

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Ernährungsstudie an Patienten mit rheumatoider Arthritis

**Effizienz der α -Linolensäurezufuhr, die mit Fischölkapseln
erreichten Spiegel der Eicosapentaensäure aufrecht zu erhalten.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Carolin Schnurr
aus
München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Olaf Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Berthold Koletzko

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. Bettina Lassnack

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Studie.....	10
2	Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	12
2.1	Aufbau und Einteilung	12
2.2	n-6 Fettsäuren.....	13
2.3	Eicosanoidbiosynthese	16
2.4	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung und deren Stoffwechsel.....	17
2.5	n-3 Fettsäuren.....	18
2.6	Interaktion der n-6 und n-3 Fettsäuren.....	19
2.7	Mögliche Ursachen einer entzündungshemmenden Wirkung durch die Ernährung.....	21
2.8	Entzündungshemmende Ernährung	23
2.8.1	Wirkung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	23
2.8.2	Bedeutung der Antioxidantien für entzündlich rheumatische Erkrankungen.....	25
2.8.3	Richtlinien zur Umsetzung der entzündungshemmenden Ernährung in der Praxis	26
2.9	Situation der Fettzufuhr in Deutschland	29
2.10	Laborkontrollen zur Diätadhärenz	31
3	Rheumatoide Arthritis	34
3.1	Diagnosekriterien	35
3.2	Grundzüge der Pathophysiologie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	36
3.2.1	Immunologische Reaktion	36
3.2.2	Entzündliche Reaktion.....	37
4	Beschreibung der Studie und der Methoden.....	38
4.1	Patienten.....	38

4.2	Einschluss- / Ausschlusskriterien und Abbruchkriterien	38
5	Versuchsbeschreibung	40
5.1	Versuchsdesign	40
5.2	Beschreibung der verwendeten Öle und Fette	41
5.3	Vorgaben für die Hintergrundiät	42
5.4	Ernährungstherapeutische Intervention.....	43
5.4.1	Vorgaben der ernährungstherapeutischen Intervention in der Versuchs - und Kontrollgruppe.....	43
5.4.2	Versuch der Beurteilung der Diätadhärenz.....	45
5.4.3	Klinische Parameter	47
5.4.4	Laborparameter	49
5.5	Bestimmung der Fettsäure in den Cholesterinestern.....	50
5.6	Ausschluss möglicher Fehlerquellen bei der EPA-Zufuhr.....	51
5.7	Statistische Methoden	52
6	Ergebnisse.....	53
6.1	Nährstoffaufnahme.....	54
6.2	Klinische Parameter	57
6.3	Laborparameter	61
6.4	Durch die Intervention bedingten Änderungen der versuchsrelevanten Fettsäuren	63
7	Diskussion.....	69
7.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	69
7.2	Nährstoffaufnahme.....	70
7.3	ALA in den CE des Plasmas	71
7.4	EPA in den CE des Plasmas	73
7.5	AA/EPA-Quotient	76
7.6	Klinische Parameter	82
7.7	Plasmalipide	83
8	Zusammenfassung	85
	Literatur.....	87

Anhang	99
Anhang 1a: Infoblatt 1	99
Anhang 1b: Infoblatt 2.....	100
Anhang 2: Ernährungs-Beschwerdeprotokoll	102
Anhang 3: Rezeptheft	103
Anhang 4: Food-Frequency- Table.....	110
Anhang 5: Bewertung des Food-Frequency-Tables	114
Anhang 6: Untersuchungsbogen.....	118
Anhang 7a: Verlauf der EPA in der ALA-Gruppe	123
Anhang 7b: Verlauf der EPA in der EPA-Gruppe	124
Anhang 8a: Verlauf der AA in der ALA-Gruppe.....	125
Anhang 8b: Verlauf der AA in der EPA-Gruppe	126
Danksagung	127
Lebenslauf	128

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Synthese der Fettsäuren.....	13
Abb. 2: Stoffwechsel der LA und ALA	15
Abb. 3: Bildung der Eicosanoide	17
Abb. 4: Drei Ansätze einer antientzündlichen Ernährung.....	23
Abb. 5: Reduzierung eines Sauerstoffradikals durch die Redoxkette	26
Abb. 6: Antientzündliche Diät.....	29
Abb. 7: Verbrauch an Fleisch in Deutschland.....	31
Abb. 8: Immunologische Reaktion.....	36
Abb. 9: Entzündliche Reaktion	37
Abb. 10: Versuchsablauf	41
Abb. 11: Zahl geschwollener Gelenke	60
Abb. 12: Score geschwollener Gelenke	60
Abb. 13: Vergleich des Gesamtcholesterins und des LDL zwischen der ALA-Gruppe und der EPA-Gruppe	62
Abb. 14: prozentuale Anteile der ALA in den Cholesterinestern der Fettsäuren..	64
Abb. 15: Verlauf des Quotienten in der ALA-Gruppe	66
Abb. 16: Verlauf des Quotienten in der EPA-Gruppe.....	67
Abb. 17: Verlauf des AA/EPA-Quotienten in der EPA- und ALA-Gruppe	68
Abb. 18: Verlauf der EPA in der ALA-Gruppe	123
Abb. 19: Verlauf der EPA in der EPA-Gruppe	124
Abb. 20: Verlauf der AA in der ALA-Gruppe	125
Abb. 21: Verlauf der AA in der EPA-Gruppe.....	126

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: EPA-Gehalt von Fischen.....	27
Tab. 2: Parameter und Methoden der klinischen Chemie	49
Tab. 3: Parameter und Methoden der Hämatologie	50
Tab. 4: anthropometrische Daten der Versuchsteilnehmer	53
Tab. 5: Erreichte Ernährungsziele in % vor Studienbeginn bezüglich einer antiinflammatorischen Ernährung.....	55
Tab. 6: Nährstoffzufuhr.....	57
Tab. 7: Health Assesment Questionnaire	57
Tab. 8: Vergleich von Handkraft, funktionelle-, globale Einstufung und VAS....	59
Tab. 9: Ergebnisse des Routinelabors	61
Tab. 10: Vergleich der Ergebnisse des Routinelabors in der EPA-Gruppe mit und ohne Männer	62
Tab. 11: Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE.....	63
Tab. 12: Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE in der EPA-Gruppe mit und ohne Männer	64

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ALA	α -Linolensäure
BKS	Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit
CE	Cholesterinester
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DHA	Docosa-hexaensäure
DHGLA	Di-homo-gamma-Linolensäure
en%	Energieprozent
EPA	Eicosapentaensäure
FFT	Food-Frequency-Table
FS	Fettsäure
HAQ	Health-Assessment-Questionnaire
HDL	high-density-lipoprotein
Ig E	Immunglobulin E
LA	Linolsäure
LDL	low-density-lipoprotein
RA	rheumatoide Arthritis
TG	Triglyceride
VAS	visuelle Analogskala
VLDL	very low- density-lipoprotein

1 Einleitung

Den n-3 Fettsäuren, vor allem der sehr langkettigen Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), werden eine Reihe von biologischen Effekten zugeschrieben, die sich unter anderem auf den Fettstoffwechsel, den Blutdruck und die Thrombozytenaggregation auswirken sowie einen Einfluss auf die Zellmembran, Gefäßfunktion und auf Entzündungsprozesse haben (Jung *et al.* 2008). Erste Hinweise auf einen positiven Einfluss der EPA, die hauptsächlich durch den Verzehr von fettem Fisch aufgenommen wird, gaben epidemiologische Studien an Eskimos. In dieser Bevölkerungsgruppe, die sich durch einen sehr hohen Fischkonsum auszeichnet, stellte man eine geringe Inzidenz von entzündlichen Erkrankungen fest, wie der coronaren Herzkrankheit oder der rheumatoiden Arthritis (RA) (Young *et al.* 2005). Eine Reihe von *in vitro* Studien und klinischen Studien konnten den entzündungshemmenden Effekt der sehr langkettigen n-3 Fettsäure bestätigen (Davis *et al.* 2006, Croft *et al.* 1988, Luu *et al.* 2007). Eine Untersuchung von Arterburn *et al.* (2006) hat gezeigt, dass die im Fischöl vorkommende EPA die Arachidonsäure (AA) als Ausgangssubstanz der entzündungsfördernden Eicosanoide aus den Körperlipiden verdrängt. Dabei ist die Anreicherung der EPA in den Zelllipiden größer, wenn der AA-Konsum sinkt (Li *et al.* 1994). Die Nahrungsquellen für EPA beschränken sich jedoch auf Lebensmittel maritimer Herkunft, die vor allem in küstenfernen Regionen nicht häufig verzehrt werden. Ein geringer Verzehr von Fisch und eine fleischreiche Ernährung, durch die sehr viel AA zugeführt wird, trägt zu einem sehr ungünstigen Verhältnis der AA und EPA in den Plasmaphospholipiden bei. Dieses Verhältnis ist in Deutschland und anderen Industrienationen um ein vielfaches höher als in Bevölkerungsgruppen mit einem hohen Fischverzehr (Young *et al.* 2005, Rosell *et al.* 2005). Alternativ kann die niedrige Zufuhr von EPA durch eine Supplementierung mit Fischölkapseln ausgeglichen werden (Cleland *et al.* 2000; Fortin *et al.* 1995, Kremer *et al.* 2000), was in klinischen Studien in Verbindung mit einer AA-armen Kost zur Abnahme von Entzündungszeichen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) geführt hat

(Adam *et al.* 2003; Adam *et al.* 2001; Schnurr *et al.* 2005). Bei Einnahme von Fischölkapseln kommt es häufig zu fischigem Aufstoßen, so dass eine längerfristige Einnahme abgelehnt wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte alimentäre Aufnahme von α -Linolensäure (ALA), der Vorstufe von EPA, zu einem höheren Anteil an ALA und auch EPA in den Plasma- und Zelllipiden führt (Stark *et al.* 2008, Burdge *et al.* 2005). Hauptquellen für ALA sind Pflanzenöle, vor allem Raps- und Leinöl, aber auch einige Samen und Nüsse, z.B. Walnüsse sind ALA-reich. Mengemäßig ist eine Erhöhung der ALA-Zufuhr am einfachsten mit ALA-reichen pflanzlichen Ölen zu erreichen. Denn 1 Esslöffel Rapsöl (≈ 10 g) enthält gleich viel ALA wie z.B. ca. 300 g Emmentaler Käse. Darüber hinaus ist in den letzten Jahren die Verwendung von Rapsöl in Deutschland gestiegen und nimmt mittlerweile den vierten Platz unter den beliebtesten Speiseölen ein (UFOP).

Das Ausmaß der Umwandlung der ALA zu EPA beim Menschen ist allerdings noch nicht ausreichend geklärt. In der Literatur vorliegende Untersuchungen zur Umwandlungsrate zeigen Ergebnisse zwischen 0,2% (Pawlosky *et al.* 2001) und $< 21\%$ (Burdge *et al.* 2002) der gegebenen Menge an ALA. Die Unterschiede der gemessenen Konversionsraten sind möglicherweise auf unterschiedliche Versuchsbedingungen zurückzuführen. Einflüsse der Hintergrunddiät, der Dosis der ALA, der Erbanlagen, der Versuchsdauer, aber auch der Untersuchungstechnik sind nicht auszuschließen. Einige der Daten wurden durch Versuche an isolierten Systemen erhoben (Kelder, 2001) oder mit Isotopentechnik durchgeführt (Calder *et al.* 2002 b).

1.1 Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Studie

Mit dieser Beobachtungsstudie sollte untersucht werden, ob eine mit Fischöl erreichte Anreicherung der EPA in den Cholesterinestern (CE) des Plasmas bei Patienten mit RA, auch durch eine ausschließliche Zufuhr der ALA als Quelle der n-3 Fettsäuren aufrecht erhalten werden kann.

Die Studie wurde an Patienten mit gesicherter RA durchgeführt, die mindestens 3 Monate eine entzündungshemmende Ernährung (Adam *et al.* 2003) eingehalten hatten. Daher waren die Versuchsteilnehmer mit der entzündungshemmenden Ernährung bereits vertraut.

Zielkriterien waren die prozentualen Anteile der ALA und EPA in den CE des Plasmas unter einer Zufuhr der ALA von 3 g/Tag und 6 g/Tag im Vergleich zu einer Zufuhr der EPA von 0,3 g/Tag und 0,6 g/Tag.

Deskriptiv wurden der AA/EPA-Quotient in den CE des Plasmas, relevante Routinelaborparameter und klinische Parameter ausgewertet.

2 Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

2.1 Aufbau und Einteilung

Chemisch sind Fettsäuren (FS) organische Säuren (Carbonsäuren) mit einer Kohlenwasserstoffkette von 4 bis 26 Atomen. Man unterscheidet die gesättigten FS, die keine Doppelbindungen aufweisen, von den einfach ungesättigten FS, die eine Doppelbindung besitzen. Weist eine FS mehrere Doppelbindungen auf, spricht man von mehrfach ungesättigten FS.

Zur Kennzeichnung der FS verwendet man eine Kurzbezeichnung mit Ziffern. Die erste Ziffer steht für die Anzahl der C-Atome, die zweite Ziffer gibt die Zahl der Doppelbindungen an, gefolgt von deren Positionsangabe. Diese wird von dem Methylende der FS ausgehend gezählt (Abb. 1).

Für den Menschen ist sowohl die n-6 FS Linolsäure (LA, 18:2; 9,12) als auch die n-3 FS ALA (18:3; 9,12,15) essentiell.

Durch Kettenverlängerung und Desaturierung können alle Tiere und der Mensch die längerkettigen Folgeprodukte, AA (20:4; 5, 8, 11, 14) aus LA und EPA (20:5; 5, 8, 11, 14, 17) aus ALA bilden.

Die langkettigen mehrfach ungesättigten FS sind vor allem für die neuronale Entwicklung von Neugeborenen wichtig (Schwartz *et al.* 2008, Koletzko *et al.* 2008). Bereits im letzten Schwangerschaftsdrittel speichert das Gehirn des Fötus insbesondere AA und Docosahexaensäure (DHA), eine n-3 FS.

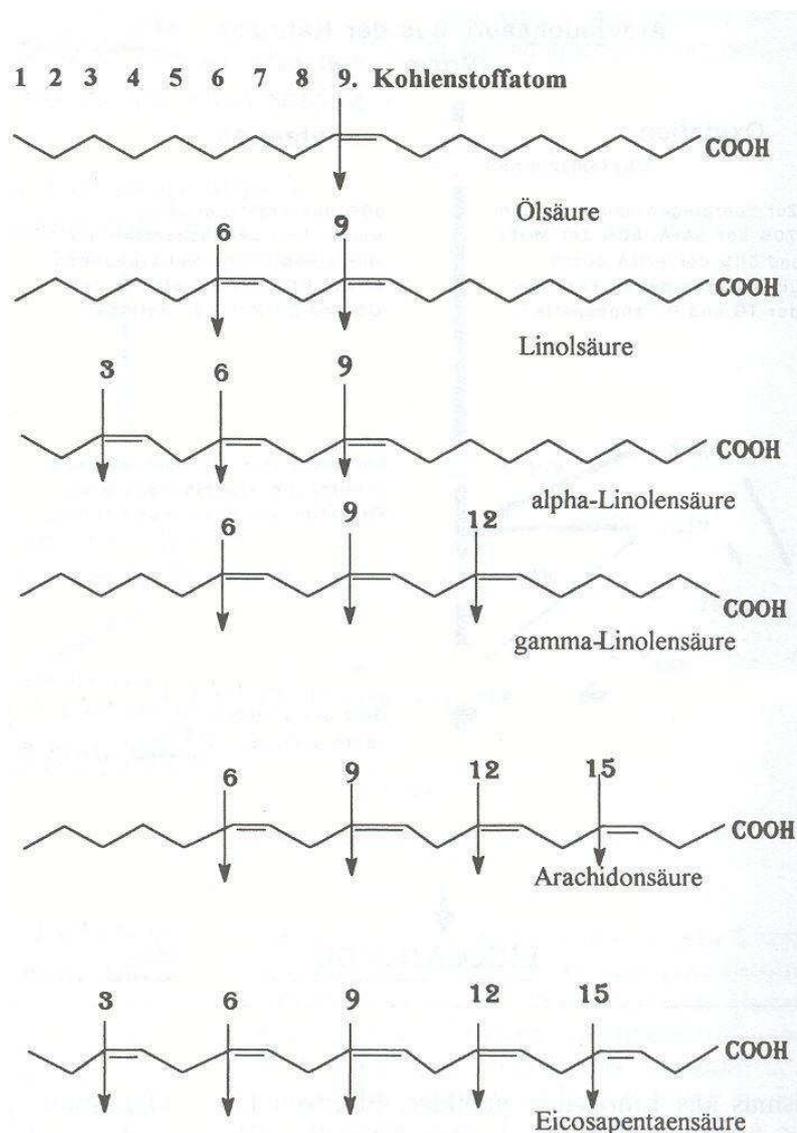


Abb. 1: Synthese der Fettsäuren (nach Adam In: Schauder P., Ollenschläger G. Ernährungsmedizin Prävention und Therapie)

2.2 n-6 Fettsäuren

Das Depotfett eines erwachsenen Menschen besteht etwa zu 10% -15% aus LA (Mantzioris *et al.* 1995). Spezifische Symptome eines LA-Mangels treten aufgrund der Vorräte an Triglyceriden (TG) selten auf. Im Rahmen einer parenteralen Ernährung konnten Mangelsymptome wie trockene schuppige Haut, Nassen und Impertigo in intertriginösen Hautfalten, raues Haar, Haarausfall und eine gestörte Wundheilung beobachtet werden (Burr *et al.* 1929).

Der minimale Bedarf zur Verhütung von Mangelerscheinungen wird für einen gesunden jungen Erwachsenen mit ungefähr 2% der Nahrungsenergie angegeben (Innis 1991).

LA ist die Energiespeicherform von Pflanzen und ist daher in hoher Konzentration in Pflanzensamen vorhanden. In der Nahrung kommt sie vor allem in pflanzlichen Ölen und Fetten vor, wie z.B. Sojaöl (53,1 g/100 g), Sonnenblumenöl (63 g/100 g), Weizenkeimöl (55,7 g/100 g), Maiskeimöl (55,3 g/100 g) und Pflanzen- und Diätmargarinen (17,6 bzw. 33,1 g/100 g) (Souci *et al.* 2000). Diese Fette finden sich in vielen Convenience Produkten, so dass eine ausreichende Zufuhr der LA stets gewährleistet ist.

Aus LA wird über eine Kettenverlängerung und zwei Desaturierungsschritte AA gebildet (Abb. 2). AA ist ein wesentlicher Bestandteil aller Zellmembranen, da sie einen maßgeblichen Einfluss auf die Zellfluidität hat und membranständige Enzyme und Transporter beeinflusst sowie Ausgangssubstanz für Eicosanoide ist (Abb. 3).

Die in den Zellmembranen veresterte AA kann durch die cytoplasmatische Phospholipase A₂ (cPLA₂) aus den Phospholipiden abgespalten werden (Marks 2000). Dies kann bei der Infektbekämpfung durch einen bakteriellen oder viralen Reiz erfolgen, bei der allergischen oder autoimmunologischen Reaktion durch ein Allergen bzw. durch ein Auto- oder Allo-Antigen. Die freie AA kann zu proinflammatorischen Eicosanoiden umgewandelt werden, die zusammen mit Chemokinen unter anderem die Zeichen einer Gelenkentzündung auslösen können, wie tumor, calor, rubor, dolor und functio laesa. Die Schwellung des periarticulären Gewebes wird vor allem durch Leukotriene hervorgerufen, die die Gefäßpermeabilität erhöhen, ebenso die Rötung und Überwärmung des entzündeten Bereiches, die Folgen der vermehrten Durchblutung sind. Die hierbei auftretenden Schmerzen werden u.a. durch Prostaglandine vermittelt, wie in Tierversuchen gezeigt wurde (Portanova 1996). Ferner können Prostaglandine offenbar das Schmerzempfinden durch Amplifizierung in den Spinalganglien verstärken. Als Folge der Schwellung und der Schmerzen kommt es zu einer Bewegungseinschränkung des befallenen Gelenks (Zurier RB. 2001).

AA wird über die Nahrung ausschließlich mit Lebensmitteln tierischer Herkunft, wie z.B. Schweinespeck (250 mg / 100 g), Butter (110 mg / 100 g) oder Hühnerei (70 mg / 100 g) aufgenommen (Adam *et al.* 2002). Präformierte AA aus der Nahrung wird auf einem besonderen Stoffwechselweg, mehr als andere FS, in die Zellmembranen, eingelagert. Gekennzeichnet ist dieser Weg durch den Transport der AA in der C2- und C3-Position von Phospholipiden und TG. Dadurch entgeht die AA der lipolytischen Spaltung und wird nur zu einem geringen Teil zur Energiegewinnung herangezogen (Adam 1999). Etwa 90% der mit der Nahrung aufgenommenen Dosis gelangt in die Zellen (Adam 1992, Adam *et al.* 1995) und kann entzündliche Prozesse im Körper verstärken.

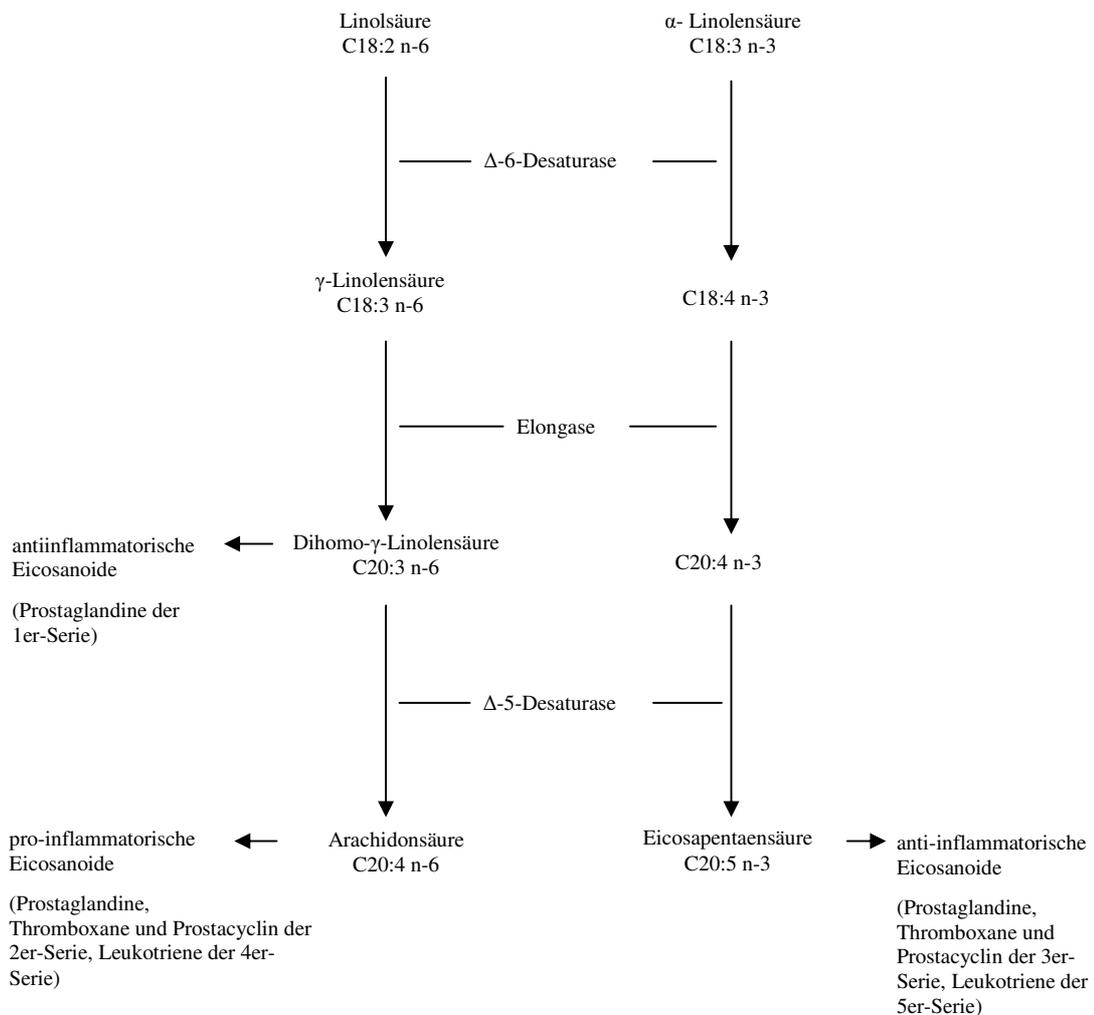


Abb. 2: Stoffwechsel der LA und ALA

2.3 Eicosanoidbiosynthese

Zu den Eicosanoiden zählen Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene. Sie werden aus mehrfach ungesättigten FS mit einer Kette von 20 (griechisch = eicosa) Kohlenstoffatomen gebildet. Da sie in so niedrigen Konzentrationen wie Hormone wirksam sind, jedoch ihre Wirkung nur lokal im Gewebe entfalten, werden sie häufig als Gewebshormone bezeichnet. Eicosanoide mit nachgewiesener Wirkung werden aus Di-homo-gamma-Linolensäure (DHGLA) (C20:3, n-6), AA (C20: 4, n-6) und EPA (C20:5, n-3) gebildet. Entzündungsfördernde Eicosanoide entstehen vor allem aus AA, während den Eicosanoiden aus DHGLA und EPA eher entzündungshemmende Eigenschaften zukommen.

Durch einen adäquaten Stimulus, wie z. B. UV-Strahlung, bakterielle oder virale Infekte, Allergene oder Antigene kommt es zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen durch immunkompetente Zellen. Die Sauerstoffradikale bewirken die Stimulation der an der Eicosanoidbiosynthese beteiligten Enzyme, wie der Phospholipase A₂ (PLA₂), der Cyclo- und Lipoxygenase. Durch die gleichzeitig aktivierte 5-Lipoxygenase werden Hydroxy- und Hydroperoxy-FS gebildet, aus denen unter anderem Leukotriene entstehen (Dwyer 2004) (Abb. 3).

Die Prostaglandin-Synthetase COX₁, COX₂ katalysiert unter Sauerstoffverbrauch die Umwandlung von AA zu Prostaglandin-H₂ (PGH₂). Aus diesem werden über weitere Enzyme Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxan und zahlreiche andere Mediatorsubstanzen wie z.B. Lipoxine gebildet (Koolmann 1998).

Die Menge der in der Zellmembran veresterten AA bestimmt das Ausmaß der durch einen gegebenen Stimulus über die Cyclooxygenasen gebildeten Eicosanoide (Spittler *et al.*,1999), wie in vitro Studien und klinische Studien gezeigt haben (Whelan *et al.* 1993, Kinsella *et al.* 1990).

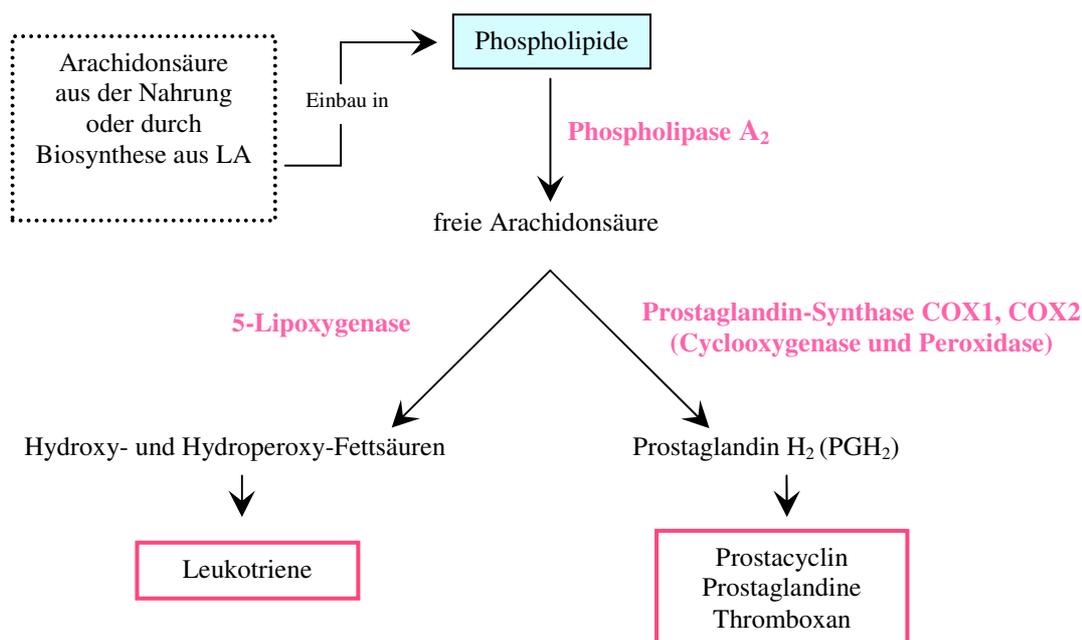


Abb. 3: Bildung der Eicosanoide

2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung und deren Stoffwechsel

In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Zufuhr von LA die Spiegel der AA in den Blutlipiden nicht erhöht (Mantzioris 1995, Hussein 2005, Liou 2007).

Dagegen konnte durch eine vermehrte Zufuhr von ALA ein Anstieg der EPA in den Plasmalipiden festgestellt werden (Valsta 1996, Mantzioris 1995). In der Literatur wird dieser Unterschied zwischen LA und ALA nicht diskutiert. Eine Ursache könnte in der Konzentration dieser essentiellen FS im Fettgewebe sein, die mit der Zufuhr der FS signifikant korreliert (Nguyen 2005). Aus der LA stammen mehr als 8% der Nahrungsenergie während es für die ALA weniger als 1% sind (Simopoulos 2001). Die Gesellschaften für Ernährung geben für einen normalgewichtigen und vollwertig ernährten Erwachsenen eine gespeicherte Menge von über 500 g LA und ca. 25 g ALA im Fettgewebe an (D_A_CH-Referenzwerte 2000). Dies führt auch bei einer LA-Restriktion für eine gewisse Zeit zu einer kontinuierlichen Bereitstellung dieser FS aus dem Fettgewebe.

Die Umwandlungsraten der LA mit ca. 0,3% (Demmelmair 1999) und der ALA mit etwa 0,2% (Pawlosky 2001) zu ihren langkettigen Folgeprodukten sind kaum unterschiedlich, da diese Biosynthese über das gleiche Enzymsystem erfolgt. Der Körper benötigt diese mehrfach ungesättigten Fettsäuren nur in geringem Umfang für sehr differenzierte Funktionen. Die geringe körpereigene Synthese, der sehr langkettigen n-6 und n-3 Fettsäuren unter der in Industrienationen üblichen hohen Zufuhr mehrfach ungesättigter FS, ist durch die Hemmwirkung aller mehrfach ungesättigten FS durch die desaturierenden Enzyme bedingt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Zufuhr an LA von mehr als 4 en% zu einer Hemmung der Δ -6-Desaturase führt (Adam *et al.* 1994, Adam 2008), so dass im Körper kaum AA aus LA gebildet wird. Die größte Hemmwirkung auf das Enzym weist die AA auf. (Arterburn *et al.* 2006).

