 69 Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, Harris CL, Springer MA, Hansen JW, Diersen-Schade DA: Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* (2005 Apr);146(4):461–8
- 70 Stene LC, Joner G: Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* (2003 Dec) 78(6):1128–34
- 71 Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ: Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* (2004 Sep) 122(9):1297–305
- 72 Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ: Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* (2004 Sep) 122(9):1306–14
- 73 Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG: A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* (2004 Apr) 137(4):704–18
- 74 Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K: Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* (2000 Nov) 16(5):861–5
- 75 Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR: Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* (2003 Nov 15) 168(10):1181–9
- 76 Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, Delage A, Cornaille-Lafage G, Launay JM, Bignon P: Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* (2001 Oct) 21(8):818–22
- 77 Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ: Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* (2002 Nov) 76(5):1007–15
- 78 Toft I, Bonaa KH, Ingebrechtsen OC, Nordoy A, Jenssen T: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* (1995 Dec 15) 123(12):911–8
- 79 Proceedings of the Symposium Protecting Patients from Infectious Complications: The Role of Nutrition in Surgical and Critical Care. Sponsored by Novartis Nutrition Corporation. Nutrition Week February 8–12, 2004 Las Vegas, Nevada. Supplement to the Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Supplement January–February 2005 Volume 29, Number 1, 49–104
- 80 U.S. Food and Drug Administration: What you need to know about mercury in fish and shellfish. FDA/CFSAN Consumer Advisor y. EPA-823-R-04-005. March 2004. Accessed online April 20, 2004, at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/admeHg3.html>

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Reinhard Saller
 UniversitätsSpital Zürich
 Dep. für Innere Medizin
 Institut für Naturheilkunde
 Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
reinhard.saller@usz.ch