2.5 n-3 Fettsäuren

n-3 FS sind unter anderem essentielle Bestandteile neuronaler Strukturen, wie des Gehirns oder der Sehrinde und werden ernährungstherapeutisch bei coronarer Herzkrankheit, Hypertonie und entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. der RA, eingesetzt (Simopoulos 1991). In verschiedenen Studien konnten durch n-3 FS eine Senkung der TG im Serum und der Konzentration der VLDL und LDL sowie ein Rückgang des C-reaktiven Protein (CRP) und Interleukin-6 erzielt werden (Simopoulos 2002, Jacobson 2008, Ciubotaru *et al.* 2003). Das aus EPA gebildete Prostacyclin und Thromboxan der Serie 3 und die Leukotriene der Serie 5 (Abb. 2) begründen deren entzündungshemmende und antiarteriosklerotische Wirkung (Kasper 2004).

Über die Nahrung wird ALA vor allem durch Pflanzenöle, wie z.B. Rapsöl (9,2g ALA/ 100g), Walnussöl (12,9g ALA/ 100g) oder Leinöl (54,2g ALA/ 100g) aufgenommen (Adam 2002). Besonders empfehlenswert sind Öle mit einem niedrigen n-6/n-3 Quotienten, wie z. B. Leinöl mit einem Verhältnis von 1:4 oder Rapsöl mit 2:1.

EPA wird vor allem mit fettreichen Meeresfischen aufgenommen. Der EPA-Gehalt der Fische hängt auch von ihrem Lebensraum ab. Tiefseefische aus den

Polarregionen haben im Fettgewebe einen höheren EPA-Anteil als Süßwasserfische oder Fische aus Zuchtfarmen, die eventuell mit Tierpellets gefüttert werden. Einen besonders hohen Gehalt an EPA haben fette Fische wie z.B. Atlantikhering (2040 mg / 100 g), Bismarckhering (1830 mg / 100 g) oder Thunfisch (1380 mg / 100 g) (Souci *et al.* 2000).

2.6 Interaktion der n-6 und n-3 Fettsäuren

Interaktionen der n-6 und der n-3 FS sind für die Resorption aus dem Darm, den Transport in den Lipoproteinen, den Einbau in die Zellmembran und für die enzymatische Umwandlung zu Eicosanoiden aufgrund ihrer ähnlichen Struktur bekannt (Adam *et al.* 1986). Diese Interaktionen der n-6 und n-3 FS verändern die Anteile in den Gesamtlipolipiden und die mehrfach ungesättigten Nahrungsfettsäuren beeinflussen die Umwandlung der FS in ihre längerkettigen Folgeprodukte.

In einer doppelblinden Studie mit stabil markierter ALA untersuchten Goyens *et al.* (2006), ob die Menge der zugeführten ALA bzw. die der zugeführten LA oder deren Quotient in der Nahrung einen Einfluss auf den ALA-Metabolismus haben. Die Versuchsteilnehmer erhielten speziell angereicherte Margarine und Gebäck während des Studienzeitraumes von insgesamt 10 Wochen.

Nach einer 4-wöchigen run-in Periode mit einem n-6/n-3-Quotienten von 17,5 (7 en% LA, 0,4 en% ALA) in der Nahrung wurden die Teilnehmer einer low-LA und einer high-ALA Gruppe zugeteilt. Der n-6/n-3-Quotient war mit 7 in beiden Gruppen gleich, setzte sich aber unterschiedlich aus den ALA - und LA - Anteilen zusammen. In der low-LA Gruppe wurde 0,4 en% ALA-Zufuhr beibehalten und die LA-Zufuhr von 7 en% auf 3 en% gesenkt. Die high-ALA Gruppe behielt die 7en% LA-Zufuhr bei und erhöhte die ALA-Zufuhr von 0,4 en% auf 1,1 en%. Beim Vergleich mit einer Kontrollgruppe (ALA:LA-Quotient von 1:17,5) stiegen die ALA-Anteile in den Gesamtlipolipiden in der low-LA Gruppe um 4% während sie in der high-ALA Gruppe um 8% - 12% sanken. In der low-LA Gruppe konnte ein Anstieg der EPA ($p = 0.019$) in den Gesamtlipolipiden festgestellt werden, wohingegen in der high-ALA Gruppe diesbezüglich kaum

eine Veränderung festgestellt werden konnte. Goyens *et al.* schlossen aus der Untersuchung, dass die Menge der mit der Nahrung zugeführten ALA und LA einen Einfluss auf die Umwandlung in ihre längerkettigen Folgeprodukte hat und nicht der ALA:LA-Quotient.

Den Einfluss der LA-Zufuhr auf die Umwandlung der ALA zu EPA untersuchten Emken *et al.* (1994) in einer Studie mit deuterierter LA und ALA an 7 gesunden Männern. Die Versuchspersonen erhielten 12 Tage vor Versuchsbeginn eine Ernährung, die entweder 15,1 g (4,7 en%) LA und 1,9 g (0,6 en%) ALA enthielt oder eine LA-angereicherte Ernährung mit 29,8 g (9,3 en%) LA und 1 g (0,3 en%) ALA. Im Vergleich wurde in der Gruppe mit der LA-reichen Ernährung der Einbau der ALA um 37% gesenkt und die Umwandlung der ALA in ihre längerkettigen Folgeprodukte wurde um 65% gesenkt. Die Autoren führen diese Effekte auf die höhere Zufuhr der LA zurück, obwohl in diesem Versuch ein Einfluss des unterschiedlichen ALA:LA - Quotienten nicht auszuschließen ist.

Liou *et al.* (2007) untersuchten den Einfluss einer unterschiedlichen LA-Zufuhr und gleichbleibender ALA-Zufuhr von etwa 1 en% auf die Konversion der n-3 FS in EPA. Der randomisierten Studie im cross-over Design ging eine 2 wöchige run-in Phase voraus, in der die Versuchsteilnehmer keinen Fisch oder Meeresfrüchte verzehrten. Im Untersuchungszeitraum von je 4 Wochen erhielten die Teilnehmer eine mit LA-reichen Speiseölen angereicherte Ernährung mit 10,5 en% LA (LA:ALA 10:1) bzw. eine Ernährung mit 3,8 en% LA (LA:ALA 4:1).

Es wurde eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) inverse Beziehung der LA - Konzentration zur EPA in den Gesamtphospholipiden des Plasmas festgestellt. Die LA- und EPA-Anteile in den Gesamtphospholipiden waren bei der hohen LA-Zufuhr $29,4\% \pm 0,78$ (LA) und $0,58\% \pm 0,05$ (EPA) vs. $23,7\% \pm 0,67$ (LA) und $0,93\% \pm 0,07$ (EPA) bei der Ernährung mit 3,8 en% LA-Zufuhr. Die hohe Zufuhr der LA von 10,5 en% reduzierte die EPA in den Gesamtphospholipiden, hatte aber keine Auswirkung auf die AA-Konzentration in den Gesamtphospholipiden des Plasmas.

Diese Studien zeigen eine verminderte Bildung der EPA aus ALA durch eine höhere Zufuhr der LA. Gründe hierfür können eine Konkurrenz oder Inhibition

der desaturierenden Enzyme sein, die sich aus der ähnlichen Struktur der n-3 und n-6 FS ergeben (Arterburn *et al.* 2006).

EPA aus Fischölen sind um das 2,5 - 5 fache effektiver als ALA, um die EPA-Konzentration der Gesamtphospholipide zu erhöhen (Whelan *et al.* 1996).

Inwiefern sich eine unterschiedliche Zufuhr der AA und der EPA auf deren Konzentration in den Phospholipiden auswirkt sowie deren Einfluss auf die Eicosanoidbiosynthese, untersuchten Li *et al.* (1994) in einer 28-tägigen Studie an 49 Mäusen. Die Mäuse wurden in 4 Gruppen (Kontrollgruppe: 3% Ölsäure, 0% AA, 0% EPA; AA-Gruppe: 1,5% Ölsäure, 1,5% AA, 0% EPA; EPA-Gruppe: 1,5% Ölsäure, 0% AA, 1,5% EPA; AA+EPA-Gruppe: 0% Ölsäure, 1,5% AA, 1,5% EPA) aufgeteilt. Die AA-Konzentration in den Phospholipiden der Leber war in der AA+EPA-Gruppe um das 4-fache höher als in der EPA-Gruppe (EPA-Gr.: $22,8 \pm 1,37$ mg /100mg vs. AA+EPA-Gr.: $95,23 \pm 4,69$ mg / 100 mg). Dagegen war die EPA-Konzentration in der AA+EPA-Gruppe um 94% niedriger als in der EPA-Gruppe (EPA-Gr.: $28,67 \pm 2,02$ mg /100 mg \pm vs. AA+EPA-Gr.: $1,80 \pm 0,57$ mg /100 mg).

Bei einer Zufuhr von AA und EPA zu gleichen Teilen zeigen die Ergebnisse einen bevorzugten Einbau der AA in die Phospholipide. Auch die Biosynthese der inflammatorischen Eicosanoide war in der AA+EPA-Gruppe höher als in der EPA-Gruppe. Die Daten deuten darauf hin, dass ein vermehrter Einbau der EPA in die Gesamtphospholipide am besten mit einer gleichzeitigen Reduktion der über die Nahrung zugeführten AA erzielt werden kann.

2.7 Mögliche Ursachen einer entzündungshemmenden Wirkung durch die Ernährung

Schon früh wurde in einigen Studien (Sköldstam *et al.* 1979, Kjeldsen-Kragh *et al.* 1991) eine Besserung klinischer Befunde bei Patienten mit RA durch Fasten bzw. durch Einhaltung einer vegetarischen Kost beschrieben. Diese Besserung konnte bei fortgesetzter vegetarischer Ernährung auch noch nach 2 Jahren aufrechterhalten werden (Kjeldsen-Kragh *et al.* 1994). Was in diesen Studien für

den Rückgang der Entzündungszeichen ausschlaggebend war, ist nicht restlos geklärt, es wurden verschiedene Ursachen in Betracht gezogen.

Neben einer möglichen Immunsuppression aufgrund der niedrigeren Energieaufnahme, wurde sowohl ein Rückgang der AA als Ausgangssubstanz von entzündungshemmenden Eicosanoiden erwogen, als auch eine Verminderung des Darmbakteriums *Proteus mirabilis*, welches für eine erhöhte Entzündungsaktivität verantwortlich gemacht wird (Kjeldsen-Kragh *et al.* 1999, Peltonen *et al.* 1997).

Eisen ist Bestandteil sowohl entzündungsfördernder als auch entzündungshemmender Enzyme. Im Überschuss zugeführtes Eisen, was über die Nahrung durch einen zu hohen Fleischkonsum der Fall sein kann, wird in Makrophagen aufgenommen und verstärkt die entzündliche Reaktion (Hisakawa *et al.* 1998).

Auch Nahrungsmittelsensitivitäten können entzündliche Prozesse bei Patienten mit RA zu verstärken. Bei Untersuchungen an Patienten mit RA, die sich einer Ausschlussdiät unterzogen, konnte lediglich an einzelnen Patienten eine Verbesserung der klinischen Parameter, wie der Zahl der schmerzhaften oder geschwollenen Gelenke festgestellt werden (Haugen *et al.* 1994). Als potentiell symptomverschlechternde Lebensmittel gelten Fleisch, Eier, Hülsenfrüchte, Weizen- und Weizenprodukte, Reis und Reisprodukte, Milch und Milchprodukte und Zitrusfrüchte (Beri *et al.* 1988). Da nur wenige Patienten eine Nahrungsmittelsensitivität aufweisen, ist es nicht sinnvoll generell eine Elementardiät für Patienten mit RA zu empfehlen. Dem Verdacht auf eine Nahrungsmittelsensitivität kann mit Hilfe von Ernährungs-Beschwerde-Protokollen nachgegangen werden.

Udén *et al.* (1983) sieht den Hauptgrund für eine entzündungshemmende Wirkung des Fastens jedoch in einer nachlassenden Produktion von Zytokinen, Lysozymen und Leukotrienen. Ein weiterer Grund der Besserung von Entzündungssymptomen können in einer durch Fasten hervorgerufenen verstärkten Produktion des entzündungshemmenden Hormons Cortisol liegen (Adam 2001). Auch die bei Autoimmunerkrankungen erhöhten IgG-Spiegel werden durch Fasten vermindert (Kjeldsen-Kragh *et al.* 1996).

2.8 Entzündungshemmende Ernährung

Die Verminderung der entzündungsfördernden AA als Ausgangssubstanz der Eicosanoide ist für den Patienten eine Möglichkeit über die Nahrung auf das Entzündungsgeschehen einwirken zu können.

Aus biochemischer Sicht bestehen drei Möglichkeiten, die Bildung proinflammatorischer Eicosanoide zu senken und die Synthese antiinflammatorischer Eicosanoide zu fördern (Abb. 4).

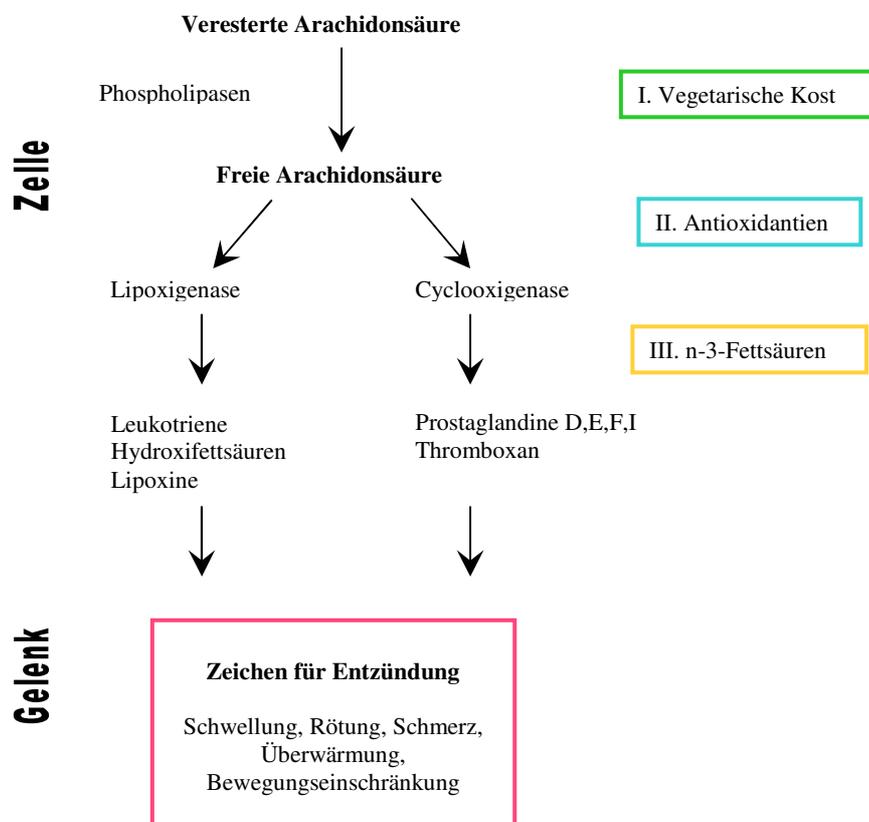


Abb. 4: Drei Ansätze einer antientzündlichen Ernährung (nach Adam 2002)

2.8.1 Wirkung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

2.8.1.1 Verminderung der AA-Zufuhr in der Kost

Die AA ist Präkursor von Eicosanoiden, die als Entzündungsmediatoren wirken. Durch eine Verminderung der AA in den Zellen steht den Enzymen nicht nur weniger Substrat zur Verfügung, auch kann die EPA als Ausgangssubstanz der

entzündungshemmenden Eicosanoide effektiver in die Phospholipide eingebaut werden (Sanders *et al.* 1992, Adam 2003).

Den unterschiedlichen Anstieg der EPA in den Zellen durch eine AA-arme (anti-inflammatory diet AID = modifizierte lacto-vegetarische Kost) und eine AA-reiche Kost (western diet WD), zeigt eine Placebo kontrollierte cross-over Studie an 60 Patienten mit RA (Adam *et al.* 2003). Die Supplementierung mit Fischöl hatte in der western diet –Gruppe (171,7 ±42,2 mg AA/Tag) einen Anstieg der EPA von 217% zur Folge, in der Gruppe AID-Gruppe, die eine um ca. 123 mg/Tag niedrigere AA-Zufuhr hatte, wurde ein um 27% höherer Anstieg der EPA in den Gesamtpospholipiden beobachtet.

Da die AA weniger als andere FS zur Energiegewinnung dient, bewirkt eine AA-Restriktion in der Kost nur eine langsame Verminderung der AA in den Lipiden. Erst nach etwa 2 Monaten ist mit einer deutlichen Abnahme der AA und damit der Bildung entzündungsfördernder Eicosanoide zu rechnen (Adam *et al.* 2003).

2.8.1.2 Erhöhung der Zufuhr an n-3 Fettsäuren

In einem Cochrane Review (Mac Lean *et al.* 2004) wurde die Wirkung von n-3 FS bei Patienten mit RA untersucht. Von 19 Studien, die einen Effekt auf den von Patienten empfundenen Schmerz untersuchten, wurden 9 zur Metaanalyse herangezogen. 7 von diesen 9 Studien berichteten von einer signifikanten Besserung. 15 Studien beschrieben die Wirkung der n-3 FS auf die geschwollenen Gelenke. Alle 6 Studien, die zur Metaanalyse herangezogen wurden, berichten von einer signifikanten Besserung.

Eine Ernährung reich an EPA in Form von Fischen führt zu einer signifikanten Steigerung der EPA-Konzentration im Plasma und den Zellen. So wurde nach einem 8-wöchigen Zeitraum, in dem Fisch konsumiert wurde, ein Anstieg der EPA in den mononukleären Zellen, die für die immunologische Reaktion verantwortlich sind, von 0,2% auf 1,3% der Gesamtfettsäuren festgestellt (James *et al.* 1997).

Aus seinen Studienergebnissen hielten James *et al.* (1997) eine Zufuhr von 300 mg EPA pro Tag als wirksam bei der Entzündungshemmung. Diese Menge an EPA mit der Nahrung aufzunehmen, wird in Deutschland nicht erreicht, da die

durchschnittliche Zufuhr der EPA in Deutschland zwischen 70mg/Tag und 130mg/Tag liegt (Linseisen *et al.* 2003).

Caughey *et al.* (1996) untersuchten die Wirkung von ALA und EPA auf die Bildung von Zytokinen an gesunden Versuchspersonen. Sie erhielten zunächst 4 Wochen täglich 13,7 g ALA (Leinöl). Im Vergleich zu den Werten vor Versuchsbeginn wurde eine Hemmung von IL-1 β und TNF- α im Plasma um 30% festgestellt. Dagegen bewirkten 1,62 g EPA/Tag bei diesen Versuchspersonen eine Abnahme dieser Zytokine um 70 – 80%.

Wegen der oben beschriebenen Konkurrenz der n-6- und n-3 FS ist ein besserer Einbau der ALA in die Gewebslipide zu erwarten, wenn gleichzeitig die Zufuhr der LA gesenkt wird. Die in westlichen Industrienationen übliche Kost enthält 20 -25 mal mehr LA als ALA (James *et al.* 2000). Wie oben beschrieben scheint die absolute Menge der ALA einen wesentlichen Einfluss auf die Bildung der EPA und die Eicosanoidbiosynthese zu haben (Goyens *et al.* 2006).

2.8.2 Bedeutung der Antioxidantien für entzündlich rheumatische Erkrankungen

In der so genannten Redoxkette (Abb. 5) fängt Vitamin E (α -Tocopherol) als lipidlösliches Antioxidans Sauerstoffradikale in der Zellwand ab. Das lipidlösliche Vitamin E nimmt eine besondere Stellung ein, da es die Aktivierung der Arachidonsäurekaskade unterbrechen kann, an deren Ende die entzündungsfördernden Eicosanoide stehen (Abb. 5) (Adam 2001). Vitamin E wird dabei selber oxidiert und von wasserlöslichen Antioxidantien wieder in seine aktive Form überführt. Es kann durch wasserlösliche Antioxidantien, wie z.B. Vitamin C reduziert werden, wobei Hydroperoxid entsteht, welches wiederum durch die selenhaltige Glutathionperoxidase reduziert wird. (Abb. 5).

Bisher gibt es wenig gut kontrollierte Studien, die eine Wirkung der Antioxidantien bei RA belegen (Canter *et al.* 2007). Es liegen aber zahlreiche Studien vor, die bei Patienten mit RA einen verminderten Antioxidationsstatus zeigen (Adam *et al.* 1995, Jaswal *et al.* 2003). Vor allem Vitamin E ist in der Synovia des entzündeten Gelenks auf ca. 20% - 40% des Plasmaspiegels

vermindert (Blake *et al.* 1991). Aber auch Selen ist bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Plasma erniedrigt (Adam 2003).

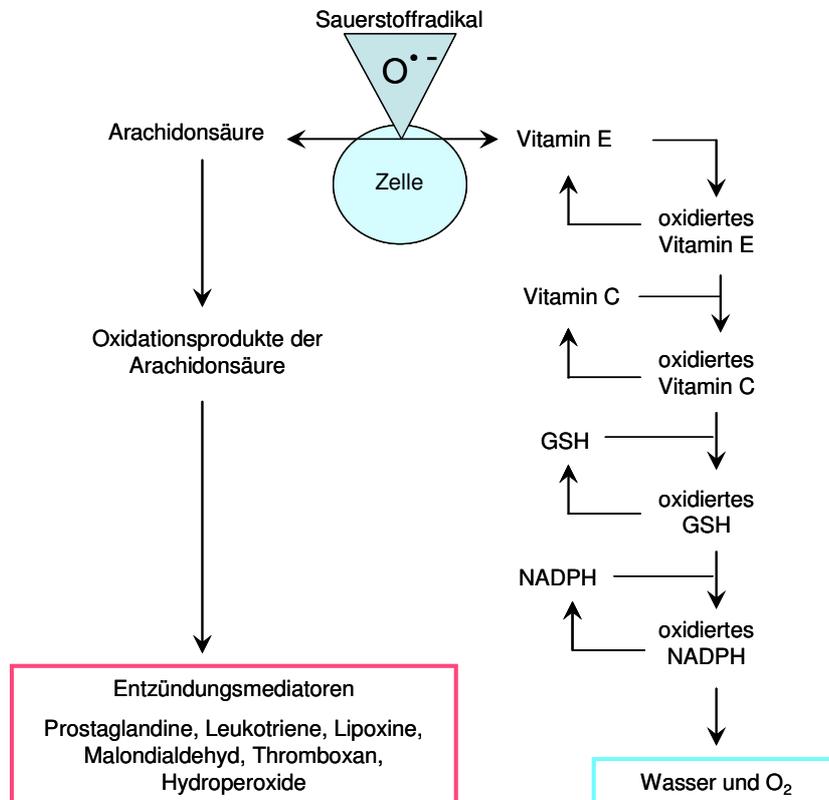


Abb. 5: Reduzierung eines Sauerstoffradikals durch die Redoxkette (nach Adam)

2.8.3 Richtlinien zur Umsetzung der entzündungshemmenden Ernährung in der Praxis

Es ist nicht erforderlich eine ausschließlich vegetarische Kost zur Reduzierung der AA in den Körperlipiden einzuhalten. Bei einer Zufuhr von etwa 350 mg AA /Woche (ca. 50 mg/Tag), konnte kein Anstieg der AA und keine nachteiligen Auswirkungen auf das Entzündungsgeschehen festgestellt werden (Adam 2001).

Diese Menge entspricht ungefähr zwei kleinen Fleischmahlzeiten pro Woche (1 Portion ca. 150 g), 2 Eiern pro Woche und $\frac{1}{2}$ Liter Milch mit 1,5% Fett pro Tag.

Da AA sich vor allem im Fettanteil des Fleisches befindet, ist mageres Fleisch zu bevorzugen.

Größere Mengen EPA enthalten mittelfette Fische mit etwa 100 – 700mg EPA/100 g verzehrbare Anteil und fette Fische mit ca. 700 – 2000mg EPA/100 g

verzehrbarer Anteil. Diese Fische wie z.B. Lachs, Makrele und Hering sind besonders für die Zufuhr von EPA geeignet. Mit mindestens zwei Mahlzeiten mittelfetten bzw. fetten Fisches in der Woche kann die empfohlene Menge von 300 mg/Tag EPA erreicht werden.

Der EPA-Gehalt der Fische unterliegt beträchtlichen Schwankungen (Tab. 1) aufgrund von Aufzucht, Lebensraum und Fischart.

Tab. 1: EPA-Gehalt von Fischen (aus Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose O. Adam)

Fisch (100 g verzehrbarer Anteil)	EPA [mg]
Seezunge	30
Seelachs (Ostsee)	100
Lachs (Atlantik)	750
Hering (Ostsee)	740
Hering (Atlantik)	2040
Thunfisch	1380
Makrele	1020
Forelle	140
Rotbarsch (Goldbarsch)	260

Da die Anreicherung der EPA langsam erfolgt, wird empfohlen, zu Beginn einer Ernährungstherapie die Zufuhr der EPA auf 900 mg/ Tag zu erhöhen (Adam 2002). Meist kann diese Menge EPA nur mit Fischölkapseln erreicht werden, da die meisten Europäer einen regelmäßigen und hohen Fischverzehr ablehnen.

Im Handel sind neben Lebertran und Lebertrankapseln auch Konzentrate der sehr langkettigen Fischölfettsäuren erhältlich. Das aus der Leber von Lachs oder anderen Hochseefischen gewonnene Fett der Lebertrankapseln enthält noch hohe Anteile von Vitamin D (135 IU / Kapsel) und Vitamin A (2500 IU / Kapsel) (Oh 2005). Sofern es sich beim Lebertran nicht um ein kontrolliertes Produkt mit der Kennzeichnung DAB handelt, können größere Mengen an Schadstoffen enthalten sein. Dies ist bei den hochgereinigten Fischölkapseln nicht der Fall. Die in den Konzentraten vorhandene Menge EPA liegt bei etwa 170mg/Gramm gereinigtes

Fischöl und ist höher als im Lebertran. Eine noch höhere Konzentration der EPA liegt in Fischölkonzentraten mit 32,5 g EPA pro 100 g Fischölkonzentrat enthalten (www.EPAMAX.de). In der Regel wird den Fischölkapseln ungefähr 12 mg Vitamin E als Oxidationsschutz zugesetzt.

Die erniedrigten Vitamin E Plasmaspiegel bei Patienten mit RA über die Nahrung anzuheben ist schwierig, da selbst unter Verwendung Vitamin E-reicher Lebensmittel, wie Vollkornbrot, Nüsse oder Speiseöle höchstens 20-30 mg/Tag zugeführt werden (D_A_CH-Referenzwerte 2000). Deshalb wird eine Vitamin E Supplementierung bei Patienten mit RA erwogen.

Patienten mit RA haben häufig erniedrigte Spiegel von Vitamin B6, Magnesium, Kalzium, Eisen, Selen und Zink (Keyßer 2001), die für das Immunsystem, die Abwehr freier Radikale und den Erhalt der Knochensubstanz wichtig sind. Da in Deutschland ein relativer Selenmangel herrscht (Gärtner *et al.* 2001), wird eine Supplementierung mit diesem Spurenelement vor allem bei einer hohen Krankheitsaktivität erwogen. Eine ausgewogene Ernährung mit einem täglichen Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten und Milch und Milchprodukten kann einer Unterversorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen entgegenwirken.

Abb. 6 gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte einer antientzündlichen Kost.

- Fleischkonsum begrenzen auf 2 kleine Mahlzeiten pro Woche; Wurstwaren und Innereien ganz meiden
- Verzicht auf tierische Fette wie Schweineschmalz oder Gänsefett; statt dessen Verwendung von Diätmargarine und pflanzlichen Ölen mit hohem Gehalt an α -Linolensäure
- 2 Fischmahlzeiten pro Woche; fettreiche Fische bevorzugen
- nicht mehr als zwei Eier pro Woche
- ½ Liter Milch / Tag (1,5% Fett) oder andere fettarme Milchprodukte
- täglich Obst und Gemüse (auf eine schonende Zubereitung achten)
- wenig Alkohol (weniger als 20 g /Tag für Frauen, 40 g /Tag für Männer)
- Bewegung an der frischen Luft (Vitamin D)

Abb. 6: Antientzündliche Diät (Adam, 2002)

2.9 Situation der Fettzufuhr in Deutschland

Der Anteil des täglichen Fettverzehr in Deutschland, Österreich und der Schweiz wird mit 40% der Energiezufuhr und sogar darüber angegeben (D_A_CH-Referenzwerte 2000). Diese fettreiche Ernährung übersteigt den wünschenswerten Anteil der Fettzufuhr von 30% der Nahrungsenergie. Auch das empfohlene Verhältnis der gesättigten FS (< 10% der Energie) zu den ungesättigten FS (insgesamt 20% der Energie) von 1:2 (D_A_CH-Referenzwerte 2000) wird überschritten.

Für den Durchschnittsbürger beträgt die wünschenswerte Zufuhr nicht mehr als 70 bis 80 Gramm Nahrungsfett, von dem der überwiegende Teil pflanzlichen Ursprungs sein sollte. Dies überschreiten die meisten Deutschen, vor allem wegen des hohen Verzehr versteckter Fette, die z.B. in Käse, Wurst, Kuchen, Eiscreme oder Kartoffelchips enthalten sind.

Einen besonders großen Anteil am Gesamtverzehr nehmen die tierischen Fette ein. Aus der Nationalen Verzehrsstudie von 2008 (Nationale Verzehrsstudie 2008) geht hervor, dass der durchschnittliche Verzehr von Fetten aus Streichfetten 49 g/Tag beträgt. Davon entfallen 26 g/Tag auf den Butterverzehr. Hinzu kommen tierische Fette aus Milch und Milcherzeugnissen (durchschnittlicher Verzehr 475 g/Tag), Eiern (durchschnittlicher Verzehr 38 g/Tag) sowie Fleisch und

Wurstwaren (durchschnittlicher Verzehr 156 g/Tag). Weitere versteckte Fette aus Süßwaren (durchschnittlicher Verzehr 103 g/Tag) und Knabberartikeln (durchschnittlicher Verzehr 13 g/Tag) führen dazu, dass 2/3 unserer Tagesdosis an Fett, also etwa 60 Gramm, durch versteckte Fette aufgenommen werden, die zum größten Teil tierischer Provenienz sind (AOK).

Internationale Gesellschaften für Ernährung empfehlen ein Verhältnis der n-6/n-3 FS zwischen 3:1 und 5:1. Die International Society for the Study of the Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) empfiehlt die energetische Zufuhr mit 2% LA und 0,7% ALA, wohingegen die Ernährungsgesellschaften für Deutschland, Österreich und der Schweiz (D_A_CH-Referenzwerte 2000) 2,5 Energie% LA und 0,5% der Nahrungsenergie an ALA zur Verhinderung von Mangelerscheinungen ansehen (ISSFAL 2004 Recommendations, D_A_CH-Referenzwerte 2000).

Vor allem die Zufuhr der n-3 FS sind experimentell gestützte Schätzwerte, der genaue Bedarf konnte bisher jedoch noch nicht bestimmt werden.

Für die EPA gibt die ISSFAL nur für Patienten mit coronarer Herzkrankheit eine Zufuhrempfehlung von mindestens 500 mg / Tag EPA + DHA an (ISSFAL 2004 Recommendations).

Das derzeitige Verhältnis der n-6:n-3 FS hat sich aufgrund veränderter Ernährungsweisen zu Lasten der n-3 FS verschoben und wird auf 10:1 bis 20:1 geschätzt (Simopoulos 1991, Kasper 2004).

Der häufige Verzehr von Fertigprodukten begünstigt dieses Ungleichgewicht, denn die Lebensmittelindustrie verwendet für die Herstellung meist preiswerte n-6-reiche Speiseöle wie Sonnenblumenöl oder Maiskeimöl.

Ein gesteigerter Verbrauch an tierischen Fetten innerhalb der letzten Jahrzehnte, der durch einen wachsenden Fleisch- und Wurstverzehr in den Verzehrstatistiken dokumentiert ist, bewirkt eine hohe Zufuhr von AA. In den 50er Jahren lag der Fleischverbrauch in Deutschland noch bei ca. 45 kg/Kopf und Jahr und stieg in den 80er Jahren auf über 100 kg/Kopf (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004). Dies bedeutet eine Zunahme der täglichen AA-Zufuhr allein durch den gesteigerten Fleischkonsum von ca. 62 mg AA / Tag auf 137 mg AA / Tag. Zwar ist der Fleischkonsum in den letzten Jahren rückläufig, dennoch lag der Verbrauch pro Kopf und Jahr im Jahr 2002 bei ca. 90 kg (Abb. 7). Zusätzlich kommt AA aus

weiteren tierischen Fetten wie Butter, Ei, Milch und Milch-Produkten dazu. Unter der Annahme, dass täglich etwa 20 g Butter, 60 g Käse bzw. andere Milchprodukte und 2 mal in der Woche ein Ei verzehrt werden sowie weitere versteckte tierische Fette aus Kuchen, Kekse oder Wurstwaren dazu kommen, erhöht sich der Verzehr von AA auf 200-300mg pro Tag. Demgegenüber steht ein gleich bleibend niedriger Fischverzehr von etwa 14 kg/Kopf und Jahr (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004). Daraus resultiert eine mittlere Zufuhr von EPA in Deutschland von ca. 0,07 - 0,1 g/Tag (Linseisen *et al.* 2003).

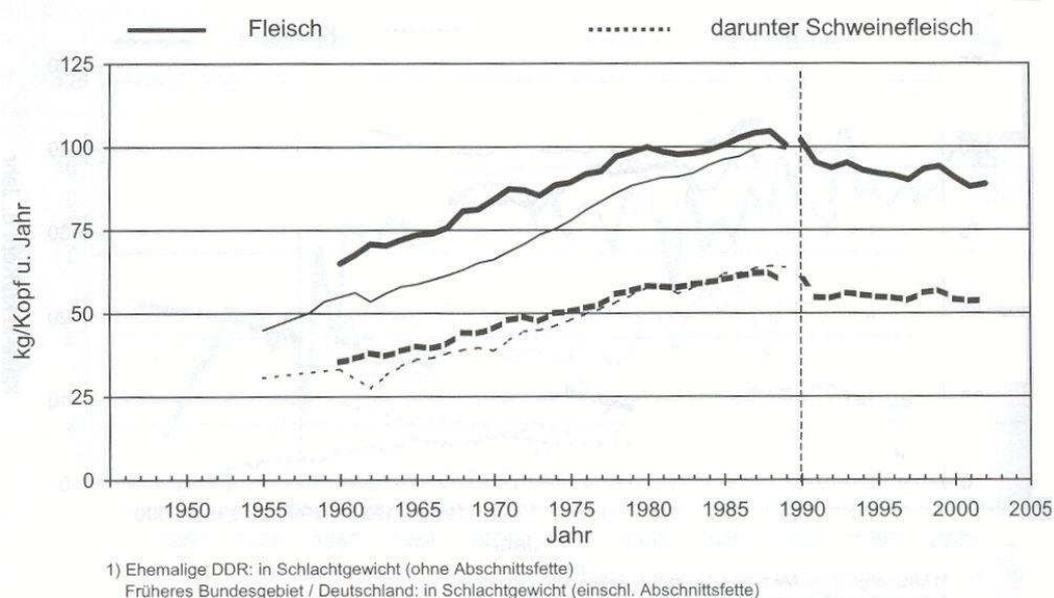


Abb. 7: Verbrauch an Fleisch in Deutschland (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004)

2.10 Laborkontrollen zur Diätadhärenz

Die Abschätzung der Effizienz einer Ernährungsberatung über die Ernährungsprotokolle ist mit erheblichen Unsicherheitsfaktoren belastet. Die Zusammensetzung der Kost ist vom Patienten oft nicht abschätzbar, wenn er die Mahlzeiten nicht selbst zubereitet, der Fettgehalt von Fleisch und Fisch, wie auch die Zusammensetzung des Fettes bleiben unbekannt. Aus diesen Gründen werden laborchemische Methoden zur Feststellung der Diätadhärenz herangezogen. Die Bestimmung des Fettsäuremusters in den Plasmalipiden hat sich zur Feststellung der Zufuhr einzelner FS bewährt (Chilton *et al.* 1993, Young *et al.* 2005, Adam

2002; Cleland *et al.* 2003). Während die Gesamtfettsäuren und die TG im Plasma erheblich durch die aktuelle Fettzufuhr verändert werden, spiegeln die verschiedenen Lipidklassen die durchschnittliche Fettzufuhr über unterschiedliche Zeiträume wieder. Dies ist durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Lipidfraktionen bedingt. Die Halbwertszeit der Plasmatriglyceride beträgt nur 6 Stunden, während die Erythrozytenlipide eine Halbwertszeit von mehr als einem Monat aufweisen (Kornsteiner *et al.* 2008). Die Halbwertszeit der Serumphospholipide und Cholesterylester wird mit 4 bzw. 2 Wochen angenommen (Steffen *et al.* 2008). Bei unserem Versuch wurden die FS der Cholesterylester als Parameter gewählt, da in diesem Kompartiment binnen 4 Wochen sich sicher ein neuer steady state unter geänderten Verzehrsbedingungen einstellt (Wolfram *et al.* 1980).

Die Anreicherung der einzelnen FS in den Lipidfraktionen ist für Omega-3 und Omega-6 FS unterschiedlich und auch von der Zusammensetzung der Hintergrunddiät abhängig (Adam *et al.* 1986). Für das Entzündungsgeschehen sind vor allem die durch Kettenverlängerung und Desaturierung aus LA – und ALA entstehenden hochungesättigten FS relevant. Einige Studien weisen darauf hin, dass weniger die Menge der in den Lipidfraktionen vorhandenen FS als vielmehr ihre Relation zueinander für Änderungen der damit verbundenen Funktionen verantwortlich sind (Adam *et al.* 1984, Adam *et al.* 1986, Adam *et al.* 1982; Sanders *et al.* 2006). Um diesem Aspekt Rechnung zu tragen haben wir nicht nur die prozentualen Anteile der AA und EPA in den CE des Plasmas gemessen sondern auch den AA/EPA-Quotienten errechnet. Dieser Quotient wurde auch in der Literatur dazu verwendet, die Einflüsse von Nahrungsfettsäuren auf proinflammatorische Eicosanoide und Zytokine zu untersuchen (Rupp *et al.* 2004, Schins *et al.* 2007, Adam 2003).

Bei unserem Versuch sollte festgestellt werden, ob die Umwandlungsrate der ALA in EPA ausreicht, um die im Rahmen einer antiinflammatorischen Ernährung erreichten EPA-Spiegel aufrecht zu erhalten. In der Literatur finden sich hierzu mehrere Studien, die allerdings mit unterschiedlichen Techniken durchgeführt wurden. Die meisten Studien sind als Tracer-Studien konzipiert. Dabei wird stabil markierte ALA im Bolus gegeben und die Anreicherung des

Labels in der EPA gemessen. Diese Untersuchung stellt eine Art "Augenblicksaufnahme" der Desaturasenaktivität dar. Andere Untersuchungen wurden durch gaschromatographische Bestimmung der einzelnen FS unter einer definierten Gabe von ALA durchgeführt. Diese Studien zeigen die Effizienz der durchschnittlichen Umwandlung der ALA über den Versuchszeitraum. Bei den verschiedenen Studien kamen Dosierungen der ALA zwischen 3,5 bis 4,5 g pro Tag zum Einsatz (Wallace *et al.* 2003, Finnegan *et al.*, 2003, Li *et al.* 1999). Die Autoren fanden eine Umwandlungsrate zwischen 5 – 60%. Die große Varianz ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Versuchsbedingungen zurückzuführen. Da man aus den Bestimmungen der Umwandlungsraten keine Rückschlüsse auf die erreichten Wirkspiegel der relevanten FS ziehen kann, haben wir bei unserem Versuch die definierte Zufuhr der ALA über einen Zeitraum von zweimal vier Wochen gewählt.

Die Anreicherung der EPA im Plasma von Versuchspersonen wurde in der Literatur häufig untersucht (Chilton *et al.* 1993, Young *et al.* 2005, Adam 2002, Cleland *et al.* 2003). In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Anreicherung der EPA durch die gleichzeitig gegebene AA verändert wird (Adam *et al.* 2003). Deshalb wurde bei unseren Untersuchungen auf eine Zufuhr der AA zwischen 50 mg und 80 mg geachtet.

3 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke. Die Prävalenz der Erkrankung liegt in den Industrienationen bei 1:2000 pro Jahr, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. In 10-15% der Fälle handelt es sich um einen malignen Verlauf mit einer raschen Invalidität. Das relative Mortalitätsrisiko liegt bei etwa 3% (Kasper 2000; Edelmann 2003).

Die Pathogenese der RA ist unbekannt. Sicher ist eine genetische Disposition, die mit dem Vorhandensein des Genlokus HLA-DR 4 assoziiert ist. Neben dieser genetischen Disposition bedarf es aber noch einer auslösenden Ursache, die bisher nicht geklärt werden konnte. Es wird angenommen, dass bakterielle oder virale Infektionen auslösend wirken können. Dabei kommt es zur Aktivierung des Immunsystems, das normalerweise der Beseitigung von eingedrungenen Keimen dient. Bei den Autoimmunerkrankungen kann jedoch das Agens, möglicherweise durch Defekte in der Keimabwehr, nicht vollständig beseitigt werden. Die Persistenz der antigenen (Virus?, Bakterien?) –Struktur bewirkt die Chronizität der Erkrankung. Charakteristisch ist dabei die dauernde Stimulation immunkompetenter Zellen, die in einer überschießenden Produktion proinflammatorische Mediatoren resultiert. Ernährungstherapeutisch wird die Verminderung dieser proinflammatorischen Mediatoren angestrebt, die über die diätetische Beeinflussung des Eicosanoidsystems möglich ist.

3.1 Diagnosekriterien

Die Diagnose der RA erfolgt anhand klinischer und laborchemischer Parameter. Allgemein akzeptierte Diagnosekriterien wurden von der American Rheumatism Association (ARA-Kriterien) erstellt.

Zur Diagnose der RA nach den ARA-Kriterien müssen 4 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein, wobei die Kriterien 1 - 4 seit wenigstens 6 Wochen vorhanden sein müssen:

(ARA-Kriterien, Revision 1987)

1. Morgensteifigkeit von wenigstens einer Stunde
 2. Gelenkschwellungen an > 3 von 14 möglichen Gelenkregionen (rechte und linke Fingermittel-, Fingergrund- und Handgelenke, Ellenbogen, Knien, obere Sprunggelenke, Zehengrundgelenke)
 3. wenigstens eine Schwellung im Bereich der genannten Handregionen
 4. symmetrischer Befall von Gelenkregionen
 5. Rheumaknoten
 6. Rheumafaktor im Serum
 7. typische radiologische Veränderungen im Bereich der Hände (wenigstens unzweifelhafte gelenknahe Osteoporose)
-

Die laborchemischen Befunde von Patienten mit RA zeigen häufig eine Erhöhung der BKS sowie der Akute-Phase-Proteine. Bei 80% der erkrankten Patienten kann der Rheumafaktor, ein Immunglobulin-G-Antikörper, nachgewiesen werden. Bei 50-80% der Fälle wird der genetische Marker HLA-DR4 nachgewiesen.

3.2 Grundzüge der Pathophysiologie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Der Verlauf der Entzündungsreaktion bei rheumatischen Erkrankungen kann in eine immunologische Reaktion und in eine entzündliche Reaktion unterteilt werden.

3.2.1 Immunologische Reaktion

Die immunologische Reaktion wird durch ein Agens ausgelöst, welches bisher unbekannt ist. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein virales oder bakterielles Antigen.

Das unbekannte Antigen verursacht die Stimulierung immunkompetenter Zellen, wie Makrophagen oder dendritischer Zellen. Diese bewirken die Stimulierung von T-Lymphozyten, zu denen T-Helferzellen (T_H), zytotoxische T-Zellen (T_Z) und T-Suppressorzellen (T_S) gehören. Deren Interaktion resultiert in der Proliferation und Stimulierung von B-Lymphozyten, die Antikörper (z.B. Rheumafaktor) sezernieren. Die Antikörper sind Immunglobuline, die mit körpereigenen Gewebe Immunkomplexe bilden. Eine verminderte Antigen-Clearance führt dabei zu einer Antigen-Persistenz. (Abb. 8) und damit zum chronischen Verlauf der Autoimmunerkrankung.

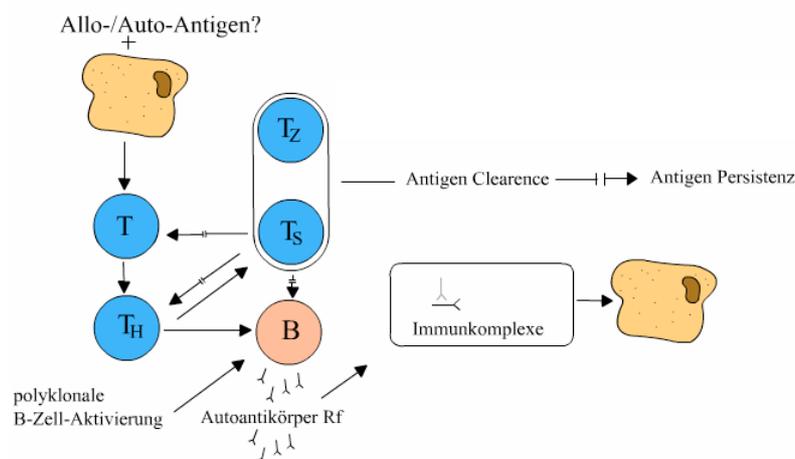


Abb. 8: Immunologische Reaktion (modifiziert nach Adam, 2002)

3.2.2 Entzündliche Reaktion

Makrophagen und Lymphozyten greifen bei der Entzündungsreaktion die Synovialis (Gelenksinnenhaut) an. Sie sezernieren Lymphokine, Wachstumsfaktoren, Eicosanoide und Zytokine. Die Immunzellen bilden zusätzlich Mediatoren wie den chemo-attractant factor, der Entzündungszellen anlockt und proliferationsfördernde Faktoren, wie den Insulin-like growth factor (IGF), der zur Bildung des Pannus führt. Dies ist eine Ausdehnung der Synovialis auf den Gelenkknorpel. Im Gelenk entsteht eine dauernde Entzündung, mit den typischen Zeichen Schwellung, Überwärmung, Schmerz und Bewegungseinschränkung. Die Proliferation der Synovialis zerstört den Gelenkknorpel und später auch den angrenzenden Knochen (Abb. 9). Schließlich führt der Prozess zur Zerstörung des Gelenks. Die direkt durch die Ernährung beeinflussbaren Entzündungsmediatoren sind die Eicosanoide.

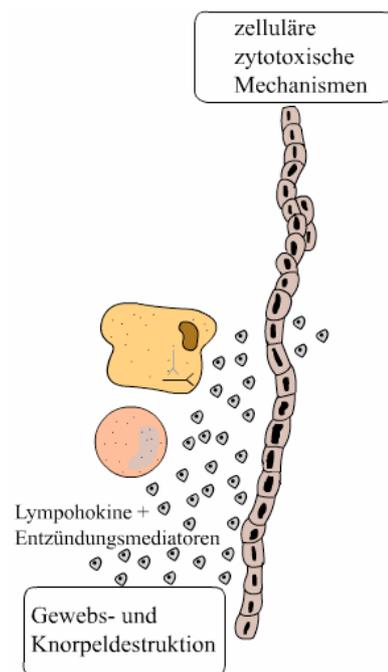


Abb. 9: Entzündliche Reaktion (modifiziert nach Adam, 2002)

4 Beschreibung der Studie und der Methoden

4.1 Patienten

Die Versuchsteilnehmer, bei denen eine gesicherte RA vorliegen musste, wurden aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik und der Rheuma – Einheit der Ludwig-Maximilians-Universität sowie aus Überweisungen von niedergelassenen Rheumatologen ausgewählt.

Nach einer klinischen und laborchemischen Untersuchung wurden 31 Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen und die Einschlusskriterien erfüllt waren.

Das Kollektiv bestand aus 27 Frauen und 4 Männern im Alter zwischen 36 und 77 Jahren.

Teilnehmende Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch über die Studienbedingungen und den Ablauf der Studie aufgeklärt und willigten vor Versuchsbeginn schriftlich auf einem Formblatt ein.

Das Studienprotokoll hatte der Ethikkommission der Universität vorgelegen, und es waren keine Einwände erhoben worden.

4.2 Einschluss- / Ausschlusskriterien und Abbruchkriterien

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die nach den diagnostischen Kriterien der American Rheumatism Association eine gesicherte RA hatten. Die Patienten mussten sich über mindestens 3 Monate in einem stabilen Zustand ihrer Erkrankung befinden. Eine Basistherapie durfte während des Versuches nicht gewechselt werden und es musste eine Aktivität der Erkrankung, ausgewiesen durch mindestens 2 betroffene Gelenke, vorhanden sein. Eine Änderung der Cortisondosis bis zu 4mg war erlaubt, ebenso eine Änderung in der Dosis der NSAR. Jede Änderung musste protokolliert werden.

Ernährungstherapeutisch mussten die Patienten mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eine konstante Zufuhr der mehrfach ungesättigten FS im Rahmen einer antiinflammatorischen Ernährung eingehalten haben.

Eine weitere Voraussetzung war das schriftliche Einverständnis der Patienten, sich an die Ernährungsrichtlinien zu halten, jeden Monat ein Ernährungsprotokoll über 3 repräsentative Tage zu führen und alle 4 Wochen zu einer Kontrolluntersuchung zu erscheinen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Perzeptionsstörungen, gastrointestinalen Erkrankungen, Resorptionsstörungen oder Störung der Fettverdauung, ebenso wie Patienten mit Alkohol – oder Medikamentenabusus. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme von NEM außer Vitamin E und Selen, unbekanntem Arzneimitteln oder die Teilnahme an anderen Studien.

Als Abbruchkriterien wurden das Zurückziehen der Einwilligungserklärung, eine anhand des EP festgestellten Non-Compliance, schwerwiegende gastrointestinale interkurrierende Erkrankungen, ein Wechsel der Basistherapie, die Erhöhung der Cortisondosis um mehr als 4 mg/Tag sowie intraartikuläre Cortisongaben gewertet.

5 Versuchsbeschreibung

5.1 Versuchsdesign

Vor dem Versuch waren die Teilnehmer mindestens 3 Monate in ernährungstherapeutischer Behandlung, während der sie bezüglich einer antiinflammatorischen Ernährung beraten wurden und Fischölkapseln einnahmen. In der Kohortenstudie wurden die Patienten konsekutiv in die Studie aufgenommen und nach Alter und BMI stratifiziert der ALA - Gruppe (n=16) oder der EPA-Gruppe (n=15) zugeteilt.

Die Versuchsgruppe (ALA-Gruppe) erhielt während der Versuchszeit von vier Monaten 35 g Rapsöl/Tag und in den letzten beiden Monaten zusätzlich 5,5 g/Tag Leinöl (Abb. 10). Dies entspricht einer Menge von 3 g/Tag ALA in der ersten Hälfte und eine Erhöhung der ALA auf 6 g/Tag in der zweiten Hälfte der Studie.

Die Kontrollgruppe (EPA-Gruppe) erhielt in den ersten zwei Monaten eine Fischölkapsel/Tag (EPAMAX) und in den letzten beiden Monaten zwei Fischölkapseln/Tag. Dies entspricht in der ersten Hälfte der Studie einer Menge von 0,3 g/Tag EPA und eine Erhöhung der EPA auf 0,6 g/Tag in der zweiten Hälfte der Studie.

Die Versuchsteilnehmer führten jeden Monat ein Ernährungs-Beschwerde Protokoll über 3 relevante Tage. Dadurch wurde die Einhaltung der Ernährungsrichtlinien des Versuches überprüft.

Jeden zweiten Monat wurde der Gelenkstatus und der Allgemeinzustand untersucht sowie das Fettsäurespektrum der CE des Plasmas bestimmt und daraus der AA/EPA-Quotient errechnet (Abb. 10).

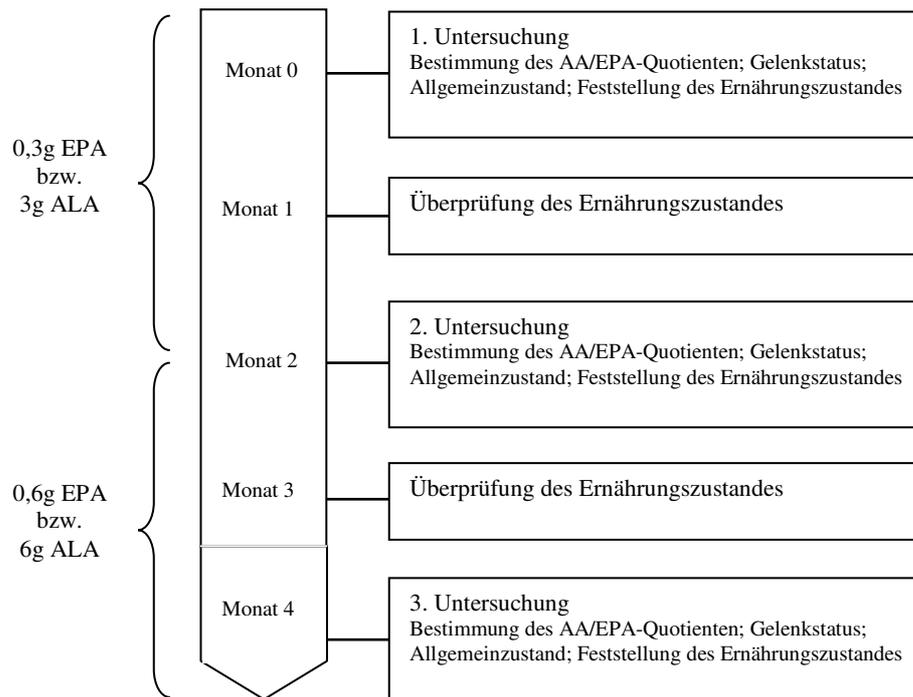


Abb. 10: Versuchsablauf

5.2 Beschreibung der verwendeten Öle und Fette

Für den Versuch wurde raffiniertes Rapsöl und Olivenöl verwendet, um mögliche Einflüsse durch sekundäre Pflanzenstoffe auf die Umwandlung der FS in ihre längerkettigen Folgeprodukte ausschließen zu können.

Die Zufuhr der ALA sollte so alltagsnah wie möglich erfolgen. Daher bekamen die Versuchsteilnehmer ein handelsübliches raffiniertes Rapsöl (Firma Brölio, Hamm, Deutschland), welches pro 100 ml Öl 9,7% ALA, 18,7% LA und 35 mg Vitamin E enthielt. Das geschmacksneutrale, hitzestabile Speiseöl konnte sowohl für die kalte, als auch für die warme Küche (bis auf 180 °C) verwendet werden. Patienten mit Einschränkung der Greiffunktion oder Befall der Schulter- und Ellbogengelenke war durch die leichte PET-Flasche ein einfaches Hantieren beim Ausgießen des Speiseöles möglich. Der Klickverschluss der Flasche gewährleistete ebenso ein unkompliziertes Öffnen und Schließen.

Das während der letzten 2 Monate zusätzlich gegebene kaltgepresste Leinöl (Firma Schneekoppe, Seevetal, Deutschland) war ausschließlich für die kalte

Küche geeignet und enthielt je 100 g 72,8% mehrfach ungesättigte FS, wobei die ALA 55,4% ausmachte. Pro 100 g Leinöl waren 50 mg Vitamin E enthalten.

Die Kontrollgruppe erhielt während des gesamten Versuchszeitraumes ein raffiniertes Olivenöl. Das Öl der Firma Henry Lamotte GmbH, Bremen, Deutschland, enthielt 0,6% ALA und 9% LA. Die beim Versuch verwendeten Fischölkapseln der Firma Merck enthielten pro 923 mg Kapsel 300 mg EPA aus hochgereinigtem Fischöl, 15 mg natürliches Vitamin E und hatten einen Brennwert von 6,4 kcal.

5.3 Vorgaben für die Hintergrunddiät

Die Versuchsbedingungen mussten hinsichtlich der Hintergrunddiät genau kontrolliert werden, um die Effekte der im Versuch verabreichten EPA und ALA erkennen zu können. Deshalb erhielten die Patienten eine umfangreiche ernährungstherapeutische Schulung und eine Übersicht, in der Nahrungsmittel mit nennenswertem Gehalt an ALA oder EPA gelistet waren (Anhang 1a /1b). Ein genaues Abwiegen der Nahrungsmittel wurde empfohlen, unbedingt erforderlich war aber eine möglichst exakte Einschätzung der verzehrten Nahrungsmittel durch Mengenangaben wie z.B. 1 große Tasse \cong 250 ml \cong $\frac{1}{4}$ l, 1 gehäufte EL \cong 20 g [z.B. Mehl, Zucker], 1 Kartoffel, hühnereigroß \cong 60 g (siehe Anhang 2). Besonderen Wert wurde bei der Ernährungsberatung auf die Nahrungsmittel gelegt, in denen die zur Untersuchung kommenden FS enthalten sein konnten. Dies galt besonders für versteckte Fette, wie sie in Milch und Milchprodukten, Fleisch und Fleischprodukten, Kuchen, Süßigkeiten oder Speiseeis enthalten sind. Die Ernährungsprotokolle wurden mit dem Computerprogramm *Prodi Softwarepaket 5.3 expert* ausgewertet. Dem Programm liegen Nährstoffwerte aus dem Bundeslebensmittelschlüssel, Souci-Fachmann-Kraut und Angaben von Lebensmittelherstellern zugrunde. Es wurde die tägliche Zufuhr der LA, ALA, AA, EPA, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate und der Energiezufuhr bei allen Teilnehmern aus den 4 in monatlichen Abständen abgegebenen Ernährungsprotokollen errechnet. Die durchschnittliche Zufuhr wurde durch die Bildung des Mittelwertes aus den 4 Ernährungsprotokollen errechnet.

Die Abschätzung für einen Ist-Soll-Vergleich der errechneten Nährstoffzufuhr mit den Zufuhrempfehlungen für Gesunde basieren auf den D_A_CH – Referenzwerten unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht.

Wenn sich Abweichungen bezüglich des empfohlenen Verzehrverhaltens im Ernährungsprotokoll erkennen ließen, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und ernährungstherapeutisch beraten. Daneben dienten die Ernährungsprotokolle zur Erfassung der adäquaten Nährstoffzufuhr, die auf den Empfehlungen der DGE beruhte. Um die korrekte Umsetzung der Ernährungsempfehlungen sicherzustellen erhielten alle Patienten, die sich in der ALA-Gruppe befanden, ein Manual, in dem Rezepte für Gerichte verzeichnet waren, die den Ersatz des gewohnten Speisefettes durch die Versuchsfette im Alltag an praktischen Beispielen erklärten.

5.4 Ernährungstherapeutische Intervention

5.4.1 Vorgaben der ernährungstherapeutischen Intervention in der Versuchs- und Kontrollgruppe

In einem Vorgespräch wurden die Kenntnisse der Teilnehmer bezüglich einer entzündungshemmenden Kost überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Bei der Ernährungsberatung wurde sicher gestellt, dass die ALA aus dem Raps- bzw. Leinöl sowie die EPA aus den Fischölkapseln die einzigen Quellen dieser mehrfach ungesättigten FS waren. Deshalb wurden Nährstoffe, die diese mehrfach ungesättigten FS enthalten konnten, eingehend mit den Teilnehmern besprochen. Am Ende der vorbereitenden Ernährungsberatung erhielt jeder Teilnehmer eine Liste, in der die zu meidenden Lebensmittel verzeichnet waren. Hierzu zählten Lebensmittel, die mit Omega-3 FS angereichert sind (z.B. spezielles Omega-3 Brot, Omega-DHA-Eier, angereicherte Mayonnaise, Margarine oder Getränke), fette bzw. mittelfette Fische (Hering, Thunfisch, Lachs, Makrele, Sardine, Sardelle, Forelle, Heilbutt, Rotbarsch/Goldbarsch und Karpfen) sowie Walnüsse und Leinsamen (siehe Anhang 1a/1b).

Die Kontrollgruppe verzichtete auf den Gebrauch von Omega-3 haltigen Speiseölen, wie z.B. Rapsöl, bei der Speisenzubereitung.

Den Teilnehmern der Versuchsgruppe wurde die Verwendung des Raps- bzw. Leinöls bei der Zubereitung der Speisen eingehend erklärt.

Die Teilnehmer wurden angehalten, das gesamte für die Speisenzubereitung verwendete Öl, z.B. in Salatsößen vollständig zu verzehren. Die Einarbeitung des Raps- und Leinöls in den Speisenplan sollte zu keinem Anstieg des Fettverzehr führen. Deshalb wurde die Reduktion der übrigen Fette auf das dafür erforderliche Maß begrenzt. Zur praktischen Umsetzung der Fettreduktion sowie zur Verwendung des Öls in die Speisenzubereitung bekamen die Patienten ein Rezeptheft ausgehändigt (siehe Anhang 3).

Zur genauen Dosierung des Raps – bzw. Leinöls bekamen die Patienten der Versuchsgruppe Messbecher ausgehändigt.

Der bei der Erstuntersuchung vom Patienten ausgefüllte Food-Frequency Table (FFT) diente zum Ausschluss ungewöhnlichen Verzehrverhaltens und zur Abschätzung des Verzehr von AA-haltigen (Fragen 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 15) und ALA- bzw. EPA - haltigen (Fragen 12, 13, 16) Lebensmitteln. Aus dem FFT wurde die Versorgung mit Vitaminen, Antioxidantien (Fragen 17, 18, 19) und Kalzium (Fragen 8, 10, 20, 21) über die Ernährung abgeschätzt. Der Fragebogen erfasste die Art der Lebensmittel (Fleisch- bzw. Wurstsorten, Fettgehalt von Milch und Milchprodukten, Speiseöle) und ihre Verzehrshäufigkeit. Zur Differenzierung dienten folgende Kriterien: mehrmals täglich, täglich, nahezu täglich (5-6 mal in der Woche), mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche), ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche), selten, nie (Sell *et al.* 2003) (siehe Anhang 4).

Es sollte abgeschätzt werden, wie genau das Verzehrverhalten den Vorgaben einer entzündungshemmenden Kost entspricht. Dazu wurden die im Ernährungsprotokoll angegebenen Verzehrshäufigkeiten modifiziert nach Winkler *et al.* (1995) ausgewertet und im Sinne eines Punktesystems auf die entzündungshemmende Kost angewendet (siehe Anhang 5).

5.4.2 Versuch der Beurteilung der Diätadhärenz

Bisher gibt es keine Klassifikation, um die Adhärenz von Patienten zur entzündungshemmenden Ernährung zu erfassen. Zwar sind die relevanten Beurteilungskriterien (Reduktion der AA, Erhöhung der n-3 Zufuhr, adäquate Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien, Zufuhr von Kalzium) bekannt, jedoch ist deren Gewichtung zu wenig untersucht. Bei unserem Versuch war es jedoch von Bedeutung, eine möglichst exakte Einstufung bezüglich der Kostgestaltung zu finden, da dies zu den Prozentanteilen der AA und EPA sowie zum klinischen Verlauf in Bezug gesetzt werden sollte. Aus diesem Grund wurden diese Beurteilungskriterien jeweils einzeln bewertet. Da der vermehrte Konsum von EPA den größten Effekt auf das Entzündungsgeschehen aufweist (Li *et al.* 1994), wurde dieser Parameter mit maximal 12 Punkten am stärksten gewichtet. Die Verminderung der AA hat auch einen wesentlichen Einfluss auf das Entzündungsgeschehen, wie Untersuchungen an sich vegetarisch ernährenden Personen zeigen (Kjeldsen-Kragh *et al.* 1999, Adam *et al.* 2003). Deshalb wurde diesem Parameter 10 Punkte maximal zuerkannt. Die Bedeutung der Zufuhr von ALA für das Entzündungsgeschehen ist bisher wenig bekannt, offenbar ist sie aber von geringerer Bedeutung, ebenso wie die Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien. Diesen beiden Parametern wurden deshalb nur jeweils 3 Punkte zuerkannt. Die osteoporoseprotektive Lebensweise beinhaltet verschiedene Faktoren des Ernährungs- und Lebensstils. Zudem zeigen auch neuere Daten, dass Vitamin D auch einen Einfluss auf das Entzündungsgeschehen hat (Peterson *et al.* 2008). Darüber hinaus bedingt die häufig bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auftretende Osteoporose das Ausmaß der Behinderung nach etwa 10-jährigem Krankheitsverlauf. Deshalb wurden diesen Parametern der entzündungshemmenden Kost maximal 4 Punkte zuerkannt.

Die FFT der Versuchsteilnehmer wurden entsprechend diesen Kenngrößen der entzündungshemmenden Ernährung ausgewertet und beurteilt.

Zur Standardisierung der Beurteilung wurden die einzelnen Kenngrößen in die Rubriken "sehr gut", "gut" und "schlecht" unterteilt.

- Reduktion der AA

In dieser Kategorie wurde nicht nur die Häufigkeit des Fleischverzehr berücksichtigt, sondern auch, ob die Patienten AA-arme Fleisch- und Wurstsorten wählten, wie z.B. Geflügel. Auch andere Möglichkeiten AA in der Nahrung zu reduzieren, wie der Verzehr magerer Milch und Milchprodukte, eingeschränkter Konsum von Eiern und tierischem Streichfett wurden bewertet.

Maximal konnten 10 Punkte erreicht werden. Patienten, die 10-7 Punkte erreichten, wurden mit sehr gut bewertet, 6-4 Punkte wurden mit gut und 3-0 Punkte mit schlecht bewertet.

- EPA-reiche Kost

Bewertet wurden die Häufigkeit des Fischverzehr sowie der bevorzugte Verzehr von mittelfetten und fetten Fischen. Maximal konnten 12 Punkte erreicht werden. Die Bewertung der EPA-reichen Kost ergab somit für 12-9 Punkte "sehr gut", für erreichte 8-4 Punkte "gut" und für 3-0 Punkte "schlecht".

- ALA-reiche Kost

Diese Frage zielte auf die Verwendung von ALA-reichen Speiseölen. Maximal konnten hier 3 Punkte erreicht werden. Somit wurden Patienten mit 3 Punkten mit sehr gut bewertet, mit 2-1 Punkt mit gut und mit 0 Punkten mit schlecht bewertet.

- Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien

Für die Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien wurde die Verzehrshäufigkeit von Obst, Gemüse und Vollkornprodukten bewertet. Insgesamt konnten 3 Punkte erreicht werden, was mit sehr gut beurteilt wurde. Patienten, die 2-1 Punkt erhielten wurden mit gut bewertet und schlecht bei 0 erreichten Punkten.

- Osteoporoseprotektive Lebensweise

Neben der Zufuhr von Kalzium über Milch und Milchprodukte wurden in dieser Kategorie auch der Konsum von Alkohol und Nikotin bewertet. Der übermäßige Konsum von Alkohol sowie das Rauchen wirken sich negativ auf die Knochendichte aus und stellen somit ein erhöhtes Risiko für Osteoporose dar. (Kanis *et al.* 2005; Law *et al.* 1997). Maximal konnten 4 Punkte erreicht werden. Patienten mit 4-3 Punkten wurden mit sehr gut bewertet, mit 2-1 Punkten erhielten die Patienten ein gut und 0 Punkte wurden mit schlecht bewertet.

5.4.3 Klinische Parameter

Neben den relevanten anthropometrischen Daten (Größe, Gewicht, BMI) wurde ein eingeschränkter internistischer und ein ausführlicher rheumatologischer Befund erhoben. Anamnestisch wurden Änderungen im Befinden, der Morgensteife, der Arbeitsfähigkeit und des allgemeinen Befindens registriert. Die rheumatologische Medikation wurde ebenso wie die Begleitmedikation zu Beginn des Versuches notiert und bei jeder Visite des Patienten kontrolliert. Zu jedem Untersuchungstermin wurden die Abbruchkriterien überprüft.

Bei jeder Untersuchung wurden die Patienten vom Arzt funktionell eingestuft, wobei folgende Abstufungen galten: 1= beschwerdefrei, 2= leicht eingeschränkt (selbständig / geringe Beschwerden), 3= stark eingeschränkt (oft auf fremde Hilfe angewiesen), 4= weitgehend / völlig auf fremde Hilfe angewiesen.

Die globale Beurteilung des Krankheitszustandes durch den Patienten selbst erfolgte in den Abstufungen sehr gut, gut, befriedigend, schlecht und sehr schlecht.

Jeder Patient gab bei der klinischen Untersuchung seine eigene Einschätzung bezüglich seines Allgemeinzustandes und seiner Schmerzen ab. Die Abschätzung erfolgte mit einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die vom Patienten

eingestellte Länge des roten Balkens die Intensität des Schmerzes signalisierte. Auf der Rückseite der VAS war eine Skalierung von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (unerträgliche Schmerzen) angebracht, mithilfe derer die Intensität des Schmerzes abgelesen wurde.

Zur Einschätzung der Behinderung des Patienten durch die RA diente ein in Anlehnung des Health Assessment Questionnaire (HAQ) erstellter Fragebogen zu 16 alltäglichen Verrichtungen. Diese wesentlichen funktionellen Fertigkeiten erfassten Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Waschen, Erreichen und Greifen (Pincus 2007) (siehe Anhang 6).

Die Bewertung der Fragen erfolgte mit „ja“ (völlig schmerzfrei und ohne fremde Hilfe) oder mit „nein“.

Im Rahmen der rheumatologischen Untersuchung erfolgte die Erhebung des Gelenkstatus zur Beurteilung der Aktivität der RA (Smolen *et al.*, 1995; Felson *et al.*, 1993). Hierbei wurde die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (ohne Hüftgelenke und Wirbelsäule) sowie der Score dieser Parameter notiert. Der Ausprägungsgrad dieser Parameter an 68 Gelenken wurde zwischen 0 (kein Schmerz/keine Schwellung) und 3 (unerträgliche Schmerzen/starke Schwellung) skaliert.

Die Handkraft / Griffstärke wurde mit einem Vigorimeter (Firma Gebr. Martin GmbH & CoKG, 78532 Tuttlingen) mit drei verschiedenen Ballongrößen gemessen (Dilg *et al.* 2002). Die Patienten wurden in die Funktion des Gerätes eingewiesen und aufgefordert, die für sie passende Ballongröße zu ermitteln. Die Ballongröße wurde notiert und bei allen Kontrolluntersuchungen beibehalten. Die Messung erfolgte in sitzender Position. Die Patienten sollten den Ballon kräftig drücken, aber nicht mehr als es die Schmerzen erlaubten. Bei jeder Untersuchung wurde die Vigorimetrie dreimal wiederholt. Die Manometernadel am Vigorimeter zeigte den höchsten Wert an, der notiert wurde.

Die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit (global physical assesment) im Alltag wurde von den Patienten auf einer Skala von 0 (schlechte körperliche Fitness) bis 10 (sehr gute körperliche Fitness) angegeben.

5.4.4 Laborparameter

Jedem Studienteilnehmer wurde am Ende der klinischen Untersuchung Blut abgenommen. Die Analysen der klinischen Chemie sowie der Hämatologie wurden im Zentrallabor des Klinikums der Universität München durchgeführt.

Alle Werte der klinischen Chemie wurden, mit Ausnahme der BKS, aus Heparinplasma analysiert. Für die Bestimmung der BKS wurde Citrat-Blut verwendet. Alle Parameter wurden bei einer Temperatur von 37°C mit Reagenzien von Roche auf dem Laborautomaten Cobas Integra 800 von Roche mit folgenden Methoden untersucht (Tab. 2).

Tab. 2: Parameter und Methoden der klinischen Chemie

Parameter klinische Chemie	Methoden
Glucose	Hk/G-6-P-DH
AST/GOT	IFCC mit PYP
ALT/GPT	IFCC mit PYP
Gamma-GT	nach Szasz
Alkalische Phosphatase	IFCC
Creatinin	Jaffé
Harnstoff-N	enzymatisch (Urease)
Natrium	ISE
Kalium	ISE
Kalzium	O-Kresolftalein
Cholesterin	CHOD-PAP
LDL- Cholesterin	Berechnung nach Friedewald
HDL- Cholesterin	Homogener enzymatischer Test
Triglyceride	GOP-PAP
Harnsäure	enzymatisch (Uricase)

anorganisches Phosphat	direkte Phosphomolybdatmethode
Eisen	Guanidin/ FerroZine-Meth.
Ferritin	Immunologischer Trübungstest
Gesamt-Eiweiß	Biuret
Albumin	Bromcresolgrün
CRP	Immunologischer Trübungstest
Rheumafaktor	Immunologischer Trübungstest
BKS	nach Westergren

Die Parameter der Hämatologie wurden mit EDTA-Vollblut analysiert und bei Raumtemperatur mit einem Reagenz von Sysmex mit dem SE 9000 von Sysmex mit folgenden Methoden (Tab. 3) untersucht:

Tab. 3: Parameter und Methoden der Hämatologie

Parameter Hämatologie	Methoden
Leukozyten	Impedanz
Hämatokrit	Höhensummierung aus Ery
Erythrozyten	Impedanz
Hämoglobin	Cyanhäm./ photometrisch
Thrombozyten	Impedanz
MCH	Berechnung
MCV	Berechnung
MCHC	Berechnung
Diff.-BB	Impedanz+überlagerte Hochfrequenzmessung

5.5 Bestimmung der Fettsäure in den Cholesterinestern

Die Analyse des AA/EPA-Quotienten wurde im Walter-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie in München bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung vorgenommen.

Für die Bestimmung der Parameter wurden 10 ml Heparinblut benötigt. Die Bestimmung der FS erfolgte gaschromatographisch mit einem Hewlett Packard 5890 Serie II. Dieser war mit einem Split-Kapillar-Einlasssystem und einem Flammenionisationsdetektor (FID) sowie einer HP-Fused-Silika-Kapillarsäule (Hewlett-Packard crosslinked FFAP 50m x 0,32mm x 0,52µm – polare stationäre Phase Polyethylenglykol) ausgerüstet. Die Signalaufzeichnung erfolgte mit einem Hewlett-Packard 3396 Serie II Integrator. Als Trägergas diente Helium, die Gesamtflussrate betrug 25 ml/min, die Flussrate am Splitausgang 50 ml/min. Die Injektionstemperatur wurde auf 220°C, die Detektortemperatur auf 300°C eingestellt.

Die Ofentemperatur wurde für 2 Minuten bei 180°C belassen, danach mit 2°C/min gesteigert, bis eine Endtemperatur von 230°C erreicht war. Das Programm wurde nach 40 Minuten gestoppt. Für die Varianz zwischen den Proben wurde eine Toleranz der Retentionszeit von $\pm 5\%$ zugelassen.

Das Ergebnis wurde als prozentualer Anteil der einzelnen Fettsäuremethylester (area%) an der Gesamtpeakfläche aller identifizierten und kalibrierten Fettsäuremethylesten dargestellt.

Aus den prozentualen Anteilen der AA und der EPA wurde der Quotient (AA/EPA) berechnet.

5.6 Ausschluss möglicher Fehlerquellen bei der EPA-Zufuhr

Entsprechend den Versuchsbedingungen sollten in den ersten drei Monaten 300 mg EPA und in den folgenden zwei Monaten 600 mg EPA zugeführt werden. Um alle möglichen nutritiven Quellen der EPA zu erfassen, wurde von den Teilnehmern jeder Fischverzehr protokolliert und von mir berechnet. Zu den Versuchsbedingungen gehörte der Verzicht auf mittelfette bis fette Fische. Der Verzehr von Magerfischen war in Maßen erlaubt. Magerfische enthalten 30mg bis 100mg EPA pro 100 g, so dass bei entsprechenden Angaben die zusätzliche Zufuhr von EPA berechnet werden konnte. Zusammen mit den Daten aus dem FFT über die Fischverzehrsgewohnheiten der Teilnehmer, aus den

Ernährungsprotokollen und den Angaben aus der Ernährungsberatung wurde die zusätzliche EPA-Zufuhr, die von den Patienten mit der Nahrung aufgenommen wurde, berechnet und protokolliert.

5.7 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 13.0 verwendet. Für die Versuchs – und Kontrollparameter innerhalb der Versuchsgruppen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Bei der Gruppengröße von insgesamt 31 Patienten war eine Normalverteilung nicht anzunehmen. Für die Berechnung möglicher Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen durch die Ernährung wurde daher der nicht parametrische Mann-Whitney Test benutzt.

Veränderungen der Parameter zu den Baselinedaten innerhalb einer Gruppe wurden mit dem zweiseitigen Wilcoxon-Test getestet.

Als signifikant wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$, als hochsignifikant ein p-Wert von $< 0,005$ gewertet.

Obwohl für die Zielparameter keine Geschlechtsunterschiede bekannt sind, wurden alle statistischen Tests auch nach Ausschluss der männlichen Teilnehmer durchgeführt.

Hierzu wurden ebenso die Lage- und Streuungsmaße in der EPA-Gruppe mit und ohne Männer auf mögliche Abweichungen untersucht.

6 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 31 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 4 Männer und 27 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 56 Jahren. Die anthropometrischen Daten der 31 Versuchsteilnehmer zu Studienbeginn sind in Tab. 4 dargestellt. Es bestanden hinsichtlich Größe, Gewicht und BMI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der ALA-Gruppe und der EPA-Gruppe.

Tab. 4: anthropometrische Daten der Versuchsteilnehmer

	ALA-Gruppe (n=16)	EPA-Gruppe (n=15)
Alter (Jahre)	57 ± 12	56 ± 12
[Bereich]	(36 – 73)	(40 – 77)
Größe [m]	1,65 ± 0,08	1,69 ± 0,1
Gewicht [kg]	64,1 ± 12,4	66,1 ± 11,1
BMI [kg/m ²]	23,5 ± 3,2	23,1 ± 2,3
Geschlecht [m/w]	0/16	4/11

46,7% (7 Patienten) aus der EPA-Gruppe bekamen eine Basistherapie, 33,3% (5 Patienten) nahmen Cortison und 13,3% (2 Patienten) NSAR ein. In der ALA-Gruppe hatten 62,5% (10 Patienten) eine Basistherapie, 37,5% (6 Patienten) bekamen Cortison und 25% (4 Patienten) NSAR. Länger als drei Monate vor Studienbeginn nahmen in der EPA-Gruppe 26,7% (4 Patienten) Fischölkapseln ein, in ALA-Gruppe waren es 31,25% (5 Patienten).

Von den ursprünglich 33 Patienten mussten 2 aus der ALA-Gruppe die Studie abbrechen. Eine Patientin konnte die Studie wegen einer cardialen Erkrankung nicht fortführen, die andere wurde wegen einer intestinalen Erkrankung von der Studie ausgeschlossen.

6.1 Nährstoffaufnahme

Von den insgesamt 31 Studienteilnehmern konnten 6 Patienten krankheitsbedingt (Schmerzen in den Fingergelenken) oder aus zeitlichen Gründen (Urlaub) nur 3 von 4 Ernährungsprotokollen abgeben. Zu den fehlenden Zeitpunkten wurde durch telefonischen Kontakt bei diesen Patienten sichergestellt, dass die Ernährung den Versuchsbedingungen entsprach.

Das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer vor Beginn der Studie im Hinblick auf eine AA-arme, EPA- und ALA-reiche Kost, eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien sowie einer osteoporoseprotektiven Ernährungsweise, sind in Tab. 5 zusammengefasst. 37,5% (6 Patienten) aus der ALA-Gruppe und 33,3% (5 Patienten) aus der EPA-Gruppe achteten sehr gut auf eine AA-arme Kost, 62,5% (10 Patienten) der ALA-Gruppe und 60% (9 Patienten) der EPA-Gruppe achteten gut auf AA-arme Lebensmittel in der Nahrung. Bezüglich der EPA-Zufuhr zeigte sich bei keinem Studienteilnehmer eine optimale Zufuhr. 86,6% (13 Patienten) der EPA-Gruppe und 68,75% (11 Patienten) der ALA-Gruppe wiesen eine gute Versorgung mit EPA-reichen Lebensmitteln auf. Die Zufuhr der ALA war bei 73,3% (11 Patienten) der EPA-Gruppe und bei 62,5% (10 Patienten) der ALA-Gruppe gut. Eine optimale Versorgung mit Vitaminen und Antioxidantien über die Ernährung wiesen in der ALA-Gruppe 31,3% (5 Patienten) und in der EPA-Gruppe 26,6% (4 Patienten) auf. Bei 53,3% (8 Patienten) in der EPA-Gruppe und 50% (8 Patienten) in der ALA-Gruppe entsprach das Verzehrverhalten den Vorgaben der Gesellschaft für Osteologie für eine Prophylaxe der Osteoporose.

Tab. 5: Erreichte Ernährungsziele in % vor Studienbeginn bezüglich einer anti-inflammatorischen Ernährung

Ziele der antiinflammatorischen Ernährung	EPA-Gruppe (n=15)			ALA-Gruppe (n=16)		
	sehr gut	gut	schlecht	sehr gut	gut	schlecht
Reduktion der AA in der Kost	33,3%	60%	6,6%	37,5%	62,5%	
EPA-reiche Kost		86,6%	13,3%		68,75%	31,25%
ALA-reiche Kost		73,3%	26,6%		62,5%	37,5%
Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien	26,6%	73,3%		31,5%	56,25%	12,5%
Osteoporose protektive Ernährung	53,3%	46,6%		50%	50%	

Bei den monatlichen Untersuchungsterminen konnten keine unerwünschten Wirkungen durch die verwendeten Öle und Kapseln festgestellt werden. Die Patienten der ALA-Gruppe hatten zu Beginn der Studie ein Durchschnittsgewicht von $64,1 \pm 12$ kg (Tab. 4)(Range 45 bis 83 kg). Bei 8 Patienten kam es im Laufe der erhöhten ALA-Zufuhr zu einer Gewichtszunahme zwischen 0,5 und 2,5 kg, bei einem Patienten konnte keine Gewichtsänderung beobachtet werden und bei 7 Patienten verminderte sich das Gewicht zwischen 0,5 und 3,3 kg. Damit ist gezeigt, dass durch die bei Studienbeginn getroffenen Maßnahmen, die eingehende Ernährungsberatung und die ausgeteilten Rezeptanweisungen eine sehr gute Integration der ALA in den täglichen Speiseplan gelungen war. In der EPA-Gruppe war keine Zunahme des Körpergewichts durch die Versuchsbedingungen zu erwarten. Beim Vergleich der Mittelwerte des Körpergewichts zu Beginn der Studie ($66,1 \pm 11$ kg) und am Versuchende ($66,1 \pm 10$) wird die Gewichtskonstanz bestätigt.

Die Daten der Nährstoffzufuhr während des Untersuchungszeitraumes sind in Tab. 6 zusammengefasst. Aus den monatlich abgegebenen Ernährungsprotokollen über jeweils drei relevante Tage ergab sich eine Kalorienzufuhr von 1738 ± 520 (U 1) und 1583 ± 313 kcal (U 4) in der EPA-Gruppe sowie von 1779 ± 311 (U 1) und 1696 ± 245 kcal (U 4) in der ALA-Gruppe.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle zeigte bei den Versuchspersonen eine Eiweißzufuhr zwischen 61 ± 16 g/Tag und 66 ± 18 g/Tag, eine Fettzufuhr zwischen 65 ± 18 g/Tag und 78 ± 14 g/Tag, eine Kohlenhydratzufuhr zwischen 169 ± 40 g/Tag bis 220 ± 64 g/Tag. Zwischen der EPA- und ALA-Gruppe fanden sich für die Makronährstoffe keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die LA-Zufuhr war in der EPA-Gruppe im Mittel mit $4,4 \pm 3,9$ g/Tag (U 1) und $6,1 \pm 5$ g/Tag (U 4) statistisch signifikant niedriger ($p= 0,001$) als in der ALA-Gruppe, die infolge der Verwendung von Rapsöl eine Zufuhr der LA von $12,9 \pm 6$ g/Tag (U 1) und $12,6 \pm 5$ g/Tag (U 4) hatte.

Entsprechend war in der EPA-Gruppe die Zufuhr der ALA mit $0,58 \pm 0,3$ g/Tag (U 1) bis $0,62 \pm 0,2$ g/Tag (U 4) statistisch hoch signifikant niedriger ($p= 0,001$) als in der ALA-Gruppe, deren Teilnehmer in den ersten beiden Monaten eine tägliche ALA-Zufuhr von $3,9 \pm 0,8$ g/Tag hatten und durch die Verwendung von zusätzlich 5,5 g Leinöl die ALA-Zufuhr auf $6,8 \pm 0,9$ g/Tag steigerten.

In der EPA-Gruppe blieb die AA-Zufuhr zu Beginn und am Ende der Studie konstant (U1: $0,084 \pm 0,06$ g/Tag; U4: $0,078 \pm 0,1$ g/Tag), wohingegen bei der ALA-Gruppe am Ende eine geringe Abnahme von $0,052 \pm 0,06$ g/Tag (U1) auf $0,036 \pm 0,03$ g/Tag (U4) zu verzeichnen war. Entsprechend den Studienbedingungen war die Zufuhr der EPA bei den Teilnehmern der ALA-Gruppe mit $0,018 \pm 0,02$ g/Tag (U1) und $0,009 \pm 0,03$ g/Tag (U4) sehr niedrig. In der EPA-Gruppe wurde bei der Untersuchung U1 eine Zufuhr der EPA mit der Nahrung im Mittel von $0,09 \pm 0,25$ g/Tag und $0,036 \pm 0,08$ g/Tag (U4) festgestellt.

Die Zufuhr der Makronährstoffe wurde in der ALA-Gruppe mit Eiweiß 16%, Fett 41% und Kohlenhydrate 43% der Nahrungsenergie im Durchschnitt ermittelt. Die Zufuhr der Makronährstoffe war am Ende der Studie mit Eiweiß 15%, Fett 43% und Kohlenhydrate 42% der Nahrungsenergie fast identisch. In der EPA-Gruppe

war im Durchschnitt die Zufuhr an Eiweiß 17%, von Fett 30% und von Kohlenhydraten 54% der Nahrungsenergie bei der Untersuchung U1 und bei der Untersuchung U4 mit Eiweiß 16%, Fett 32% und Kohlenhydraten 52% der Nahrungsenergie ebenfalls fast identisch.

Tab. 6: Nährstoffzufuhr [MW \pm SD]

Nährstoffe	ALA-Gruppe		EPA-Gruppe	
	U 1	U 4	U 1	U 4
kcal/d	1779 \pm 311	1696 \pm 245	1738 \pm 520	1583 \pm 313
EW [g/d]	66 \pm 18	61 \pm 16	66 \pm 18	61 \pm 14
Fett [g/d]	77 \pm 13	78 \pm 14	70 \pm 22	65 \pm 18
KH [g/d]	183 \pm 59	169 \pm 40	220 \pm 64	191 \pm 49
LA [g/d]	12,9 \pm 6 ^b	12,6 \pm 5 ^b	4,4 \pm 3,9 ^b	6,1 \pm 5 ^b
ALA [g/d]	3,9 \pm 0,8 ^a	6,8 \pm 0,9	0,58 \pm 0,3	0,62 \pm 0,2
AA [g/d]	0,052 \pm 0,06	0,036 \pm 0,03	0,084 \pm 0,06	0,078 \pm 0,1
EPA [g/d]	0,018 \pm 0,02	0,009 \pm 0,03	0,09 \pm 0,25	0,036 \pm 0,08
			+ 300 mg EPA/d	+ 600 mg EPA/d

^a hochsignifikant innerhalb der Gruppe $p \leq 0,005$

^b hochsignifikant zwischen den Gruppen $p \leq 0,005$

6.2 Klinische Parameter

9 von 15 Patienten (60%) der EPA-Gruppe waren in ihren täglichen Aktivitäten nicht eingeschränkt, in der ALA-Gruppe traf dies nur auf 5 von 16 Patienten (31%) zu. Zudem befanden sich die beiden Patienten mit der stärksten Einschränkung, die keine Tätigkeit ohne Schmerzen bzw. ohne Hilfsmittel verrichten konnten in der ALA-Gruppe (Tab. 7)

Tab. 7: Health Assesment Questionnaire

Tätigkeiten ohne Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
EPA-Gruppe				1									1	2	1	1	9
ALA-Gruppe	2	1											1	1	4	3	4

Beim Vergleich der Werte innerhalb der Gruppen zu Beginn und am Ende der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Morgensteife, der Vigorimetermessung (Kraftmessung der rechten und linken Hand), der Evaluierung mittels der globalen / funktionellen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt bzw. durch den Patienten sowie der Einschätzung der Schmerzen durch den Patienten mittels der visuellen Analogskala.

In der EPA-Gruppe fand sich bei der Vigorimetermessung der rechten Hand zu Beginn und am Ende der Studie kein signifikanter Unterschied (U0: $72,9 \pm 38$ mmHg; U4: $73,8 \pm 37$ mmHg), der geringe Anstieg der Kraftmessung der linken Hand von $68,9 \pm 36$ mmHg (U0) auf $73,5 \pm 29$ mmHg (U4) war nicht signifikant. Die rechte Handkraft der ALA-Gruppe war zu Beginn der Studie signifikant geringer ($p = 0,04$) als in der EPA-Gruppe. Der geringe Anstieg der Vigorimetermessung der rechten und linken Hand (rechts U0/U4: $43,8 \pm 26$ mmHg / $48,4 \pm 30$ mmHg; links U0/ U4: $46,4 \pm 28$ mmHg / $49,4 \pm 28$ mmHg) in der ALA-Gruppe war nicht signifikant.

Die funktionelle Einstufung der EPA-Gruppe lag zu Beginn der Studie im Mittel bei $1,93 \pm 0,7$ und war damit leicht eingeschränkt. Am Ende der Studie war die Einschränkung mit $1,6 \pm 0,6$ etwas geringer, zum Vorwert aber statistisch nicht unterschiedlich. Die ALA-Gruppe hatte mit einer Einschränkung von $2,1 \pm 0,8$ einen höheren Grad der Behinderung als die EPA-Gruppe, war aber ebenfalls in dem nur leicht eingeschränkten funktionellen Bereich und zeigte keine Änderung am Studienende.

In der ALA-Gruppe änderte sich die globale Beurteilung des Patienten durch den Arzt mit U0 $2,2 \pm 0,9$ und U4 $2,3 \pm 0,8$ nicht, in der EPA-Gruppe wurde eine Veränderung von $1,9 \pm 0,7$ (U 0) auf $2,2 \pm 0,8$ (U 4) festgestellt (Tab. 8).

Tab. 8: Vergleich von Handkraft, funktionelle-, globale Einstufung und VAS

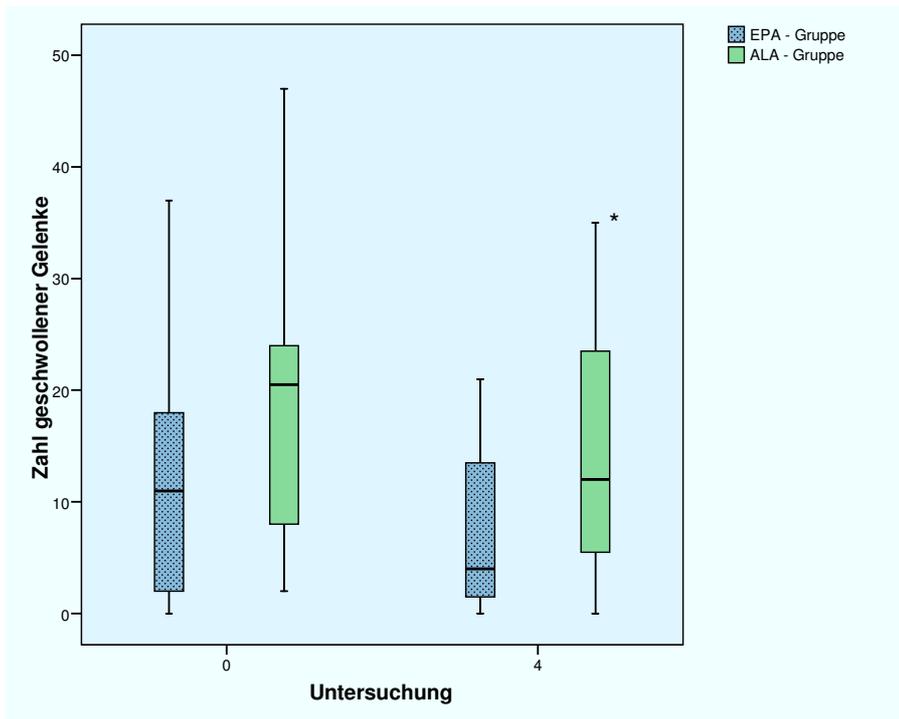
	EPA-Gruppe		ALA-Gruppe	
	U 0 [MW±SD]	U 4 [MW±SD]	U 0 [MW±SD]	U 4 [MW±SD]
Kraftmessung rechte Hand [mmHg]	72,9 ± 38 ^a	73,8 ± 37	43,8 ± 26 ^a	48,4 ± 30
Kraftmessung linke Hand [mmHg]	68,9 ± 36	73,5 ± 29	46,4 ± 28	49,4 ± 28
Funktionelle Einstufung	1,93 ± 0,7	1,6 ± 0,6	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,4
Globale Einstufung	1,9 ± 0,7	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,9	2,3 ± 0,8
Schmerzintensität (mittels VAS)	2,1 ± 1,3	2,4 ± 1,8	3,3 ± 2,1	2,8 ± 2,2

^a signifikant zwischen den Gruppen $p \leq 0,05$

Die Schmerzintensität wurde von den Patienten der EPA-Gruppe bei Beginn der Studie mit $2,1 \pm 1,3$ im Durchschnitt angegeben und nahm auf $2,4 \pm 1,8$ (U4) zu. In der ALA-Gruppe dagegen nahm die Schmerzintensität von $3,3 \pm 2,1$ (U0) auf $2,8 \pm 2,2$ (U4) ab (Tab 8).

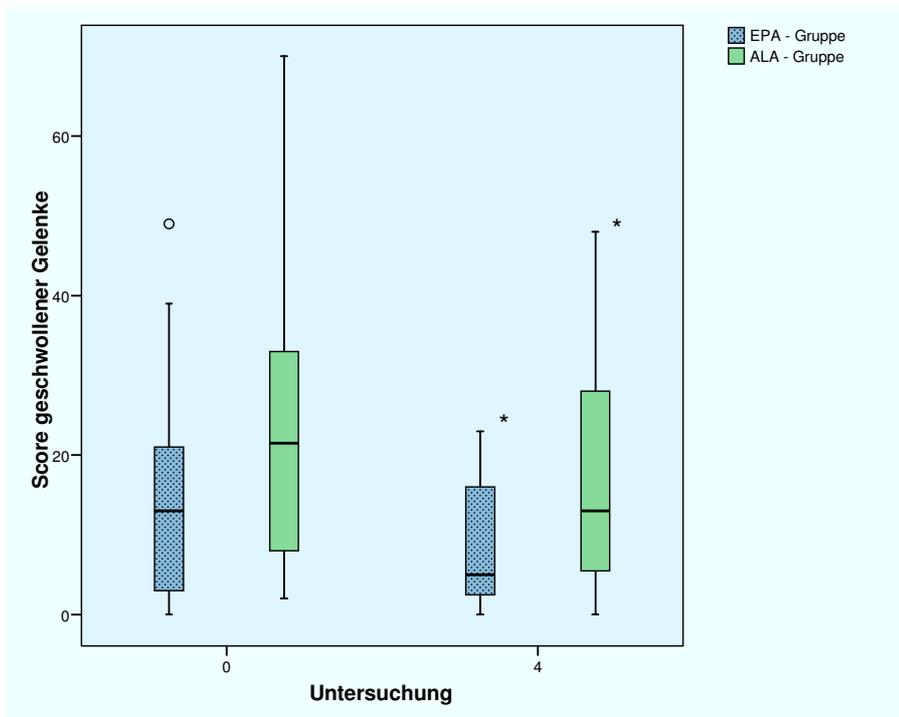
Die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit stuften die Patienten der EPA-Gruppe im Mittel mit $6,3 \pm 1,98$ und die ALA-Gruppe mit $6,7 \pm 2,23$ als nur gering eingeschränkt ein.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in der ALA-Gruppe hinsichtlich des Scores (U0/U4: $25,9 \pm 21,4 / 15,7 \pm 14,6$; $p = 0,003$) und der Zahl (U0/U4: $18 \pm 13,3 / 13,3 \pm 11,4$; $p = 0,04$) der geschwollenen Gelenke. In der EPA-Gruppe fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) für den Score der geschwollenen Gelenke (Abb. 11 und Abb. 12).



* $p \le 0,05$

Abb. 11: Zahl geschwollener Gelenke



* $p \le 0,05$

Abb. 12: Score geschwollener Gelenke

6.3 Laborparameter

Die Cholesterinwerte der ALA-Gruppe (U0: 227 mg/dl \pm 47 / U4: 202 mg/dl \pm 41) waren am Ende der Studie signifikant niedriger ($p=0,019$), das LDL-Cholesterin änderte sich statistisch signifikant von 133 \pm mg/dl \pm 41 auf 108 mg/dl \pm 32 ($p=0,012$) (Abb. 13).

In der EPA-Gruppe war eine nicht signifikante Abnahme der Cholesterinwerte von 226 \pm 45 (U0) auf 220 \pm 40 (U4) zu beobachten (Tab. 9). Bezüglich der Laborparameter gab es keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Daten mit und ohne Männer (Tab. 10).

Tab. 9: Ergebnisse des Routinelabors [MW \pm SD]

	ALA-Gruppe (n=16)		EPA-Gruppe (n=15)	
	U 0	U 4	U 0	U 4
Triglyceride	126 \pm 66	130 \pm 84	135 \pm 44 ^a	109 \pm 51
Natrium	142 \pm 3	140 \pm 2,6	141 \pm 2	140 \pm 2,6
Kalium	4,2 \pm 0,5	4 \pm 0,4	4,2 \pm 0,3	4 \pm 0,4
Kreatinin	0,8 \pm 0,1 ^b	0,8 \pm 0,1 ^b	0,9 \pm 0,1 ^b	0,9 \pm 0,1 ^b
Harnstoff	12,3 \pm 4 ^b	13 \pm 3,2	14 \pm 3 ^b	15 \pm 3,2
Cholesterin	223 \pm 48 ^a	202 \pm 41	226 \pm 45	220 \pm 40
LDL	133 \pm 41 ^a	108 \pm 32	131 \pm 40	126 \pm 39
HDL	65 \pm 15	68 \pm 21	69 \pm 25	71 \pm 22
Harnsäure	4,2 \pm 1 ^b	4,4 \pm 1,2 ^b	5 \pm 1 ^b	5 \pm 1 ^b
Kalzium	2,4 \pm 0,1 ^a	2,3 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1	2,3 \pm 0,8
Eisen	80 \pm 33	75 \pm 30	97 \pm 41	99,5 \pm 42
Ferritin	91 \pm 84	88 \pm 72	121 \pm 140	121 \pm 163
Gesamteiweiß	7,3 \pm 0,4	7,2 \pm 0,4	7,3 \pm 0,4	7,3 \pm 0,3
Albumin	4,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,2	4,1 \pm 0,3	4 \pm 0,4
CRP	0,7 \pm 1	0,8 \pm 1,3	0,4 \pm 0,5	0,4 \pm 0,6
Leukozyten	6,7 \pm 2,6	6,3 \pm 2	6,7 \pm 2,5	7,3 \pm 2,5
Hämoglobin	13,1 \pm 1	13 \pm 1,2	13,6 \pm 1,2	13 \pm 1,4
Thrombozyten	247,5 \pm 44	246 \pm 54	264 \pm 35	263 \pm 38
BKS 60	15 \pm 20	19,1 \pm 35,4	10 \pm 7,4	11 \pm 6,2

^a signifikant innerhalb einer Gruppe $p \leq 0,05$

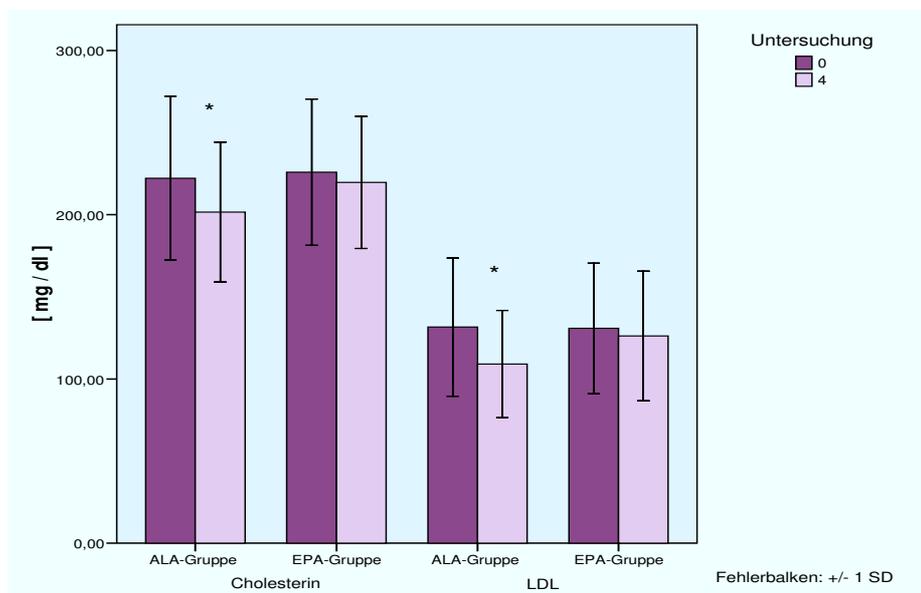
^b signifikant zwischen den Gruppen $p \leq 0,05$

Tab. 10: Vergleich der Ergebnisse des Routinelabors in der EPA-Gruppe mit und ohne Männer

	EPA-Gruppe mit Männer (n=15)		EPA-Gruppe ohne Männer (n=11)	
	U 0	U 4	U 0	U 4
Triglyceride	135 ± 44 ^a	109 ± 51	126 ± 34 ^a	101 ± 47
Natrium	141 ± 2	140 ± 2,6	141 ± 2	140 ± 3
Kalium	4,2 ± 0,3	4 ± 0,4	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3
Kreatinin	0,9 ± 0,1 ^b	0,9 ± 0,1 ^b	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Harnstoff	14 ± 3 ^b	15 ± 3,2	13 ± 2	15 ± 3
Cholesterin	226 ± 45	220 ± 40	229 ± 42	224 ± 44
LDL	131 ± 40	126 ± 39	134 ± 40	132 ± 43
HDL	69 ± 25	71 ± 22	71 ± 26	70 ± 21
Harnsäure	5 ± 1 ^b	5 ± 1 ^b	5 ± 1	5 ± 1
Kalzium	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1
Eisen	99 ± 42	99,5 ± 42	96 ± 42	101 ± 43
Ferritin	121 ± 140	121 ± 163	103 ± 161	105 ± 189
Gesamteiweiß	7,3 ± 0,4	7,3 ± 0,3	7,3 ± 0,4	7,2 ± 0,3
Albumin	4,1 ± 0,3	4 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4 ± 0,2 ^b
CRP	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,6	0,46 ± 0,5	0,4 ± 0,7
Leukozyten	6,7 ± 2,5	7,3 ± 2,5	6,7 ± 2,7	7,2 ± 2,4
Hämoglobin	13,6 ± 1,2	13 ± 1,4	13 ± 0,9	12,8 ± 0,9
Thrombozyten	264 ± 35	263 ± 38	262 ± 39	259 ± 41
BKS 60	10 ± 8	11 ± 6	9,6 ± 5,6	13,3 ± 5,5

^a signifikant innerhalb einer Gruppe $p \leq 0,05$

^b signifikant zwischen ALA- und EPA-Gruppe $p \leq 0,05$



* $p \leq 0,05$

Abb. 13: Vergleich des Gesamtcholesterins und des LDL zwischen der ALA-Gruppe (n=16) und der EPA-Gruppe (n=15)

6.4 Durch die Intervention bedingten Änderungen der versuchsrelevanten Fettsäuren

In der ALA-Gruppe erhöhten sich die prozentualen Anteile der ALA in den CE des Plasmas von $0,88 \pm 0,3\%$ (U0) auf $0,99 \pm 0,5\%$ (U4) der Gesamtfettsäuren. Erwartungsgemäß ergab sich in der EPA-Gruppe ernährungsabhängig eine prozentuale Verminderung der ALA von $0,9 \pm 0,4\%$ (U0) auf $0,7 \pm 0,2\%$ der Gesamtfettsäuren bei der Untersuchung U4 (Abb. 14).

Ernährungsabhängig verminderte sich auch in der ALA-Gruppe die EPA von $2 \pm 1,2\%$ (U0) nach 4 Monaten bei der Untersuchung U4 auf $1,4 \pm 0,6\%$. Dagegen zeigte die EPA-Gruppe einen Anstieg der EPA in den CE des Plasmas von $1,9 \pm 0,4\%$ (U0) auf $2,5 \pm 0,8\%$ (U4).

Während des 4-monatigen Ernährungsversuches verringerten sich in beiden Gruppen die prozentualen Anteile der AA von $5,4 \pm 1,5\%$ auf $5,3 \pm 1,1\%$ (ALA-Gruppe) und von $5,9 \pm 1,7\%$ auf $5,7 \pm 2\%$ (EPA-Gruppe).

Der AA/EPA-Quotient nahm in der ALA-Gruppe zunächst von $3,9 \pm 2\%$ (U0) auf $4,6 \pm 1,4\%$ (nach 2 Monaten) zu und erreichte am Ende der Studie mit $3,87 \pm 1,5\%$ (U4) wieder in etwa seinen Ausgangswert.

In der EPA-Gruppe sank der AA/EPA-Quotient signifikant ($p = 0,01$) von $3,9 \pm 3\%$ (U0) auf $2,65 \pm 1,8\%$ (U4) (Tab. 11).

Bezüglich der Verteilung der FS in den CE des Plasmas beim Vergleich der Werte mit und ohne Männer gab es keine signifikanten Unterschiede (Tab. 12).

Tab. 11: Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE

	ALA-Gruppe (n=16)			EPA-Gruppe (n= 15)		
	U 0	U 2	U 4	U 0	U 2	U 4
LA	$47 \pm 7,8$	$48 \pm 7,7$	47 ± 9	$48,5 \pm 5,4$	$47,7 \pm 7$	$43 \pm 6,5^b$
ALA	$0,88 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,99 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,2^b$
EPA	$2 \pm 1,2$	$1,3 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,6^c$	$1,9 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,8^c$
AA	$5,4 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,7$	$5,3 \pm 1,1$	$5,9 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,8$	$5,7 \pm 2$
AA/EPA	$3,5 \pm 1,8$	$4,6 \pm 1,4$	$4 \pm 1,4^c$	$3,9 \pm 3$	$3,2 \pm 1,3$	$2,65 \pm 1,8^{b,c}$

^b signifikant innerhalb einer Gruppe $p \leq 0,05$

^c hochsignifikant zwischen den Gruppen $p \leq 0,005$

Tab. 12: Prozentuale Verteilung der Fettsäuren in den CE in der EPA-Gruppe mit (n=15) und ohne Männer (n=11)

	EPA-Gruppe (n=15)			EPA-Gruppe (n= 11)		
	U 0	U 2	U 4	U 0	U 2	U 4
LA	48,5 ± 5,4	47,7 ± 7	43,1 ± 6,5 ^a	49,2 ± 6	47,9 ± 7,5	43,9 ± 6 ^b
ALA	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,7 ± 0,2 ^b	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,7 ± 0,2
EPA	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,4	2,5 ± 0,8 ^c	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,5	2,7 ± 0,9 ^{b, c}
AA	5,9 ± 1,7	5,8 ± 1,8	5,7 ± 2	5,6 ± 1,9	5,7 ± 2	5,6 ± 2
AA/EPA	3,9 ± 3	3,2 ± 1,3	2,65 ± 1,8 ^{b, c}	4 ± 3	3,3 ± 1,5	2,65 ± 2 ^{a, c}

^a hochsignifikant innerhalb einer Gruppe $p \leq 0,005$

^b signifikant innerhalb einer Gruppe $p \leq 0,05$

^c hochsignifikant zwischen der ALA - und EPA - Gruppen $p \leq 0,005$

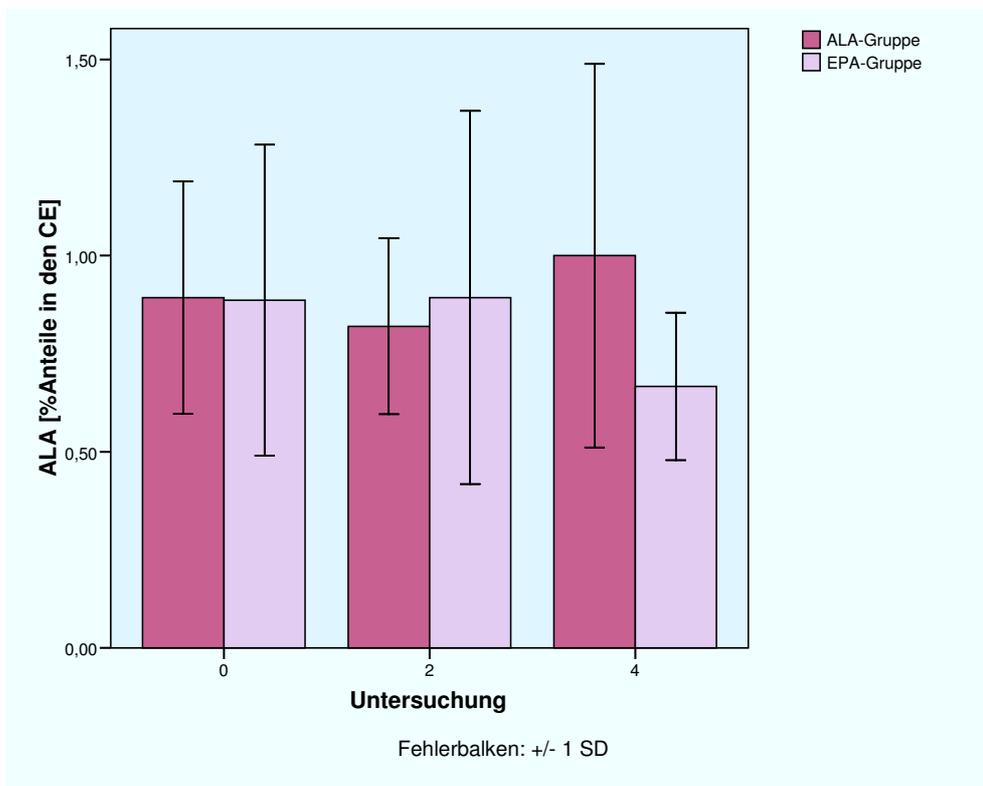


Abb. 14: prozentuale Anteile der ALA in den Cholesterinestern der Fettsäuren

Abb. 15 und Abb. 16 zeigen die Verläufe der Quotienten AA/EPA der einzelnen Patienten. In der ALA-Gruppe wurden AA/EPA-Quotienten zwischen 1,3 (P15) und 5,4 (P1) errechnet. In der EPA-Gruppe lagen die AA/EPA-Quotienten mit 1,4 (P1) und 6,3 (P9) in demselben Bereich. Die Zufuhr von 3 g ALA/Tag steigert zwar den AA/EPA-Quotienten in dieser Gruppe in einem Bereich von 2,1 (P11) bis 6,9 (P16), die Streuung nimmt jedoch nicht ab. Dagegen ist in der EPA-

Gruppe nach 2 Monaten die Streuung der Werte zwischen dem Minimum von 1,6 (P12) und dem Maximum von 4 (P3) deutlich geringer. Am Ende der Studie, nach der Zufuhr von 6 g ALA/Tag über 2 Monate fand sich in der ALA-Gruppe wieder ein niedrigerer Quotient als bei U1, der zwischen 1,9 (P10) und 6,3 (P6, P1) lag und damit annähernd wieder dem Ausgangswert entsprach. In der EPA-Gruppe fand sich im Vergleich zu U1 nach 2 Monaten Zufuhr von 0,6 g EPA/Tag eine Verminderung des Quotienten auf Werte zwischen 1 (P12) bis 3,3 (P5, P13).

Einen Überblick über den Verlauf des AA/EPA-Quotient beider Gruppen, gibt Abb. 17 anhand der gemittelten Werte (U0: EPA-Gruppe $3,9 \pm 3$ / ALA-Gruppe $3,5 \pm 1,8$; U4: EPA-Gruppe $2,65 \pm 1,8$ / ALA-Gruppe $4 \pm 1,4$).

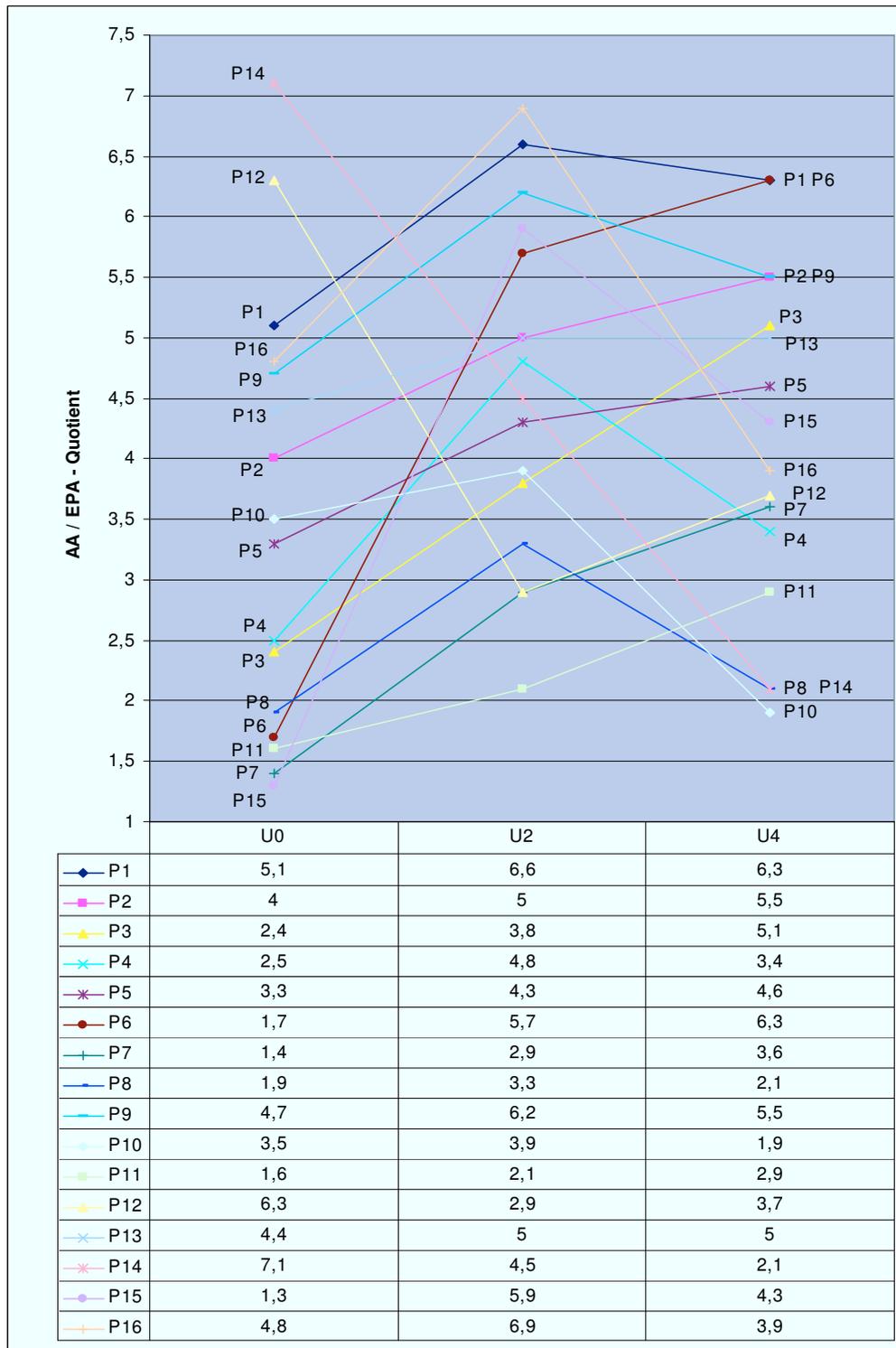
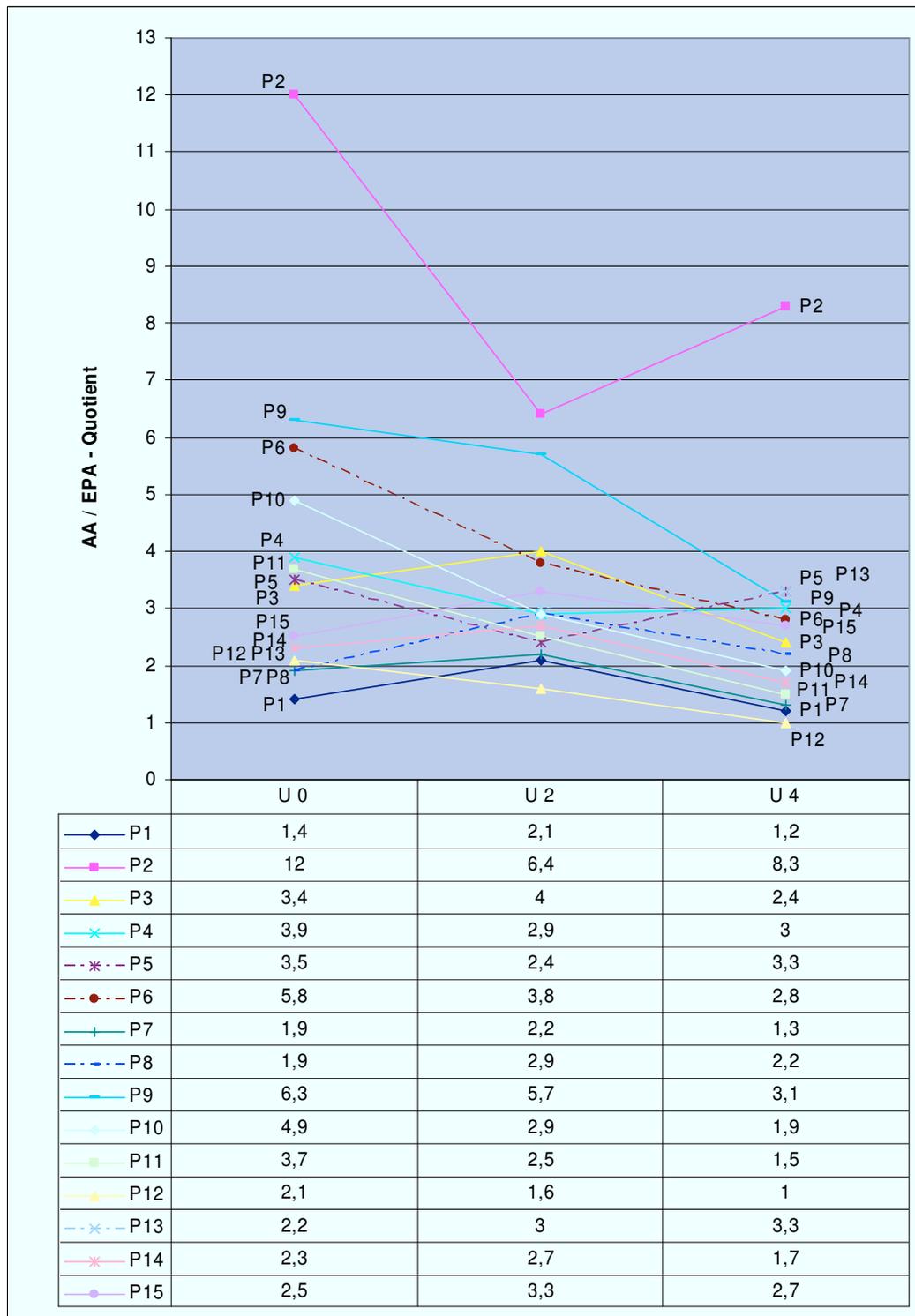


Abb. 15: Verlauf des Quotienten in der ALA-Gruppe



— Frauen
 - - - Männer

Abb. 16: Verlauf des Quotienten in der EPA-Gruppe

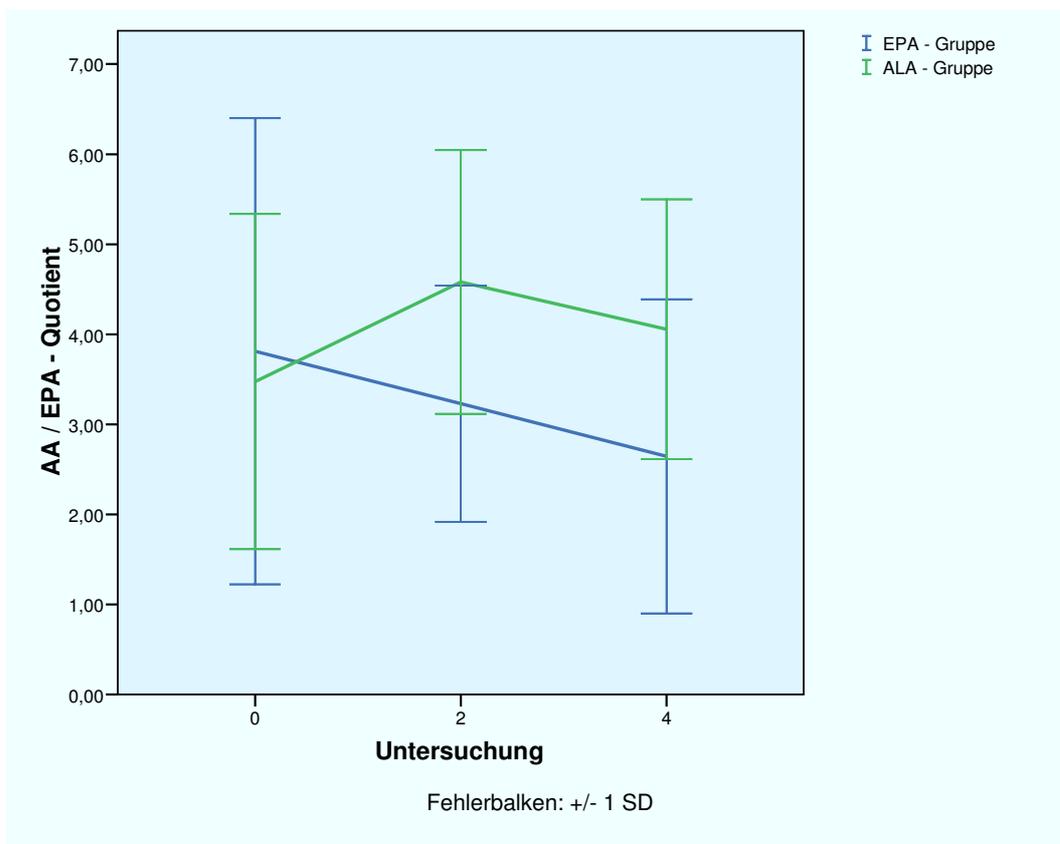


Abb. 17: Verlauf des AA/EPA-Quotienten in der EPA- und ALA-Gruppe

7 Diskussion

7.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Als Studiendesign wurde eine Kohortenstudie gewählt, da das Einbringen des Raps- bzw. Leinöls in die tägliche Speisenzubereitung ein hohes Maß an Kooperationswillen fordert. Durch dieses Studiendesign ist die Gefahr einer Selektionsbias gegeben. Da aber die Prozentanteile der FS weder vom Arzt noch vom Patienten beeinflusst werden können, ist hierdurch ein wesentlicher Einfluss auf das Studienergebnis auszuschließen. Hinsichtlich des Alters, der Größe, des Gewichtes und der Medikamenteneinnahme bestehen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die Verteilung der Geschlechter ist ein Bias nicht auszuschließen.

In der Literatur finden sich zwei Studien, die den Einfluss des weiblichen Geschlechtes auf die Konversion von ALA zu EPA untersuchen, die widersprüchliche Ergebnisse aufweisen (Burdge *et al.* 2002 b, Geppert *et al.* 2008). Die Studie von Burdge und Wootton untersucht 6 gesunde Frauen im durchschnittlichen Alter von 28 Jahren. Die Umwandlungsrate der stabil markierten ALA zu EPA war um das 2,5-fache höher (Burdge *et al.* 2005) als bei Männern in einer vergleichbaren Studie (Burdge *et al.* 2002 a). Die Autoren führen die höhere Umwandlungsrate der Frauen auf den Einfluss des Östrogens zurück. Untersuchungen mit stabilen Isotopen haben den Nachteil, dass immer nur eine Augenblickssituation zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst wird (Mantzioris *et al.* 2000) und die Berechnung auch über Compartmentmodelle unsicher ist (Rossetti *et al.* 1997). Daher hat Geppert *et al.* (2008) die möglichen geschlechtlichen Unterschiede in den FS von mononuklearen Zellen und Blutplättchen untersucht. In der Studie führten 20 Männer und 20 Frauen über 7 Tage ein Ernährungsprotokoll. Danach wurde das Fettsäurespektrum in den Phospholipidfraktionen der Thrombozyten (Lezithin und Phosphatidylethanolamin) im Nüchternplasma untersucht. Bei einer vergleichbaren Zufuhr der EPA und DHA sowie einem vergleichbaren LA:ALA-

Quotienten der beiden Gruppen konnte in dieser Untersuchung kein geschlechtsbezogener Unterschied festgestellt werden.

Das durchschnittliche Alter der Frauen in dieser Studie liegt bei 57 Jahren. Keine der Frauen gab die Einnahme von Geschlechtshormonen an. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch das Geschlecht zu überprüfen, wurden alle Daten der Zielparameter mit und ohne Einschluss der teilnehmenden Männer berechnet. Der Vergleich der Ergebnisse, die mit und ohne die teilnehmenden Männer errechnet wurden, ergab keine signifikanten Unterschiede. Auch zeigten die individuellen Verläufe bei den männlichen Teilnehmern im Vergleich zu den Frauen keine Unterschiede. Möglicherweise war der fehlende Östrogeneinfluss bei den in der Menopause befindlichen Frauen dafür verantwortlich.

Für die Resorption, den Stoffwechsel und den Einbau in die Zellmembran von präformierter EPA finden sich in der Literatur keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede. Somit kann angenommen werden, dass bei unseren Untersuchungen die eventuell bestehenden Geschlechtsunterschiede im Metabolismus der FS für die Versuchsergebnisse ohne Bedeutung sind.

7.2 Nährstoffaufnahme

Die Auswertung der 3-Tage Ernährungsprotokolle ergab in beiden Gruppen eine niedrige Energiezufuhr (ALA-Gruppe: U0 1779 ± 311 , U4 1696 ± 245 ; EPA-Gruppe: U0 1738 ± 520 , U4 1583 ± 313). Es muss von einem Underreporting ausgegangen werden, da es zu keiner Abnahme des mittleren Körpergewichts während des Untersuchungszeitraumes kam.

Häufig wird vor allem bei retrospektiven Ernährungsprotokollen vom Patienten nicht jedes verzehrte Lebensmittel aufgeführt. Ein Underreporting findet gerade bei fetthaltigeren Lebensmitteln statt, die als nicht gesund erachtet werden (Ellrott 2002). Um dies zu verhindern, wurden die Patienten dieser Studie dazu angehalten, die verzehrten Speisen immer zeitnah zu protokollieren.

Die Energie- und Fettzufuhr zwischen den Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Dies weist darauf hin, dass das Versuchsspeisenöl nicht zusätzlich

zur gewohnten Fettmenge eingenommen, sondern gut in die Speisenzubereitung integriert wurde.

Dennoch zeigte die prozentuale Verteilung der Makronährstoffe in der ALA-Gruppe eine Gewichtung des Fettes zu Lasten des Kohlenhydratanteiles (U0: Fett $41,1 \pm 4,9$; KH $42,9 \pm 7,6$ / U4: Fett $43,3 \pm 6,4$; KH $41,6 \pm 6,5$). Dadurch hatten 50% der Patienten in der ALA-Gruppe während des Untersuchungszeitraumes an Körpergewicht zugenommen, die maximale Zunahme betrug 2,5 kg.

In den Ernährungsprotokollen zeigt das LA: ALA-Verhältnis von 3:1 (U1) bzw. 2:1 (U4) in der ALA-Gruppe nach einem Monat unter 3 g ALA/Tag bzw. 6 g ALA/Tag nach 4 Monaten eine gute Adhärenz der Versuchsteilnehmer zu den Ernährungsvorgaben der Studie.

Der Quotient liegt weit unter dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung, der auf etwa 10:1 geschätzt wird (Simopulos 1991). Auch das von den D_A_CH - Referenzwerten empfohlene LA : ALA - Verhältnis von 5:1 (D_A_CH - Referenzwerte) wird von der Versuchsgruppe unterschritten. Dahingegen entspricht das LA : ALA-Verhältnis der Kontrollgruppe mit 8:1 (U0) bzw. 10:1 (U4) dem Durchschnitt der Bevölkerung und spiegelt eine in Deutschland übliche Kost wieder.

7.3 ALA in den CE des Plasmas

Die Abnahme der ALA in den CE des Plasmas der EPA-Gruppe und der Anstieg der ALA in der ALA-Gruppe zeigen eine gute Compliance beider Gruppen zu den gegebenen Ernährungsrichtlinien.

Die ALA-arme Ernährung der Kontrollgruppe führt zu einem signifikanten Absinken der ALA in den CE des Plasmas um 22% nach 4 Monaten. In der Versuchsgruppe kann nach 2 Monaten zunächst eine geringe Abnahme der ALA von $0,88 \pm 0,3\%$ auf $0,8 \pm 0,2\%$ beobachtet werden. Ein Großteil der Versuchsteilnehmer wurde aus zurückliegenden Ernährungsstudien rekrutiert und war seit Jahren mit den Prinzipien einer entzündungshemmenden Kost vertraut. Die Patienten hielten daher schon einige Monate bzw. Jahre vor Studienbeginn eine n-3-reiche Ernährung ein. Dies erklärt den hohen ALA-Gehalt in den CE des

Plasmas zu Beginn der Studie im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung. Im Rahmen einer EPIC-Studie mit 4900 Männern und Frauen betrug die durchschnittliche prozentuale ALA in den Plasmaphospholipiden $0,22 \pm 0,08\%$ (Männer) bzw. $0,23 \pm 0,09\%$ (Frauen) (Welch *et al.* 2006). Die 3 g ALA pro Tag in den ersten 2 Monaten dieser Studie lagen daher unter der von den Versuchsteilnehmern vor der Studie zugeführten ALA-Menge.

Zum Ende des Untersuchungszeitraumes stieg die ALA unter einer Zufuhr von 6 g ALA/Tag in den CE des Plasmas um 23,5% an. Die Streuung der Mittelwerte wird dabei mit zunehmendem ALA-Gehalt in den Plasma-CE um fast das zweifache größer (U0: $0,88 \pm 0,3\%$; U2: $0,8 \pm 0,2\%$; U4: $0,99 \pm 0,5\%$). Analog dazu nimmt die Streuung der Mittelwerte in der EPA-Gruppe mit sinkendem ALA-Gehalt in den CE des Plasmas ab (U0: $0,9 \pm 0,4\%$; U2: $0,9 \pm 0,5\%$; U4: $0,7 \pm 0,2\%$).

Dies ist vergleichbar mit Studien, bei denen unter einer entsprechenden Zufuhr von ALA die Änderung der n-3 FS in den Plasmaphospholipiden gemessen wurde.

Die Untersuchung an 149 zum Teil hyperlipämischen Erwachsenen zeigt einen Anstieg der ALA in den Plasmaphospholipiden nach 3 Monaten von $0,31 \pm 0,02\%$ auf $0,5 \pm 0,04\%$ unter einer Zufuhr von 4,5 g ALA/Tag. Die Streuung der Mittelwerte hat sich dabei mit zunehmender ALA in den Plasmaphospholipiden verdoppelt. Bei einer Zufuhr von 9,5 g ALA/Tag steigt die mittlere Streuung der ALA in den Plasmaphospholipiden von $0,3 \pm 0,02\%$ zu Beginn der Studie auf $0,8 \pm 0,09\%$ nach 3 Monaten noch mehr (Finnegan *et al.* 2003). Ähnlich sind die Ergebnisse einer Studie an 17 sich vegetarisch ernährenden Männern (Li *et al.* 1999). Bei einer 14-tägigen Gabe von 0,9 g ALA/Tag und einer anschließenden Erhöhung auf 3,7 g ALA/Tag für 28 Tage ändert sich die ALA in den Plasmaphospholipiden nur gering von $0,3 \pm 0,2\%$ auf $0,4 \pm 0,2\%$ mit gleichbleibender Streuung. Eine Gabe von 1,3 g ALA/Tag und einer anschließenden sehr hoch dosierten Gabe von 15,4 g ALA/Tag lässt die ALA in den Phospholipiden des Plasmas von $0,2 \pm 0,1\%$ auf $1,4 \pm 1,5\%$ ansteigen. Die Streuung der Mittelwerte ist hierbei um das 15-fache gestiegen.

Der Anstieg der ALA in den Plasmaphospholipiden dieser Studien unterscheidet sich auf Grund der verschiedenen Versuchsbedingungen. Ein wesentlicher Faktor ist wahrscheinlich die Versuchsdauer. Während bei der Untersuchung von Finnegan *et al.* (2003) die ALA nach 3 Monaten unter einer Gabe von 4,5 g ALA/Tag um ca. 60% ansteigt, beträgt bei Li *et al.* (1999) der Anstieg der ALA in den Phospholipiden nach 1 Monat ca. 30% unter einer Gabe von 0,9 g ALA/Tag und 3,7 g ALA/Tag. Bei Bestimmungen des Fettsäurespektrums in den Phospholipiden sollte die Versuchsdauer länger als ein Monat sein, da sich erst nach einem Monat der geänderten Zufuhr ein neuer steady state der FS in den Phospholipiden einstellt. Dagegen ist in den CE des Plasmas bereits nach 2 Wochen ein neuer steady state der FS zu erwarten (Steffen *et al.* 2008).

7.4 EPA in den CE des Plasmas

Untersuchungen in der Literatur zeigen, dass schon mit niedrigen Dosen (3 g/Tag) ALA ein signifikanter Anstieg der EPA im Plasma erreicht werden kann (Harper *et al.*, 2006). In unserer Studie wurde diese Zufuhr der ALA mit 35 ml Rapsöl /Tag erlangt. Die Menge konnte von den Versuchsteilnehmern ohne Probleme in die Speisenzubereitung integriert zu werden.

Die Zufuhr von 0,3 g EPA pro Tag reichte in der Kontrollgruppe aus, um den EPA-Spiegel in den Plasma - CE aufrecht zu erhalten, der vor Versuchsbeginn mit einer entzündungshemmenden Ernährung erzielt worden war. Eine Dosiserhöhung auf 0,6 g EPA pro Tag in den letzten beiden Monaten des Versuchs hatte einen Anstieg der EPA in den CE des Plasmas um 31,5% zur Folge (Tab. 11).

Der deutliche Anstieg der EPA-Spiegel durch die Gabe von Fischöl ist im Einklang mit anderen Studien (Wallace *et al.* 2003, Finnegan *et al.* 2003). Wallace *et al.* (2003) verabreichten in einer randomisierten, doppelblinden Studie an 40 gesunden Männern 3,5 g ALA/ Tag und 0,44 g/ Tag EPA+DHA. Nach 12 Wochen zeigte sich ein Anstieg der EPA in den Plasmaphospholipiden von $0,7 \pm 0,2\%$ auf $1,5 \pm 0,3\%$ der Gesamtfettsäuren. In einer Placebo-kontrollierten Studie von Finnegan *et al.* (2003) wurde den moderat hyperlipämischen Versuchsteilnehmern für 3 Monate 0,8 g / Tag EPA+DHA gegeben. Die Autoren

fanden einen Anstieg der EPA in den Plasmaphospholipiden von $0,98 \pm 0,13\%$ auf $1,69 \pm 0,22\%$ der Gesamtfettsäuren.

Bei unserem Versuch wurde am Ende der Versuchsperiode, nach 2 monatiger Zufuhr von 6 g ALA/Tag der Vorversuchswert von $2 \pm 1,2\%$ EPA in den Gesamtfettsäuren der CE nicht erreicht. Dies bedeutet, dass die EPA-Zufuhr in der Versuchsgruppe vor Versuchsbeginn effizienter die EPA-Anteile in den CE des Plasmas erhöht hatte als die im Versuchszeitraum angehobene Zufuhr der ALA. Die EPA-Anteile in den CE des Plasmas der Versuchsteilnehmer zu Beginn der Studie ($2 \pm 1,2\%$) war deutlich höher als in der deutschen Durchschnittsbevölkerung, bei der man zwischen 0,5% und 1% EPA in den CE des Plasmas gemessen hat (Adam *et al.* 2003, Linseisen *et al.* 2003, Simopoulos 1991). Die Teilnehmer an diesem Versuch hatten EPA-Anteile in den CE des Plasmas, wie man sie etwa bei RA-Patienten unter einer antiinflammatorischen Ernährung findet (Adam *et al.* 2003), bei der 2 Fischmahlzeiten pro Woche empfohlen werden.

Die EPA war in den CE des Plasmas der ALA-Gruppe zu Beginn der Studie $2 \pm 1,2\%$ der Gesamtfettsäuren und verminderte sich am Ende der ALA-Zufuhr von 6 g/Tag bei der Untersuchung U4 auf $1,4 \pm 0,6\%$. Die ALA war zu diesem Zeitpunkt in der ALA-Gruppe bei $0,99 \pm 5\%$ der Gesamtfettsäuren in den CE des Plasmas, in der EPA-Gruppe waren es nur $0,7 \pm 0,2\%$ ALA. Trotz der deutlich höheren ALA-Anteile in der Versuchsgruppe kam es zu keinem Anstieg der EPA, die in der EPA-Gruppe mit $2,5 \pm 0,8\%$ der Gesamtfettsäuren in den CE des Plasmas statistisch hochsignifikant höher war ($p < 0,005$). Dies bedeutet, dass unter unseren Versuchsbedingungen die Umwandlungsrate der ALA in die EPA bei den Versuchspersonen niedrig gewesen ist. Auffällig ist auch der vergleichsweise geringe Anstieg der ALA von $0,8 \pm 0,2\%$ der Gesamtfettsäuren in den CE bei U2, am Ende der Versuchsperiode mit 3 g ALA/Tag auf $0,99 \pm 0,5\%$ am Ende der U4. Dieser geringe Anstieg der ALA wird durch vergleichbare Ergebnisse in der Literatur bestätigt (Wallace *et al.* 2003, James *et al.* 2003) und ist deutlich unterschiedlich von den Ergebnissen mit LA (Adam *et al.* 1986). Untersuchungen an Tieren und Menschen haben gezeigt, dass die Oxidationsrate der n-3 FS deutlich höher ist als die der n-6 FS (Jones *et al.* 1985; Leyton *et al.*

1987; DeLany *et al.* 2000). Die höhere Oxidationsrate, die über 70% der gegebenen Dosis ausmacht, führt dazu, dass weniger FS zum Einbau in die Plasmalipide gelangen und dadurch der Anstieg für die n-3 FS geringer ausfällt als für n-6 FS, die eine um etwa 20 – 30% niedrigere Oxidationsrate haben.

Trotzdem ist der geringe Anstieg der EPA bei unseren Versuchspersonen unter Verdopplung der Zufuhr von ALA hierdurch nicht ausreichend erklärt. Es ist in der Literatur mehrfach gezeigt worden, dass die Aktivität der Delta-6 Desaturase keine konstante Größe ist, sondern sich als ernährungsabhängig beeinflussbar erweist (Adam 1992, Warensjö *et al.* 2008). Alle mehrfach ungesättigten FS sind Hemmstoffe der Delta-6 Desaturase, die am stärksten durch die AA gehemmt wird. Die Zufuhr der AA war in der ALA-Gruppe sowohl bei U1 ($0,052 \pm 0,06$ g /Tag) gegenüber $0,084 \pm 0,06$ g /Tag in der EPA-Gruppe, wie auch zum Untersuchungszeitraum U4 ($0,036 \pm 0,03$ vs. $0,078 \pm 0,1$ g/Tag) in der ALA-Gruppe deutlich niedriger (Tab. 9). Somit konnte von der Zufuhr der AA kein inhibitorischer Effekt auf die Umwandlung der ALA in die EPA bei den Patienten der ALA-Gruppe ausgehen.

Ein statistisch auffälliger Unterschied dagegen fand sich für die Zufuhr der LA, die in der ALA-Gruppe mit $12,9 \pm 6$ g/Tag statistisch hochsignifikant über der LA-Zufuhr der EPA-Gruppe mit $4,4 \pm 3,9$ g/Tag bei U1 und mit $12,6 \pm 5$ g/Tag gegenüber $6,1 \pm 5$ g /Tag bei der EPA-Gruppe am Ende der Versuchsperiode U4 gelegen hat (Tab. 9).

In wieweit die höhere Zufuhr der LA inhibitorisch auf die Biosynthese der EPA aus ALA wirken konnte, ist aus der Literatur nicht sicher abzuleiten. Im Allgemeinen wird der LA erst ab einer Zufuhr rate von etwa 8 g /Tag ein inhibitorischer Effekt auf die Delta-6 Desaturase zuerkannt (Adam *et al.* 2008).

Auch der Verzehr von Fleisch führt aufgrund der hohen AA-Gehalte zu einer verminderten Fähigkeit ALA zu EPA umzuwandeln (Harper *et al.* 2005). Daher sollte der Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten während des Versuchszeitraumes auf ein bis zwei Mahlzeiten pro Woche reduziert werden. Der Verzicht auf Fleisch wurde in unserer Studie nicht empfohlen, nur eine Begrenzung des Fleischverzehr, da die Patienten sich gemäß den Studienvorgaben AA-arm ernährten. Dies zeigt sowohl die Auswertung des FFT, als auch

der niedrige AA-Gehalt in den CE des Plasmas der ALA-Gruppe von $5,3 \pm 1,1\%$ bis $5,6 \pm 1,7\%$. Mit einer in den Industrienationen üblichen Kost wird mehr AA durch den Verzehr von tierischen Fetten zugeführt und man findet einen etwa doppelt so hohen AA-Gehalt in den CE des Plasmas der Durchschnittsbevölkerung (Conquer *et al.* 2002, Young *et al.* 2005).

7.5 AA/EPA-Quotient

Unter einer definierten Menge EPA in Form von Fischölkapseln konnte in der Kontrollgruppe der AA/EPA-Quotient von $3,9 \pm 3$ (U0) auf $2,65 \pm 1,8$ gesenkt werden. Dabei sank mit zunehmendem EPA-Spiegel der AA-Spiegel in den CE des Plasmas. Einen Austausch der AA in den Plasmaphospholipiden durch eine erhöhte Zufuhr der EPA konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (Calder 2002 a, Arterburn *et al.* 2006).

In der Versuchsgruppe stieg nach 2 Monaten der AA/EPA-Quotient zunächst von $3,5 \pm 1,8$ auf $4,6 \pm 1,4$ an und konnte zum Ende des Untersuchungszeitraumes auf $4 \pm 1,4$ gesenkt werden. Der Ausgangsquotient, der mit einer antiinflammatorischen Ernährung erzielt wurde, konnte somit mit einer Zufuhr von 6 g ALA/Tag wieder annähernd erreicht werden.

Studien, die als ALA-Quelle ausschließlich Leinöl verwendeten, berichten von einer Senkung des AA/EPA-Quotienten um die Hälfte bzw. von einem Anstieg der endogen gebildeten EPA um das 1,8-fache bis 2,5-fache (Young *et al.* 2005, Mantzioris *et al.* 1994, Li *et al.* 1999; Cunnane *et al.* 1995). Ausschlaggebend hierfür ist wohl die höhere Zufuhr der ALA durch einen 5- bis 6-fach höheren ALA-Gehalt des Leinöls im Vergleich zum Rapsöl.

In der Studie an 30 männlichen Probanden von Mantzioris *et al.* (1994) konnte der AA/EPA-Quotient durch den Verzehr von ALA-reichen Speisefetten von 8,9 nach 4 Wochen auf 3,6 gesenkt werden. Die Versuchsteilnehmer tauschten in diesem Versuch ihr herkömmliches Speisefett gegen ein Leinöl (55,6% ALA) und ein leinölangereichertes Streichfett (22,6% ALA) aus. Damit erzielte die Versuchsgruppe eine um das 13-fache höhere ALA-Zufuhr, als die

Kontrollgruppe. Der Verzehr von Fisch während der Studie war auf maximal 2 Mahlzeiten pro Woche reduziert, fetter Fisch war vom Verzehr ausgeschlossen. Auffällig bei unserem Versuch war, dass in der ALA-Gruppe trotz genau kontrollierter Zufuhr der ALA von 3 bzw. 6 g /Tag die prozentualen Anteile der EPA am Ende der 4-monatigen Versuchsperiode zwischen 0,8% und 3% der Gesamtfettsäuren lagen (siehe Anhang 7a). Betrachtet man die Einzelwerte der Versuchspersonen, die während der Vorversuchsperiode bereits eine erhöhte Zufuhr der EPA hatten, so findet man bereits bei U0 prozentuale Anteile der EPA bis zu 4,8% der Gesamtfettsäuren. Diese prozentualen Anteile der EPA sind offensichtlich durch die ALA-Zufuhr nicht erreichbar. Vielmehr beobachtet man bei EPA-Anteilen über 2% in den CE des Plasmas vor Versuchsbeginn eine Abnahme, während EPA-Anteile zwischen 1-2% der Gesamtfettsäuren gehalten werden konnten oder sogar gesteigert wurden. Patienten mit sehr niedrigen EPA-Anteilen in der Vorperiode zeigten auch unter 6 g ALA Zufuhr keinen überzeugenden Anstieg der EPA in den CE des Plasmas. Eine Ausnahme bildet Patient 10, der unter 6 g ALA-Zufuhr einen Anstieg der EPA in den CE des Plasmas von 1,5% (Vorversuch) auf 3% (U4) aufwies. Diese Befunde zeigen, dass ALA offensichtlich nicht in der Lage ist, hohe Prozentanteile der EPA in den CE des Plasmas aufrecht zu erhalten. Dieser Befund wurde bisher in der Literatur nicht berichtet. Zwar hat bereits Valsta *et al.* (1996) über eine nur begrenzte Umwandlung der ALA in die EPA bei gesunden Kontrollpersonen berichtet, jedoch war bei unserem Versuch die Fragestellung eine andere. Es sollte untersucht werden, ob die Zufuhr von 3 g/Tag ALA in der Lage ist, die durch 0,3 g/Tag EPA-Zufuhr beobachteten prozentualen Anteile der EPA in den CE des Plasmas zu erreichen. In der Literatur wird die Effizienz der Umwandlung von ALA in EPA unterschiedlich eingeschätzt. Während Adam *et al.* (1986) davon ausgeht, dass nur 10% der gegebenen ALA-Dosis in EPA umgewandelt werden, schätzen andere Autoren die Umwandlungsrate zwischen 7,9% und 25,7% (Arterburn *et al.* 2006, Whelan *et al.* 1996, Li *et al.* 1999). Bei unserem Versuch wurde mit 3 g/Tag exakt die 10-fache Menge an ALA gegeben, dies entspricht auch der Menge ALA, die im Rahmen einer entzündungshemmenden Kost gegeben wird. Es war somit davon auszugehen, dass die gegebene Menge ALA

zur Aufrechterhaltung der im Rahmen einer entzündungshemmenden Kost erreichten EPA-Anteile in den CE des Plasmas ausreichen würde.

Die prozentualen Anteile der EPA in den CE des Plasmas waren am Ende der ersten 2 Monate des Versuches (U2) zwischen 0,7 % und 1,9% der Gesamtfettsäuren (siehe Anhang 7a). Der Mittelwert lag mit $1,3 \pm 0,4\%$ deutlich niedriger als zu Versuchsbeginn mit $2 \pm 1,2$ (siehe Tab. 11). Damit ist gezeigt, dass die Gabe von 3 g ALA nicht in der Lage war die in der Vorversuchsperiode erreichten Spiegel der EPA aufrecht zu erhalten. Da alle Versuchsteilnehmer vor dem Versuch mindestens 3 Monate eine antientzündliche Ernährung eingehalten und Fischölkapseln eingenommen hatten, waren die prozentualen Anteile der EPA in den FS der CE deutlich höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Die EPA-Anteile in der deutschen Durchschnittsbevölkerung sind unter 1 % der Gesamtfettsäuren in den CE des Plasmas. Die Teilnehmer in der ALA-Gruppe hatten einen EPA-Anteil in den CE des Plasmas von 2%. Da die Teilnehmer der ALA-Gruppe während der Versuchszeit keine EPA in der Nahrung hatten, kann die Abnahme der EPA auf die fehlende Zufuhr zurückgeführt werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Unterschied der ALA-Zufuhr im Vergleich zur Vorversuchsperiode zu gering war, um die Anteile der EPA auf den Vorversuchswerten zu halten.

Die Erhöhung der ALA-Zufuhr auf 6 g/Tag ließ die EPA nur bei 4 der 16 Versuchspersonen ansteigen, während bei 12 Versuchspersonen kein weiterer Anstieg der EPA zu verzeichnen war. Die Zufuhr von 6 g ALA/Tag ist weitaus höher als man sie mit einer bei uns üblichen Kost erreichen kann. Man hat allerdings zu berücksichtigen, dass das Gesamtcholesterin in der ALA-Gruppe nach 4 Monaten statistisch signifikant im Mittel um 21 mg/dl gesenkt wurde. Damit hat die Quantität der CE und auch die Transportkapazität für FS in den CE abgenommen. Diese Abnahme war vor allem für das LDL-Cholesterin und nicht für das HDL-Cholesterin zu verzeichnen. Damit könnte weniger ALA zur Leber gelangt sein und deshalb die Desaturierung in geringerem Umfang erfolgt sein. Diese Annahme ist allerdings wenig wahrscheinlich, da Untersuchungen mit LA gezeigt haben, dass erst ab einer Zufuhr von 10 g/Tag die Transportkapazität in den CE limitiert wird und dann die Oxidationsrate der im Überschuss gegebenen

FS ansteigt (Adam *et al.* 2008). Es ist allerdings bekannt, dass die Oxidationsrate der n-3 FS bei etwa 60% der oral gegebenen Dosis liegt, während n-6 FS in einem deutlich geringeren Umfang primär der Oxidation zugeführt werden (Leyton *et al.* 1987). Allerdings ist dieser Prozentsatz bis zu einer weit über 10 g/Tag liegenden Dosis der ALA konstant (Adam *et al.* 1984). Deshalb kann man davon ausgehen, dass die Oxidationsrate der ALA nicht für den fehlenden Anstieg bei 12 Versuchspersonen verantwortlich gemacht werden kann. Unsere Befunde, und auch die in der Literatur, weisen daraufhin, dass erhebliche individuelle Unterschiede in der Aktivität der Desaturasen bestehen (Liou *et al.* 2007, Li *et al.* 1999, Goyens *et al.* 2006), die ebenfalls eine große Streubreite der ALA im Versuchskollektiv festgestellt haben.

Dies zeigt sich auch in unserem ALA-Kollektiv. Die bei U2 erreichten Anteile der EPA in den CE des Plasmas blieben bei 2 Versuchspersonen zum Vorversuchswert gleich. Bei ihnen bewirkte die gesteigerte Zufuhr der ALA einen ausreichenden Anstrom zu den desaturierenden Enzymen, sodass die EPA-Prozentanteile in den CE des Plasmas auf der erreichten Höhe gehalten werden konnten. Bei 7 Versuchspersonen war eine weitere Abnahme der EPA von U2 auf U4 in den CE festzustellen. Bei diesen Versuchspersonen muss angenommen werden, dass die Aktivität der Delta-6 Desaturase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym bei der FS-Desaturierung zu gering war, um die Verluste der EPA über die 2 Monate auszugleichen.

An unserem Versuch nahmen in der ALA-Gruppe ausschließlich Frauen teil, so dass Einflüsse durch das Geschlecht nicht zu diskutieren sind. Alle teilnehmenden Frauen befanden sich bereits in der Postmenopause, so dass hormonelle Faktoren ebenfalls unwahrscheinlich sind. Die Determinanten der Delta-6 Desaturase-Aktivität sind bisher wenig bekannt. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Zufuhr der mehrfach ungesättigten FS die Aktivität der Delta-6 Desaturase dosisabhängig vermindert (Goyens *et al.* 2006). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die Art der FS Einfluss auf die Aktivität der Delta-6 Desaturase hat (Arterburn *et al.* 2006), AA hat sich als der potenteste Hemmstoff erwiesen. Bei unserem Versuch wurde allerdings die Ernährung der Versuchsteilnehmer genau kontrolliert, so dass sich größere Abweichungen in der Zufuhr mehrfach

ungesättigten FS weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht so unterscheiden, dass die beobachteten Änderungen der Biotransformation der ALA damit erklärt werden könnten. Alle Teilnehmer der ALA-Gruppe hatten eine exakt kontrollierte Zufuhr der ALA, die Zufuhr der LA wurde zwar nicht überwacht und war mit $12,6 \pm 5$ g /Tag LA deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit $6,1 \pm 5$ g/Tag, innerhalb der Gruppe war sie jedoch kaum unterschiedlich.

Die Ernährung innerhalb der ALA-Gruppe wurde stärker kontrolliert als in der EPA-Gruppe, da die Einbeziehung des Nahrungsfettes so zu erfolgen hatte, dass die Gesamtfettzufuhr nicht wesentlich anstieg. Dies erforderte eine intensivere Schulung. Möglicherweise war dies der Grund, dass die Zufuhr der AA in der Versuchsgruppe mit $0,036 \pm 0,03$ g/Tag sogar noch niedriger als die empfohlene Zufuhr von $0,08$ g/Tag war. Die EPA-Gruppe hatte mit $0,078 \pm 0,1$ g/Tag eine fast der Empfehlung von $0,08$ g/Tag entsprechenden Zufuhr der AA. Dementsprechend war der Prozentanteil der AA in den CE des Plasmas der ALA-Gruppe mit $5,3 \pm 1,1\%$ niedriger als in der EPA-Gruppe mit $5,7 \pm 2\%$. Auch die Streuung der prozentualen AA-Anteile war in der ALA-Gruppe mit Werten zwischen $3,1\%$ und $7,6\%$ der Gesamtfettsäuren in den CE des Plasmas niedriger als in der EPA-Gruppe, deren Prozentanteile zwischen $3,3\%$ und $10,6\%$ der Gesamtfettsäuren lag (siehe Tab. 11, Anhang 8a und 8b). Bei einer erheblich niedrigeren Zufuhr der AA in der ALA-Gruppe hätte man eigentlich einen deutlich niedrigeren Wert der prozentualen AA-Anteile in den CE, im Vergleich zur EPA-Gruppe erwarten können. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die in der EPA-Gruppe zugeführte EPA zu einer Verdrängung der AA aus den CE des Plasmas führt und damit die prozentualen Anteile der AA vermindert. Offenbar konnte dieser Effekt die höhere Zufuhr der AA in der EPA-Gruppe ausgleichen. Die Zufuhr der AA schwankte innerhalb der ALA-Gruppe mit $0,036 \pm 0,03$ g/Tag deutlich weniger als in der EPA-Gruppe mit $0,078 \pm 0,1$ g /Tag (Tab. 6). Diese geringere Schwankung innerhalb der Gruppe resultierte auch in einer geringeren Schwankung der prozentualen AA-Anteile in den CE des Plasmas der Versuchspersonen (Tab. 11). Dennoch waren auch in dem ALA-Kollektiv erhebliche Schwankungen der AA-Anteile in den CE des Plasmas festzustellen, die möglicherweise ebenfalls durch individuelle Unterschiede im

FS-Stoffwechsel bedingt sind. In der Literatur gibt es hierzu nur wenige Untersuchungen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Umwandlung der ALA in die EPA individuell großen Schwankungen unterworfen ist und wahrscheinlich auch genetisch kontrolliert wird. Dabei scheint die Umwandlung der ALA in die EPA ähnlich begrenzt zu sein, wie dies für die LA zur AA in der Literatur beschrieben worden ist. Aus diesen Befunden wird deutlich, dass sich unter einer Zufuhr von pflanzlichen n-6 und n-3 FS bei gleichzeitiger Vermeidung der längerkettigen und höher desaturierten Folgeprodukte tierischer Provenienz ein AA/EPA-Quotient einstellt, der in etwa bei 4 liegt.

Bei unseren Probanden der EPA-Gruppe fand sich initial ein AA/EPA-Quotient von $3,9 \pm 3$, der sich durch eine erhöhte Zufuhr der EPA bei U4 auf $2,65 \pm 1,8$ senken ließ (Tab. 12). Dagegen stieg der AA/EPA-Quotient in der ALA-Gruppe von $3,5 \pm 1,8$ (U0) auf $4,6 \pm 1,4$ (U2) nach einer Zufuhr von 3 g ALA /Tag. Dieser Anstieg ist durch die Abnahme der EPA in den CE des Plasmas bedingt und zeigt die oben beschriebene geringe Umwandlungsrate der ALA in die EPA bei höheren EPA-Spiegeln in den CE des Plasmas. Die Erhöhung der ALA-Zufuhr auf 6 g /Tag bewirkte einen AA/EPA-Quotienten in den CE des Plasmas von $4 \pm 1,4$ bei den Teilnehmern der ALA-Gruppe (Tab. 12). Dieser Quotient liegt deutlich niedriger als epidemiologische Untersuchungen in Deutschland gefunden haben. In Deutschland, wie in den anderen westlichen Industrienationen, wird ein Quotient von über 11 in der Literatur berichtet (Young *et al.* 2005). Dagegen haben Veganer deutlich niedrigere AA/EPA-Quotienten, die vor allem durch niedrigere Spiegel der AA bedingt sind. Berichte in der Literatur weisen darauf hin, dass ein AA/EPA-Quotient von etwa 4 eine klinische Verbesserung des Patienten erwarten lässt. Eine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse wird sowohl für die Verminderung der AA in der Nahrung berichtet wie dies bei Veganern der Fall ist (Li *et al.* 1999, Mezzano *et al.* 2000), wie auch für eine erhöhte Zufuhr der EPA, wie dies von Grönlandeskimos, norwegische Küstenbewohner oder japanische Fischer in der Literatur bekannt ist (von Schacky 2004, Kromann *et al.* 1980, Hirai *et al.* 1980, Young *et al.* 2005). Beide Maßnahmen führen zu einer Abnahme des AA/EPA-Quotienten. Aus der Literatur

ist bekannt, dass ein AA/EPA-Quotient unter 4 ebenso bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen für den Patienten nützlich ist (Schnurr *et al.* 2005). Unsere hier vorgestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein AA/EPA-Quotient von 4 mit einer Zufuhr von n-3 FS pflanzlichen Ursprungs erreichbar ist, sofern auch eine vegetarisch orientierte Ernährung eingehalten wird. Dagegen führt eine hohe Zufuhr an Produkten tierischer Provenienz, wie dies in den Industrienationen der Fall ist, zu einem deutlichen Anstieg des AA/EPA-Quotienten, der mit einem Anstieg allergischer, entzündlicher, autoimmunologischer und neoplastischer Erkrankungen koinzidiert. Eine höhere Zufuhr an AA mit tierischen Produkten kann offensichtlich durch einen vermehrten Fischverzehr, wie dies bei unserer Untersuchung durch die Gabe von Fischölkapseln simuliert wurde, ausgeglichen werden. Diese Untersuchungen zeigen erstmals, dass eine Ernährungstherapie mit pflanzlichen n-3 FS auch eine Ernährungsberatung hinsichtlich einer wünschenswerten Zufuhr der AA erforderlich macht.

7.6 Klinische Parameter

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Einhalten einer entzündungshemmenden Kost für drei Monate. Eine Besserung der klinischen Entzündungszeichen durch eine erhöhte Zufuhr von Fischölfettsäuren tritt nach ca. 2-3 Monaten auf (Cleland *et al.* 2003). Eine Besserung des Gelenkstatus, der Dauer der Morgensteife, der Griffstärke und der globalen sowie der funktionellen Einstufung durch Verminderung der AA oder Erhöhung der EPA in der Ernährung von RA- Patienten konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen gezeigt werden (Adam 2003, Kjeldsen-Kragh *et al.* 1991, James *et al.* 1997, Kremer *et al.* 1985, Kremer *et al.* 1990, Kremer *et al.* 1995; Fortin *et al.* 1995). Aus der Literatur ist bekannt, dass die Wirkung der n-3 FS während eines halben Jahres nach Beginn der Ernährungstherapie zunehmen kann, danach ist nur noch eine marginale weitere Besserung der klinischen Entzündungszeichen zu erwarten (Adam *et al.* 2003). In einer Metaanalyse zeigen James *et al.* (1997), dass die Menge der gegebenen Fischölfettsäuren nur die Zeitspanne bis zu einer messbaren

Besserung der Entzündungszeichen beeinflusst, auf den Grad der Besserung kann jedoch kein Einfluss genommen werden.

In unserer Studie hielten viele Versuchsteilnehmer diese Kostform schon länger als 6 Monate vor Studienbeginn ein, daher war eine weitere Besserung des klinischen Befundes nicht zu erwarten. Nach einem Untersuchungszeitraum von 4 Monaten konnte in beiden Gruppen ein geringer Anstieg der Griffstärke festgestellt werden. In der funktionellen und globalen Einstufung ist zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bemerkbar. Die Schmerzintensität ist nach 4 Monaten mit $2,4 \pm 1,8$ in der EPA-Gruppe und $2,8 \pm$ in der ALA-Gruppe annähernd gleich. In der ALA-Gruppe ist am Ende der Studie ein signifikanter Rückgang der Zahl und des Scores der geschwollenen Gelenke zu beobachten, obwohl der AA/EPA-Quotient im Vergleich zum Beginn der Untersuchung gering gestiegen war (U0: $3,5 \pm 1,8$; U4: $4 \pm 1,4$).

Aufgrund des signifikant niedrigeren AA/EPA-Quotienten in der EPA-Gruppe wäre ein deutlicherer Rückgang der klinischen Entzündungszeichen in dieser Gruppe anzunehmen gewesen. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass mit einem AA/EPA-Quotient von <4 kein größerer Benefit bezüglich der Entzündungssymptome zu erwarten ist.

Unsere Versuchsteilnehmer hatten durch eine entzündungshemmende Ernährung einen AA/EPA-Quotienten zu Beginn der Studie von 3,5 (ALA-Gruppe) bzw. 3,9 (EPA-Gruppe). Mit einer ALA-Zufuhr von 6 g ALA/Tag bzw. einer EPA-Zufuhr von 0,3 g EPA/Tag konnte ein AA/EPA-Quotient von <4 gehalten werden.

7.7 Plasmalipide

Nach 4 Monaten war in der ALA-Gruppe eine statistisch signifikante Abnahme des Gesamtcholesterins und des LDL - Cholesterins zu beobachten. Beide Gruppen hatten eine vergleichbare Hintergrundiät mit in etwa vergleichbarem Cholesteringehalt. Die verabreichten Fischölkapseln enthielten ebenfalls kein Cholesterin. Da auch keine größeren Unterschiede zwischen den Mittelwerten des Gewichtes beider Gruppen zu beobachten waren, die ALA-Gruppe sogar eine Gewichtszunahme bei 8 Patienten zwischen 0,5 und 2,5 kg aufwies, lassen sich

außer dem erhöhten Verzehr von ALA durch die pflanzlichen Speiseöle keine Gründe für die Cholesterinabnahme im Plasma der ALA-Gruppe aufzeigen.

Die nahezu unveränderten Triglyceridwerte in der ALA-Gruppe zeigen, dass die Gesamtfettzufuhr nicht durch den höheren Verzehr an ALA-reichen Ölen erhöht wurde und die Fettzufuhr in dieser Gruppe gut kontrolliert war.

In der Literatur findet man vergleichbare Auswirkungen einer erhöhten ALA-Zufuhr auf die Plasmalipide. Bemelmans *et al.* (2002) untersuchten in der MARGARIN-Studie (Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groning Dietary Intervention) die Wirkung einer erhöhten ALA-Zufuhr auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. In die Studie wurden Personen (124 Männer und 158 Frauen) aufgenommen, die ≥ 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Sie wurden doppelblind und randomisiert dem Verzehr einer ALA-reichen Margarine (46% LA, 15% ALA, n = 114) oder einer LA-reichen Margarine (58% LA, 0,3% ALA, n= 168) zugeteilt. Die Zufuhr der ALA betrug in der ALA- bzw. in der LA-Gruppe 6,3 g ALA/ Tag bzw. 1,0 g ALA/Tag. Es wurden Untergruppen gebildet, so dass jeweils eine ALA- und LA-Gruppe entstand, deren Ernährung einer mediterranen Kost entsprach und eine ALA- und LA-Gruppe deren Ernährung sich an den dänischen Ernährungsrichtlinien orientierte. Nach 2 Jahren waren in allen Gruppen das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin nach Korrektur für die Ausgangswerte, Geschlecht und lipidsenkenden Medikamente gesenkt, jedoch konnte in den ALA-Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Wilkinson *et al.* (2005) untersuchten in einer randomisierten Studie an 57 Männern die Wirkung von Leinöl (FXO), Sonnenblumenöl allein (SO) und in Kombination mit Fischöl (SOF). Mit der Zufuhr der jeweiligen Speiseöle wurde in der Kost ein n-6 : n-3-Verhältnis von 0,5 (FXO), 27,9 (SO) und 5,2 (SOF) erreicht. Die Autoren stellten eine signifikante Abnahme des Gesamtcholesterins unter Leinöl um 12,3% (p = 0,001), unter Sonnenblumenöl um 7,3% (p = 0,003) und in Kombination mit Fischöl eine Abnahme um 7,6% (p = 0,014) nach 12 Wochen fest. Die signifikante Änderung der Plasmatriglyceride um - 23% unter Fischöl war mit der von uns beobachteten Abnahme in der EPA-Gruppe vergleichbar und ist konsistent mit Ergebnissen anderer Arbeiten (Burchard *et al.* 1988, Rambjor *et al.* 1996, Stark *et al.* 2004).

8 Zusammenfassung

An 31 Patienten (4 Männer, 27 Frauen) mit einer nach den ACR-Kriterien gesicherten rheumatoiden Arthritis wurde untersucht, ob sich eine vergleichbare Wirkung der ALA aus Speiseöl mit EPA aus Fischöl auf den AA/EPA-Quotienten in den CE des Plasmas erzielen lässt.

Alle Patienten hielten mindestens drei Monate vor Studienbeginn eine entzündungshemmende Ernährung ein und hatten damit zu Beginn der Studie einen AA/EPA-Quotienten von < 4 . Das Kollektiv wurde nach Alter und BMI stratifiziert und in zwei Gruppen eingeteilt. Über jeweils 2 Monate wurde eine EPA-Zufuhr (EPA-Gruppe) von 0,3 g/Tag (1 Fischölkapsel EPAMAX) und 0,6 g/Tag (2 Fischölkapseln) mit einer ALA-Zufuhr (ALA-Gruppe) von 3 g/Tag (35 ml Rapsöl) und 6 g/Tag (35ml Rapsöl + 5,5ml Leinöl) verglichen. Die Patienten hielten eine AA-arme (≤ 80 mg/Tag) Ernährung ein, Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an ALA oder EPA wurden vom Verzehr ausgeschlossen.

Ein Ernährungsupdate mittels eines 3-Tage-Ernährungs-Beschwerdeprotokoll erfolgte monatlich, jeden zweiten Monat wurde eine internistisch-rheumatologische und laborchemische Untersuchung durchgeführt sowie die gaschromatographische Bestimmung der FS in den CE, aus denen der AA/EPA-Quotient berechnet wurde.

Die Ernährungsprotokolle und ein LA:ALA-Verhältnis von 2:1 bis 3:1 in der ALA-Gruppe sowie von 8:1 bis 10:1 in der EPA-Gruppe zeigten eine gute Adhärenz der Teilnehmer zur vorgeschriebenen Kost.

In der ALA-Gruppe nahm unter 3 g ALA/Tag die ALA in den CE des Plasmas von $0,88 \pm 0,3\%$ auf $0,8 \pm 0,2\%$ ab und stieg unter 6 g ALA/Tag in den letzten beiden Monaten um 23,5% auf $0,99 \pm 0,5\%$. Die EPA in den Plasma-CE fiel in den ersten 2 Monaten von $2 \pm 1,2\%$ auf $1,3 \pm 0,4\%$ und nahm unter 6 g ALA/Tag gering zu auf $1,4 \pm 0,6\%$. Entsprechend nahm der AA/EPA-Quotient in der ALA-Gruppe von anfänglichen $3,5 \pm 1,8\%$ auf $4,6 \pm 1,4\%$ nach 2 Monaten zu und fiel nach vier Monaten auf $4 \pm 1,4\%$.

In der EPA-Gruppe blieb die ALA in den Plasma-CE in den ersten beiden Monaten unverändert und nahm nach vier Monaten signifikant von $0,9 \pm 0,5\%$ auf $0,7 \pm 0,2\%$ ($p \leq 0,05$) ab. Unter 0,3 g EPA/Tag konnte die EPA in den CE des Plasmas gehalten werden und nahm unter einer Zufuhr von 0,6 g EPA/Tag von $1,9 \pm 0,4\%$ auf $2,5 \pm 0,8\%$ zu. Der AA/EPA-Quotient nahm entsprechend in den vier Monaten signifikant ($p \leq 0,05$) von $3,9 \pm 3\%$ auf $2,65 \pm 1,8\%$ ab.

Nur in der ALA-Gruppe verminderte sich das Gesamtcholesterin signifikant ($p \leq 0,05$) von $223 \pm 48\text{mg/dl}$ auf $202 \pm 41\text{mg/dl}$ und das LDL- Cholesterin von $133 \pm 41\text{mg/dl}$ auf $108 \pm 32\text{mg/dl}$ ($p \leq 0,05$).

Eine statistisch signifikante Abnahme der Zahl ($p \leq 0,05$) und des Scores ($p \leq 0,05$) der geschwollenen Gelenke konnte in der ALA-Gruppe beobachtet werden, in der EPA-Gruppe nahm der Score der geschwollenen Gelenke signifikant ($p \leq 0,05$) ab.

Die Studie zeigt, dass sich ALA entsprechend der Zufuhr mit der Nahrung in den CE des Plasmas anreichert. Mit einer entzündungshemmenden Kost, die unsere Versuchsteilnehmer mindestens drei Monate vor Studienbeginn eingehalten hatten, werden mehr als 3 g/Tag ALA zugeführt. Deshalb beobachteten wir bei den Studienteilnehmern nur einen Anstieg der ALA in den Plasma-CE nach einer zweimonatigen ALA-Zufuhr von 6 g/Tag. Auffällig waren die erheblichen individuellen Unterschiede in den erreichten prozentualen ALA-Anteilen in den CE des Plasmas. Da die Ernährung der Versuchsteilnehmer bezüglich der Zufuhr der mehrfach ungesättigten FS standardisiert war, kommen genetische Unterschiede dafür in Betracht. Durch den Verzehr von 6 g ALA/Tag im Rahmen einer entzündungshemmenden Ernährung wird ein AA/EPA-Quotient von etwa 4 erreicht, der als ernährungstherapeutisch empfehlenswert angesehen werden kann.

Literatur

Adam O., Beringer C., Kless T., Lemmen C., Adam A., Wiseman M., Adam P., Klimmek R., Forth W.: Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003, 23:27-36

Adam O., Krämer K.: Antioxidantientherapie bei chronischer Polyarthrit. *Med Klin* 1995, 90 (Suppl 1): 27-31

Adam O., Tesche A., Wolfram G.: Impact of linoleic acid intake on arachidonic acid formation and eicosanoid biosynthesis in humans. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids* 2008, doi:10.1016/j.plefa.2008.09.007

Adam O., Wolfram G., Zöllner N.: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic acid and effects of alpha-linolenic acid in the diet on eicosanoid biosynthesis in man. *Washington Spring Symposium*, Raven Press, New York 1984

Adam O., Wolfram G., Zöllner N.: Effect of α -linolenic acid in the human diet on linoleic acid metabolism and prostaglandin biosynthesis. *J Lipid Res* 1986, 27: 421-426

Adam O., Wolfram G., Zöllner N.: Prostaglandin formation in man during intake of different amounts of linoleic acid in formula diets. *Ann Nutr Metab* 1982;26(5):315-23

Adam O.: Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose. *Walter Hädecke Verlag*, Weil der Stadt, 2002

Adam O.: Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. In: Biesalski H., Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H. (Hrsg.) *Ernährungsmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1999: 575- 584

Adam O.: Ernährung und Diät. In: H.Zeidler, J. Zacher, F. Hiepe (Hrsg.). *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001: 421-432

Adam O.: Immediate and long range effects of the uptake of increased amounts of arachidonic acid. *Clin Investig* 1992, 70: 721-727

Adam O.: Rheumatische Erkrankungen. In: P. Schauder, G. Ollenschläger (Eds.) *Ernährungsmedizin, Prävention und Therapie*, Urban und Fischer-Verlag, München, 2003: 236-247

Adam O.: Rheumatische Erkrankungen. In: Schauder P., Ollenschläger G. (Hrsg.) Ernährungsmedizin Prävention und Therapie, Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 2. Auflage 2003: 863-874

AOK – Die Gesundheitskasse. Versteckte Fette.
<http://www.aok.de/bund/texte/essen/fettfalle/versteckt.php>

Arterburn L., Hall E., Onken H.: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Nutr* 2006, 83 (suppl): 1467-76

Bemelmans W., Broer J., Feskens E., Smit A., Muskiet F., Lefrandt J., Bom V., May J., Meyboom-de Jong B.: Effect of an increased intake of α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002, 75: 221-7

Beri D., Malaviya A., Shandilya R., Singh R.: Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988, 47: 69-72

Blake DR., Wunyard P.: Vitamin E in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1991, 123: 354-357

Burchard H.-U., Tischendorf F. W.: Die Auswirkungen der Einnahme von Lebertran auf den Blutfettspiegel, das Lipoproteinprofil und die Blutungszeit. *Zeitschrift für Ernährungswiss* 1988, 27:222-228

Burdge G., Calder P.: Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005, 45: 581-597

Burdge G., Jones A., Wootton S.: Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -Linolenic acid metabolism in young men. *British Journal of Nutrition* 2002, 88: 355-363 (a)

Burdge G., Wootton S.: Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *British Journal of Nutrition* 2002, 88: 411-420 (b)

Burr G.O., Burr M.M.: A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929, 82: 345-351

Calder P.: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceedings of the Nutrition Society* 2002, 61: 345-358 (a)

Calder PC., Yaqoob P., Thies F., Wallace FA., Miles EA.: Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002, 87 Suppl 1: 31-48 (b)

- Canter P.H.**, Wider B., Ernst E.: The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2007, 46: 1223-1233
- Caughey G.**, Mantzioris E., Gibson R., Cleland L., James M.: The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 116-22
- Chilton F.**, Patel M., Fonteh A., Hubbard W., Triggiani M.: Dietary n-3 fatty acid effects on neutrophil lipid composition and mediator production. 1993, 91 January: 115-122
- Ciubotaru I.**, Lee Y-E., Wander RC.: Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem* 2003, 14:513-521
- Cleland L.**, Proudman S., Hall C., Stamp L., McWilliams L., Wylie N., Neumann M., James M.: A biomarker of n-3 compliance in patients taking fish oil for rheumatoid arthritis. *Lipids* 2003, 38: 419-424
- Cleland LG.**, James MJ.: Fish oil and rheumatoid arthritis: antiinflammatory and collateral health benefits. *Journal of Rheumatology* 2000 Oct, 27 (10): 2305-7
- Conquer J.**, Roelfsema H., Zecevic J., Graham T., Holub B.: Effect of exercise on FA profiles in n-3 FA-supplemented and -nonsupplemented premenopausal women. *Lipids* 2002, 37: 947-951
- Croft KD**, Codde JP, Barden A, Vandongen R, Beilin LJ: Effect of dietary fish oils on the formation of leukotriene B4 and B5, thromboxane and platelet activating factor by rat leukocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1988 Jul;15(7):517-25
- Cunnane S.**, Hamadeh M., Liede A., Thompson L., Wolever T., Jenkins D.: Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 1995, 61: 62-8
- D_A_CH - Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr** Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau/Braus 2000
- Davis TA**, Gao L, Yin H, Morrow JD, Porter NA: In vivo and in vitro lipid peroxidation of arachidonate esters: the effect of fish oil omega-3 lipids on product distribution. *J Am Chem Soc*. 2006 Nov 22;128(46):14897-904

DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA: Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000 Oct;72(4):905-11

Demmelmair H., Iser B., Rauh-Pfeiffer A., Koletzko B.: Comparison of bolus versus fractionated oral applications of [¹³C]-linoleic acid in humans. *Eur J Clin Invest* 1999, 29 (7):603-609

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) (Hrsg.): Ernährungsbericht 2004

Dilg B., Adam O.: Verlaufskontrollen des Ernährungszustandes von Patienten unter Sondenernährung mittels Vigorimetrie im Vergleich zu bekannten Parametern. *Ernährungs-Umschau* 2002, 49 Heft 8: 300-304

Dwyer J., Allayee H., Dwyer K., Fan J., Wu H., Mar R., Lusic A., Mehrabian M.: Arachidonic 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. 2004, 350: 29-37

Edelmann E.: Rheumatoide Arthritis-Keine Alte-Leute-Krankheit. *Notfallmedizin* 2003, 29: 340-346

Ellrott T.: Neue Methoden zur Erfassung des Verzehrs. *Ernährungsumschau* 2002, 7: 25-28

Emken E., Adolf R., Gulley M.: Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochemica et Biophysica Acta* 1994: 277-288

Felson D., Anderson J., Boers M., Bombardier C., Chernhoff M., Fried B., Furst D., Goldsmith C., Kieszak S., Lightfoot R., Paulus H., Tugwell P., Weinblatt M., Widmark R., Williams J., Wolfe F.: The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993, 36, 6: 729- 740

Finnegan Y., Minihane A., Leigh-Firbank C., Kew S., Meijer G., Muggli R., Calder P., Williams C.: Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 783-95

Fortin P., Lew R., Liang M., Wright E., Beckett I., Chalmers T., Sperling R.: Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1995, 48, 11: 1379-1390

Gärtner R., Manz F., Grossklaus R.: Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. *Exp Clin endocrinolo Diabetes* 2001, 109: 2-7

Geppert J., Neville M., Min Y., Lowy C., Ghebremeskel K., Crawford M.: Does gender influence polyunsaturated fatty acid composition of mononuclear cells and platelets? 8th Biennial International Scientific Meeting of ISSFAL, Kansas City, Missouri (USA), May 2008, 17-22

Goyens P., Spilker M., Zock P., Katan M., Mensink R.: Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 44-53

Harper C., Edwards M., DeFilipis A., Jacobson T.: Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr* 2006, 136: 83-87

Haugen M., Kjeldsen-Kragh J., Førre Ø.: A pilot study of the effect of an elemental diet in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1994, 12: 275-279

Hirai A., Hamazaki T., Terano T., Nishikawa T., Tamura Y., Kumagai A.: Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980, 2: 1132-1133

Hisakawa N., Nishiya K., Tahara K., Matsumori A., Hashimoto K.: Down regulation by iron of prostaglandin E2 production by human synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 1998, 57: 742-746

Hussein N., Ah-Sing E., Wilkinson P., Leach C., Griffin B., Millward J.: Long-chain conversion of [¹³C] linoleic acid and α -linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *Journal of Lipid Research* 2005, 46: 269-279

Innis SM.: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 1991;30(1):39-103

ISSFAL Recommendations 2004

Jacobson T. A.: Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008, 87(suppl): 1981-1990

James M. J., Cleland L.: Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997, 27: 85-97

James M. J., Gibson R., Cleland L.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000, 71 (suppl): 343-8

James M. J., Ursin V., Cleland L.: Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 1140-5

Jaswal S., Mehta H.C., Sood A.K., Kaur J.: Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clinica Chimica Acta* 2003, 338: 123-129

Jones PJ, Pencharz PB, Clandinin MT. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr* 1985;42:769-77.

Jung U.J., Torrejon C., Tighe A.P., Deckelbaum R.J.: n-3 fatty acids and cardiovascular disease: mechanisms underlying beneficial effects. *Clin Nutr* 2008; 87 (suppl): 2003-2009

Kanis J.A., Johansson H., Johnell O., Oden A., De Laet C., Eisman J.A., Pols H., Tenenhouse A: Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005, 16: 737-742

Kasper H., Wild M., Burghardt W.: Ernährungsmedizin und Diätetik. Urban und Fischer Verlag, 10. Auflage 2004

Kelder B., Mukerji P., Kirchner S., Hovanec G., Leonard A., Chuang L., Kochick J., Huang Y.: Expression of fungal desaturase genes in cultured mammalian cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2001, 219: 7-11

Keyßer G.: Gibt es sinnvolle Diätvorschläge für Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Z Rheumatol* 2001, 60: 17-27

Kinsella J.E., Broughton K.S., Whelan J.W.: Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1990, 1: 123-141

Kjeldsen-Kragh J., Haugen M., Borchgrevink C., Førre Ø.: Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis- status: two years after introduction of the diet. *Clinical rheumatology* 1994, 13, 3: 475-482

Kjeldsen-Kragh J., Haugen M., Borchgrevink C., Laerum E., Eek M., Mowinkel P., Hovi K., Øystein F.: Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991, 338: 899-902

Kjeldsen-Kragh J., Sumar N., Bodman-Smith K., Brostoff J.: Changes in Glycosylation of IgG during fasting in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996, 35: 117-119

Kjeldsen-Kragh J.: Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1999, 70 (suppl): 594-600

- Koletzko B.**, Lien E., Agostoni C., Böhles H., Campoy C., Cetin I., Decsi T., Dudenhausen JW., Dupont C., Forsyth S., Hoesli I., Holzgreve W., Lapillonne A., Putet G., Secher NJ., Symonds M., Szajewska H., Willatts P., Uauy R.: The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008, 36(1):5-14.
- Koolman J.**, Röhm KH.: Taschenatlas der Biochemie. Georg Thieme Verlag, 2. Auflage 1998
- Kornsteiner M.**, Singer I., Elmadfa I.: Very low n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in Austrian vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab* 2008, 52(1): 37-47
- Kremer J.**, Lawrence D., Jubiz W., DiGiacomo R., Rynes R., Bartholomew L., Sherman M.: Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1990, 33, 6: 810-820
- Kremer J.**, Lawrence D., Petrillo G., Litts I., Mullaly P., Rynes R., Stocker R., Parhami N., Grenstein N., Fuchs B., Mathur A., Robinson D., Sperling R., Bigaouette J.: Effect of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism* 1995, 38,8: 1107-1114
- Kremer J.**, Michalek A., Lininger L., Huyck C., Bigaouette J., Timchalk M., Rynes R., Zieminski J.: Effect of manipulation of dietary fatty acid on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985, 184-187
- Kremer J.**: n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000, 71 (suppl): 349-51
- Kromann N.**, Green A.: Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980, 208 (5): 401-406
- Law M.R.**, Hackshaw A.K.: A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997, 315: 841-846
- Leyton J.**, Drury PJ, Crawford MA. Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. *Br J Nutr* 1987;57:383-93
- Li B.**, Birdwell C., Whelan J.: Antithetic relationship of dietary arachidonic acid and eicosapentaenoic acid on eicosanoid production in vivo. *J Lipid Res* 1994, 35: 1869-1877

Li D., Sinclair A., Wilson A., Nakkote S., Kelly F., Abedin L., Mann N., Turner A.: Effect of dietary α -linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 872-82

Linseisen J., Schulze M., Saadatian-Elahi M., Kroke A., Miller A., Boeing H.: Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. *Ann Nutr Metab* 2003, 47: 37-46

Liou Y., King J., Zibrik D., Innis S.: Decreasing linoleic acid with constant α -linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *J Nutr* 2007, 137: 945-952

Luu NT, Madden J, Calder PC, Grimble RF, Shearman CP, Chan T, Dastur N, Howell WM, Rainger GE, Nash GB.: Dietary supplementation with fish oil modifies the ability of human monocytes to induce an inflammatory response. *J Nutr*. 2007 Dec;137(12):2769-74

MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, Tu W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S, Shekelle P.: Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004 Mar, (89):1-4.

Mantzioris E., Cleland L., Gibson R, Neumann M., Demasi M., James M.: Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000, 72: 42-8

Mantzioris E., James M., Gibson R., Cleland L.: Dietary substitution with an α -linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr* 1994, 59: 1304-9

Mantzioris E., James M., Gibson R., Cleland L.: Differences exist in the relationship between dietary linoleic and α -linolenic acid and their respective long-chain metabolites. *Am J Clin Nutr* 1995, 61: 320-4

Marks F.: Der Stoffwechsel der Arachidonsäure. *Biologie in unserer Zeit* 2000, 30. Jahrgang: 342-353

Mezzano D., Kosiel K., Martinez C., Cuevas A., Panes O., Aranda E., Srobel P., Pérez DD., Pereira J., Rozowski J., Leighton F.: Cardiovascular risk factors in vegetarians. Normalization of hyperhomocysteinemia with vitamin B (12) and reduction of platelet aggregation with n-3 fatty acids. *Thromb Res* 2000, Nov 1, 100 (3): 153-160

Nationale Verzehrsstudie II: Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel 2008

Nguyen LQ., Everts H., Beynen AC.: Intake of essential fatty acids by growing-finishing pigs kept on smallholdings in central Vietnam. *Trop Anim Health Prod* 2005, 37(1):65-76

Oh R.: Fish oil versus Cod liver oil: Is vitamin D a reason to go back to the future. *J Am Board Fam Pract* 2005, 18 (5):445-446

Pawlosky R., Hibbeln J., Novotny J., Salem N.: Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001, 42: 1257-1265

Peltonen R., Nenonen M., Helve T., Hänninen O., Toivanen P., Eerola E.: Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *British Journal of Rheumatology* 1997, 36: 64-68

Peterson C.A., Heffernan M.E.: Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *Journal of Inflammation* 2008, 5:10 doi:10.1186/1476-9255-5-10

Pincus T.: A Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) for all patients with rheumatic diseases to complete at all visits in standard clinical care. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007, 65 (2): 150-60

Portanova J., Zhang Y., Anderson G., Hauser S., Masferrer J., Seibert K., Gregory S., Isakson P.: Selective neutralization of prostaglandin E₂ blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo. *J Exp Med* 1996, 184: 883-891

Rambjor GS, Walen AI, Windsor SL, Harris WS: Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. *Lipids* 1996, 31, Suppl.: 45-S49

Rosell M., Lloyd-Wright Z., Appleby P., Sanders T., Allen N., Key T.: Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr* 2005, 82: 327-34

Rossetti R., Seiler C., DeLuca P., Laposata M., Zurier R.: Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol* 1997, 62: 438-443

Rupp H., Wagner D., Rupp T., Schulte L., Maisch B.: Risk stratification by the „EPA+DHA Level“ and the „EPA/AA ratio“. *Herz* 2004, 29: 673-85

Sanders TA., Lewis F., et al: Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr* 2006, 84 (3): 513-522

Sanders TA, Roshanai F.: Platelet phospholipid fatty acid composition and function in vegans compared with age- and sex-matched omnivore controls. *Eur J Clin Nutr.* 1992, Nov 46 (11):823-31

Schins A., Crijns H., Brummer R., Wichers M., Lousberg R., Celis S., Honig A.: Altered omega-3 polyunsaturated fatty acid status in depressed post-myocardial infarction patients. *Acta Psychiar Scand* 2007, 115: 35-40

Schnurr C., Adam O.: Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatologie* 2005, 64 (suppl 1) I/64-I/65

Schwartz J., Marmann B., Kalhoff H., Kersting M.: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Säuglingsernährung unter besonderer Berücksichtigung der Beikost. *Aktuel Ernaehr Med* 2008, 33: 247-252

Sell K., Gedrich K., Fischer B., Döring A., KORA-Studiengruppe: Trend im Ernährungsverhalten in der Region Augsburg. Ergebnisse der MONICA-/KORA-Studien 1984 bis 2001. *Ernährungsumschau* 2003, 50 Heft 6: 208-213

Simopoulos A.: Omega-3 fatty acids in health and disease and growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991, 54: 438-63

Simopoulos A.: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 2002, 21, 6: 495-505

Simopoulos AP.: n-3 fatty acids and human health: defining strategies for public policy. *Lipids* 2001, 36: 83-89

Sköldstam L., Larsson L., Lindström FD.: Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1979, 8 (4): 249-55

Smolen JS., Breedveld FC., Eberl G., Jones I., Leeming M., Wylie Gl., Kirkpatrick J.: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995, 38 (1):38-43

Souci S.W., Fachmann W., Kraut H.: Die Zusammensetzung der Lebensmittel-Nährwert -Tabellen. medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart, 6. Aufl. 2000

- Spittler A.**, Manhart N., Roth E.: Immunologie und Ernährung. In: Biesalski H., Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H. (Hrsg.) Ernährungsmedizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1999: 324
- Stark AH.**, Crawford MA., Reifen R.: Update on α -linolenic acid. *Nut Rev* 2008, 66: 326-332
- Stark KD**, Holub BJ.: Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr.* 2004 May; 79(5):765-73
- Steffen LM.**, Vessby B., Jacobs DR., Steinberger J., Moran A., Hong CP., Sinaiko AR.: Serum phospholipid and cholesteryl ester fatty acids and estimated desaturase activities are related to overweight and cardiovascular risk factors in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008, Jun 17
- Udén A.**, Trang L., Venizelos N., Pamlad J.: Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983, 42: 45-51
- UFOP:** <http://www.ufop.de/1876.php>
- Valsta LM.**, Salminen I., Aro A., Mutanen M.: α -linolenic acid in rapeseed oil partly compensates for the effect of fish oil restriction on plasma long chain n-3 fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: 229-235
- von Schacky C.**: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004, 7: 131-136
- Wallace F.**, Miles E., Calder P.: Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition* 2003, 89: 679-689
- Warensjö E.**, Risérus U, Gustafsson IB, Mohsen R, Cederholm T, Vessby B: Effects of saturated and unsaturated fatty acids on estimated desaturase activities during a controlled dietary intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 Mar 24. [Epub ahead of print]
- Welch A.**, Bingham S., Ive J., Friesen D., Wareham N., Riboli E., Khaw KT.: Dietary fish intake and plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into cancer- Norfolk United Kingdom cohort. *Am J Clin Nutr* 2006, 84, 1330-9
- Whelan J.**, Surette M. E., Hardardottir I., Lu G., Golemboski K.A., Larsen E., Kinsella J.E: Dietary arachidonate enhances tissue arachidonate levels and eicosanoid production in Syrian hamsters. *J Nutr* 1993, 123: 2174-2185

Whelan J.: Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutrition* 1996,

Wilkinson P., Leach C., Ah-Sing E., Hussain N., Miller G., Millward D., Griffin B.: Influence of α -linolenic acid and fish oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis* 2005, 181: 115-124

Winkler G., Döring A.: Kurzmethode zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungs-Umschau* 1995, 42 Heft 8: 289-291

Wolfram G., Adam O., Zöllner n.: Der Einfluss von Menge und Art des Nahrungsfettes auf die Lipide in den HDL des Serums beim Menschen. *Verh dt Ges Inn Med* 1980, 86:902-904

Young G., Conquer J., Thomas R.: Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev* 2005, 45: 549-558

Zurier RB: Prostaglandins, Leukotrienes, and related compounds. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S., Sledge CB (eds) *Textbook of rheumatology*, 6th edition Saunders, Philadelphia London 2001: S. 211-223

Anhang

Anhang 1a: Infoblatt 1

Infoblatt – Gruppe 1

Fragestellung der Studie

Kann durch hochwertiges Rapsöl die Einnahme von teuren Fischölkapseln oder der häufige Verzehr von Fischen ersetzt werden?

Wie sieht der Studienablauf aus?

Die Studiendauer beträgt 4 Monate. Einmal im Monat findet eine Untersuchung zum Ernährungsupdate statt, bei der Sie auch ein 3 – Tages – Ernährungsprotokoll ausgehändigt bekommen. Bei der ersten, sowie bei der letzten Untersuchung wird von Ihnen eine Blutprobe entnommen.

Gruppe Fischölkapseln

In den ersten zwei Monaten nehmen Sie bitte 1 Fischölkapsel / Tag.

In den nächsten zwei Monaten nehmen Sie bitte 2 Fischölkapseln / Tag.

Zählen Sie bitte jede Woche die Restkapseln, damit Sie sicher sein können, dass Sie die entzündungshemmende EPA zu sich genommen haben. Sollten Sie mal vergessen eine Kapsel einzunehmen, so können Sie diese am folgenden Tag einnehmen.

Was muss beachtet werden?

Folgende Lebensmittel sollen während der Studie nicht verzehrt werden:

- Lebensmittel, die mit Omega-3 Fettsäuren angereichert sind wie z.B. spezielles Omega-3 Brot, Omega-DHA-Eier, angereicherte Mayonnaise, Margarine (z. B. becel) oder Getränke.
- Fettfische, wie Hering, Thunfisch, Lachs, Makrele, Sardine, Sardelle
- mittelfette Fische, wie Forelle, Heilbutt, Rotbarsch (Goldbarsch), Karpfen
- Walnuß, Leinsamen
- Es darf kein Rapsöl oder Leinöl verwendet werden.

Alternativ darf Olivenöl, Sonnenblumenöl o.ä. verwendet werden.

Folgende magere Fische dürfen verzehrt werden:

Kabeljau (Dorsch), Schellfisch, Seelachs, Zander, Seezunge, Krebs, Flunder

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Anhang 1b: Infoblatt 2

Infoblatt – Gruppe 2

Fragestellung der Studie

Kann durch hochwertiges Rapsöl die Einnahme von teuren Fischölkapseln oder der häufige Verzehr von Fischen ersetzt werden?

Wie sieht der Studienablauf aus?

Die Studiendauer beträgt 4 Monate. Einmal im Monat findet eine Untersuchung zum Ernährungsupdate statt, bei der Sie auch ein 3 – Tages – Ernährungsprotokoll ausgehändigt bekommen. Bei der ersten, sowie bei der letzten Untersuchung wird von Ihnen eine Blutprobe entnommen.

Gruppe Rapsöl

In den ersten zwei Monaten verwenden Sie bitte 35 g Rapsöl (3 ½ EL), das in die Speisenzubereitung verarbeitet und verzehrt wird.

In den nächsten zwei Monaten verwenden Sie bitte 35 g Rapsöl (3 ½ EL) sowie 5,5 g Leinöl (1 TL), das in die Speisenzubereitung verarbeitet und verzehrt wird.

Was muss beachtet werden?

Folgende Lebensmittel sollen während der Studie nicht verzehrt werden:

- Lebensmittel, die mit Omega-3 Fettsäuren angereichert sind wie z.B. spezielles Omega-3 Brot, Omega-DHA-Eier, angereicherte Mayonnaise, Margarine (z. B. becel) oder Getränke.
- Fettfische wie Hering, Thunfisch, Lachs, Makrele, Sardine, Sardelle
- mittelfette Fische wie Forelle, Heilbutt, Rotbarsch (Goldbarsch), Karpfen
- Walnuß, Leinsamen

Folgende magere Fische dürfen verzehrt werden:

Kabeljau (Dorsch), Schellfisch, Seelachs, Zander, Seezunge, Flunder

Achten Sie bitte darauf, dass Sie das hochwertige Rapsöl Ihrem Körper zuführen. Es kann zu Verlusten in der Aufnahme der entzündungshemmenden α – Linolensäure kommen, wenn Sie z.B. eine Wurst mit dem Rapsöl anbraten und das in der Pfanne verbleibende Öl wegkippen.

Bitte verwenden nur Sie das ausgehändigte Öl, da wir die Menge der darin für Sie wichtigen α - Linolensäure nur für Sie bestimmt haben.

Für Familienmitglieder verwenden Sie bitte das Rapsöl aus der extra Flasche, die sie von uns erhalten oder ein beliebig anderes Öl.

Wichtige Hinweise für die praktische Anwendung

Damit Sie nicht für sich selbst und Ihre Familie extra kochen müssen, geben Sie erst am Schluss ein EL von dem ausgehändigten Öl auf Ihre Portion.

Versuchen Sie etwas magerer als gewöhnlich zu kochen, damit Sie in dem Untersuchungszeitraum nicht die doppelte Menge an Fett zu sich nehmen müssen.

Tipps und Anregungen

- Geben Sie 1 EL Öl in einen Teller Suppe.
- Bereiten Sie sich einen Kräuterdip aus Magerquark zu und rühren ihn mit einem EL Öl an (z.B. zu Rohkost oder einer Ofenkartoffel).
- Rühren Sie 1 EL Öl unter Ihre Portion Kartoffelbrei.
- Tunken Sie das verbleibende Öl (z. B. bei Salat) mit etwas Brot auf.
- Gut geeignet und einfach zuzubereiten ist Mozzarella mit Tomate und 1-2 EL Öl.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Anhang 3: Rezeptheft

Allgemeine Tipps

Suppen:

Wenn Sie Suppen kochen, können Sie sie für Ihre ganze Familie zubereiten. Achten Sie aber darauf, beim Kochen Fett einzusparen indem Sie z. B. Sahne durch Milch (1,5 % Fett) ersetzen. Ihren Anteil an Rapsöl geben Sie vor dem Verzehr direkt in Ihren Teller. Für Ihre Familie können Sie die Suppe dann noch mit etwas Sahne verfeinern.

Am besten eignen sich hierfür Cremesuppen.

Beilagen:

Kartoffeln: Gekochte Kartoffeln können Sie zerdrücken und anschließend mit etwas Rapsöl vermengen.

Reis: Geben Sie unter Ihre Portion Reis etwas Rapsöl.

Gemüse: Dünsten und anschließend auf ihre Portion etwas Rapsöl dazugeben.

Soßen: Reichern Sie Soßen z. B. für Fleisch für Ihre Portion mit etwas Rapsöl an.

Eintöpfe:

Wenn Sie Eintöpfe zubereiten, geben Sie anschließend für Ihre Portion etwas Rapsöl dazu.

Nachspeisen:

Bereiten Sie eine Nachspeise mit Magerquark zu. Damit sie schön sämig wird rühren Sie sie mit etwas Milch (1,5% Fett) an. In Ihre Portion geben Sie anschließend noch etwas Rapsöl hinzu.



Kräuterdip

Zutaten für 1 Person:

2 EL Magerquark
1 EL Frischkäse (fettreduziert)
1 TL Zitronensaft
1 TL Rapsöl
1 EL Milch (1,5% Fett)

Dill, Kresse, Schnittlauch, Petersilie
Salz, Pfeffer

Zubereitung:

Kräuter waschen, hacken; Quark, Frischkäse, Zitronensaft, Öl und Milch verrühren; Kräuter zugeben mit Salz und Pfeffer würzen.

Tipp: Schmeckt gut als Brotaufstrich oder zu Rohkost.

Bruschetta

Zutaten für 1 Person:

3-4 Tomaten
1 Bund Basilikum
1/2 Zwiebel
5 EL Balsamico
2 EL Rapsöl
Ciabattabrot (4 Scheiben)

Zubereitung:

Die Tomaten in Würfel schneiden, Basilikum in Streifen schneiden. Beides zusammen mit zwei in Würfel geschnittenen Zwiebeln, dem Balsamico und dem Rapsöl vermischen. Alles mit Salz und Pfeffer abschmecken. Abschließend in Scheiben geschnittenes Ciabattabrot rösten und mit Rapsöl bestreichen. Die marinierten Tomatenwürfel anschließend darauf verteilen. Schmeckt auch gut mit etwas Knoblauch.

Dip für Ofenkartoffeln

Zutaten für 1 Person:

30 g Frischkäse (fettreduziert)
 1 EL Rapsöl
 50 g Magerquark
 1/4 TL Senf, mittelscharf
 1/4 TL Meersalz
 1 Prise Pfeffer
 1 EL gemischte Kräuter, fein gehackt



Zubereitung:

Frischkäse, Rapsöl und Magerquark gut verrühren und den Senf dazu geben. Mit Salz, Pfeffer und Kräutern abschmecken und zur Ofenkartoffel servieren.

Auberginenaufstrich

Zutaten für 1 Person

1/2 Aubergine
 1/2 Knoblauchzehe
 1 EL Rapsöl
 Pfeffer, Salz



Zubereitung:

Die Aubergine halbieren und mit der Schnittfläche nach unten auf ein mit Alufolie belegtes Blech legen. Im Backofen bei 220° C Umluft eine halbe Stunde garen. Das Fruchtfleisch herausschaben, mit den Gewürzen, Öl und der durchgepressten Knoblauch-Zehe pürieren. Erkalten lassen.

Cherrytomaten klein schneiden und zu den Gurken geben. Frühlingszwiebeln in kleine Stücke schneiden, Zucchini in feine Scheiben hobeln und mit dem Salat vermischen. Schwarze Oliven ohne Stein zufügen.

Rühren Sie sich für ihre Portion aus Rapsöl, Weißweinessig und frisch gepresstem Zitronensaft eine Marinade an. Für den Rest können Sie das Rapsöl durch Olivenöl ersetzen.

Mit frisch gemahlenem Pfeffer, Salz, einer Prise Zucker und frisch gepresstem Knoblauch würzen. Glatte Petersilie grob hacken und unter die Marinade rühren. Die Salatsauce mit dem Griechischen Bauernsalat gut vermischen. Griechischen Schafskäse in grobe Würfel schneiden und vorsichtig unter den Salat mischen.

Spaghetti mit Pesto



Zutaten für 3 Personen:

300 g	Spaghetti
8 EL	Rapsöl
1 Bund	frischer Basilikum
1-2 Zehen	Knoblauch
50 g	Parmesan
	Salz



Zubereitung:

Die Spaghetti bissfest kochen.

Basilikum und Parmesan pürieren, Knoblauch dazupressen. Mit Salz abschmecken.

Nehmen Sie sich ein Teil der Pesto für sich auf die Seite und geben 2 $\frac{1}{2}$ EL Rapsöl hinzu.

Geben Sie zu dem anderen Teil das „Familienöl“ dazu.

Bei Bedarf vom Kochwasser der Nudeln etwas Wasser entnehmen und das Pesto auf die gewünschte Konsistenz verdünnen.

In einer beschichteten Pfanne die Mandelblätter auf mittlerer Temperatur ohne Zugabe von Fett leicht bräunen. Broccolicremesuppe auf Teller füllen, je 1 TL Creme Fraiche in die Mitte geben und mit den Mandelblättern bestreuen. Dazu Baguette reichen.

Nehmen Sie sich von der fertig zubereiteten Suppe Ihre Portion zur Seite und geben Sie einen EL Rapsöl dazu.

Italienische Tomatensuppe

Zutaten für 4 Personen:

600	g	Tomaten
400	g	Tomaten passiert (Dose)
1		Zwiebel
1/2	l	Fleischbrühe
1	EL	Tomatenmark
1/2	Bund	frischen Thymian
1/4	l	Rotwein
1	Prise	Salz, Pfeffer, Zucker
3	Zehen	Knoblauch

Zubereitung:

Tomaten häuten (Stielansatz herausschneiden, Tomaten oben kreuzförmig einschneiden, kurz in kochendes Wasser legen, dann die Haut abziehen). Zusammen mit den Dosentomaten mit dem Mixer etwas zerkleinern. Es sollte aber nicht zu sehr zerkleinert werden, so dass immer noch kleine Tomatenfleischstücke vorhanden sind. Das Ganze beiseite stellen.

Die Zwiebel in Streifen schneiden und glasig anbraten. Die Fleischbrühe, Tomatenmark, Rotwein, Thymian und 1 TL Zucker dazugeben und 1 Stunde zugedeckt bei mittlerer Hitze köcheln lassen. Danach die Tomatensoße unterrühren und abschmecken, eventuell mit Salz und Pfeffer nachwürzen. Nochmals weitere 30 Minuten köcheln lassen.

Nehmen Sie sich von der fertigen Tomatensuppe Ihre Portion zur Seite und geben Sie 1 EL Rapsöl dazu.



Broccolicremesuppe*Zutaten für 3 Personen:*

500	g	Broccoli
750	ml	Gemüsebrühe
1	Prise	Salz
2	EL	Milch (1,5% Fett)
2	TL	Stärkemehl
20	g	Crème Fraîche
10	g	Mandelblätter



Vom Broccoli die Röschen abschneiden. Die Stiele säubern und in kleine Stücke schneiden. Die Stiele in die Gemüsebrühe zufügen und ca. 5 Min. auf mittlerer Temperatur garen. Broccoliröschen zugeben und weitere 3 Minuten köcheln lassen.

Die Suppe mit einem Pürierstab fein pürieren. Milch mit Stärkemehl verrühren und die Broccolicremesuppe damit binden.

Griechischer Bauernsalat*Zutaten für 3 Personen:*

300	g	Gurke
100	g	Cherrytomaten
60	g	Frühlingszwiebeln
200	g	Zucchini
15	St	Oliven, schwarz
2	EL	Öl
2	EL	Weißweinessig
1	TL	Zitronensaft
1	Prise	Pfeffer, Salz
5	g	Zucker
		Knoblauch
2	EL	Petersilie, glatt
200	g	Schafskäse

Zubereitung:

Für den griechischen Bauernsalat eine Salatgurke oder drei kleine Bauerngurken schälen, der Länge nach vierteln, Kerne entfernen und in grobe Würfel schneiden.

Kartoffelaufstrich

Zutaten für 1 Person:

70 g Kartoffeln
1 EL Rapsöl
1 kleine Zwiebel (z. B. Schalotte)
1/4 grüne Paprika
1 kleine Tomate

Gewürze nach Geschmack: Schnittlauch, Oregano, Basilikum, Pfeffer, Kräutersalz

Zubereitung:

Kartoffeln kochen, pellen, pressen oder durch ein Sieb drücken, noch warm mit dem Öl cremig rühren. Die Tomate aushöhlen und nur das Fruchtfleisch verwenden. Zwiebel, Paprika und Tomate sehr fein würfeln. Alle Zutaten vermengen. Mit Gewürzen pikant abschmecken.

Wir wünschen

Ihnen einen guten

Appetit!!

Anhang 4: Food-Frequency- Table

Food-Frequency-Table

Pat.-Name	Pat.-Nr.	Initialen	Geb.-Dat.	U-Datum	Gruppe
-----------	----------	-----------	-----------	---------	--------

Bitte lesen Sie sich die einzelnen Fragen sorgfältig durch und kreuzen Sie die Antworten an, die für Sie zutreffend sind.

<p>1. Wie häufig essen Sie Fleisch, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?</p> <p><input type="checkbox"/> mehrmals täglich <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nahezu täglich (5-6 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie</p>
<p>2. Welche Fleischarten bevorzugen Sie bei Ihrer Auswahl? (Mehrfachantworten möglich)</p> <p><input type="checkbox"/> Schweinefleisch <input type="checkbox"/> Rindfleisch <input type="checkbox"/> Kalbfleisch <input type="checkbox"/> Geflügel <input type="checkbox"/> Lammfleisch</p>
<p>3. Wie oft essen Sie Wurst, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?</p> <p><input type="checkbox"/> mehrmals täglich <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nahezu täglich (5-6 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie</p>
<p>4. Welche Wurstsorten bevorzugen Sie? (Mehrfachantworten möglich)</p> <p><input type="checkbox"/> Geflügelwurst <input type="checkbox"/> Salami <input type="checkbox"/> Streichwurst <input type="checkbox"/> Aufschnitt (Bierschinken, Gelbwurst, Kalbfleischwurst) <input type="checkbox"/> Schinken</p>
<p>5. Essen Sie Produkte, die aus Soja oder Tofu hergestellt sind?</p> <p><input type="checkbox"/> mehrmals täglich <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nahezu täglich (5-6 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche) <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> nie</p>

6. Wie oft essen Sie Ei, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

7. Verwenden Sie zum Backen

- Ei
- Eiersatz

8. Wie oft trinken Sie Milch, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

9. Welchen Fettgehalt hat diese Milch?

- Vorzugsmilch mit 3,5-4% Fett
- Vollmilch mit 3,5% Fett
- fettarme Milch mit 1,5-1,8% Fett
- Magermilch mit 0,3% Fett

10. Wie oft essen Sie Milchprodukte (Joghurt, Käse), wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

11. Welchen Fettgehalt haben diese Milchprodukte?

Fettgehalt der verwendeten Joghurts:

- Magermilch-Joghurt mit 0,3% Fett
- fettarmer mit 1,5% Fett
- Vollmilch-Joghurt mit 3,5% Fett

Fettgehalt des verwendeten Käse:

- < 30% Fett in Trockenmasse
- 30% Fett in Trockenmasse
- 45% Fett in Trockenmasse
- 50% Fett in Trockenmasse
- 60% Fett in Trockenmasse

12. Wie oft essen Sie Fisch, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

13. Welche Fischarten bevorzugen Sie bei Ihrer Auswahl?

- Lachs
- Forelle
- Makrele
- Thunfisch
- Hering
- Sardine
- Goldbarsch
- andere: _____

14. Welches Streichfett verwenden Sie?

- Butter
- Margarine

15. Wie oft verwenden Sie dieses Streichfett?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

**16. Welche Öle verwenden Sie für Ihre Speisenzubereitung?
(Mehrfachantworten möglich)**

- Sonnenblumenöl
- Rapsöl
- Sojaöl
- Olivenöl
- Walnussöl
- Leinöl
- anderes: _____

17. Wie oft essen Sie Gemüse, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
- täglich
- nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
- mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
- ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
- selten
- nie

18. Wie oft essen Sie Obst, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
 täglich
 nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
 mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
 ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
 selten
 nie

19. Wie oft essen Sie Vollkornprodukte (Vollkornbrot, -mehl, -nudeln, Müsli) wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

- mehrmals täglich
 täglich
 nahezu täglich (5-6 mal in der Woche)
 mehrmals in der Woche (3-4 mal in der Woche)
 ab und zu in der Woche (1-2 mal in der Woche)
 selten
 nie

20. Rauchen Sie?

- ja wie viel? _____
 nein

21. Wie oft trinken Sie die folgenden alkoholischen Getränke, wenn Sie an die letzten 12 Monate denken?

	≤1 Glas/Tag	2 Gläser/Tag	3 Gläser/Tag	>3 Gläser/Tag
Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnaps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Likör	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Nehmen Sie Nahrungsergänzungsmittel ein (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente) ?

- ja welche _____

 nein

Vielen Dank!

Anhang 5: Bewertung des Food-Frequency-Tables

a

Antwortmöglichkeit (Einmalnennung)	Punkte für Reduktion der AA in der Kost		Punkte für EPA-reiche Kost (Frage 12) (Frage 13 siehe c)	Punkte für Zufuhr von Vitaminen und Antioxidantien (Frage 17,18,19)	Punkte für Osteoporoseprotektive Lebensweise (Frage 8,10) (Frage 20, 21 siehe d)
	(Frage 2,4,7,9,11,14 siehe b)				
	(Frage 1,3,6)	(Frage 15)			
mehrmals täglich	0	0	1	1	1
täglich	0	0	1	1	1
nahezu täglich (5-6 mal/Woche)	0	0	1	1	1
mehrmals in der Woche (3-4 mal/Woche)	0	0	1	0	0
ab und zu in der Woche (1-2 mal/Woche)	1	0	1	0	0
selten	1	1	0	0	0
nie	1	1	0	0	0

b

Frage	Antwortmöglichkeit	Punkte für Reduktion der AA in der Kost
2	AA-reiche Fleischsorten (Schwein, Kalb, Lamm)	0
	AA-arme Fleischsorten (Rind, Geflügel)	1
4	AA-reiche Wurstsorten (Streichwurst, Salami, Aufschnitt)	0
	AA-arme Wurstsorten (Geflügelwurst, magerer Schinken)	1
7	Eiersatz	1
9	Milch \geq 3,5% Fett	0
	Milch 0,3% bis 1,8% Fett	1
11	Joghurt 0,3% bis 1,5%	1
	Käse < 30% bis 45% Fett i.Tr.	1
14	Butter	0
	Margarine	1

c

Antwortmöglichkeit	Punkte für EPA-reiche Kost (Frage 13)
fette Fischarten (≥ 700 mg EPA/100g) (Lachs, Hering, Thunfisch, Sardine)	2
mittelfette Fischarten (100 - 700 mg EPA/100g) (Makrele, Goldbarsch, Forelle)	1
magere Fischarten (< 100 mg EPA/100g)	0

d

Frage	Antwortmöglichkeit	Punkte für Osteoporoseprotektive Lebensweise	
20	Rauchen	ja	nein
		0	1
21	Alkohol [Gläser /Tag]	≤ 1	2 bis > 3
		1	0

e

Antwortmöglichkeit (Mehrfachnennung)	Punkte für ALA-reiche Kost (Frage 16)
Sonnenblumenöl	0
Sojaöl	0
Olivenöl	0
Walnussöl	1
Rapsöl	1
Leinöl	1

Anhang 6: Untersuchungsbogen

Untersuchungsbogen der ω - 3 – Studie		
Name:	Geb.:	U – Dat.:
Bitte beantworten Sie folgende Fragen, die uns erlauben, Ihre Behinderung bei alltäglichen Verrichtungen einzuschätzen. „Ja“ bitte nur ankreuzen, wenn die Tätigkeit VÖLLIG SCHMERZFREI und OHNE Hilfsmittel ausgeführt werden kann.		
1. Können Sie die Schnürsenkel Ihrer Schuhe binden?	ja	nein
2. Können Sie Ihre Jacke zuknöpfen?	ja	nein
3. Können Sie sich kämmen?	ja	nein
4. Können Sie Ihre Haare selbst waschen?	ja	nein
5. Können Sie sich den Rücken abtrocknen?	ja	nein
6. Können Sie den Wasserhahn aufdrehen?	ja	nein
7. Können Sie den Drehverschluß einer Flasche öffnen?	ja	nein
8. Können Sie 1 kg Mehl oder Zucker aus dem Regal (ca. Schulterhöhe) nehmen?	ja	nein
9. Können Sie mit Messer und Gabel essen?	ja	nein
10. Können Sie von einem Hocker aufstehen?	ja	nein
11. Können Sie den Staubsauger bedienen?	ja	nein
12. Können Sie mit Schaufel und Besen zusammenkehren?	ja	nein
13. Können Sie sich die Schürze zubinden?	ja	nein
14. Können Sie Ihre Tür aufschließen?	ja	nein
15. Können Sie 5 Treppenstufen steigen?	ja	nein
16. Können Sie einmal um den Block gehen?	ja	nein
SUMME		
1. Wie oft halten Sie sich im Freien auf? <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> seltener als einmal in der Woche <input type="checkbox"/> einmal in der Woche <input type="checkbox"/> mehrmals in der Woche <input type="checkbox"/> täglich		
2. Wie schätzen Sie Ihre körperliche Fitness ein? <input type="checkbox"/> Ich mache regelmäßig Krankengymnastik. <input type="checkbox"/> Ich betätige mich kaum körperlich. <input type="checkbox"/> Ich bewältige meinen Haushalt alleine. <input type="checkbox"/> Ich gehe regelmäßig spazieren. <input type="checkbox"/> Ich betreibe regelmäßig Sport / Gymnastik.		

Untersuchungsbogen der ω - 3 – Studie			
Name:		Geb. – Dat.	U – Dat.
Rheuma – Anamnese:			
-- Morgen - Steifigkeit		nein	ja: min (h)
-- Akute - Beschwerden Welche Gelenke?		nein	gering (sehr) stark
neue befallene Gelenke:			
Einschränkung der Beweglichkeit:			
Körperliche Untersuchung			
Haut	o.B.	Pulmo	o.B.
Kopf / NAP	o.B.	Abdomen	o.B.
Augen	o.B.	Extremitäten	o.B.
Mund / Rachen	o.B.	Neurologisch	o.B.
Thorax	o.B.	sonst.	
Mammae / LX	o.B.	Sicca-Symptomatik	nein
Cor	o.B.	Raynaud-Symptomatik	nein
----- Unterschrift des Untersuchers			

Untersuchungsbogen der ω - 3 - Studie									
Name:				Geb. - Dat.			U - Dat.		
Gelenk - Status									
(Druck-) Bewegungsschmerz (DS) 0 = o.B. 1 = b. Befragen 2 = b. Untersuch. 3 = spontan					Schwellung 0 = keine 1 = sehr diskret 2 = Konturverlust 3 = Erguss				
	RECHTS		LINKS			RECHTS		LINKS	
	DS	Schw	DS	Schw		DS	Schw	DS	Schw
Temp. Mand.					HWS				
Strn. Clav.					BWS				
Acro. Clav.					LWS				
Schulter					Hüfte				
Ellbogen					Kniegelenk				
Handgelenk					Tarsi				
MCP 1					MTP 1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
PIP 1					PIP 1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
DIP 2					DIP 2				
3					3				
4					4				
5					5				
Zahl DS					Score DS				
Zahl Schw					Score Schw				

Untersuchungsbogen der ω - 3 – Studie								
Name:			Geb. – Dat.		U – Dat.			
Funktions - Tests								
1. FAUSTSCHLUß (Vigorimetermessung)								
					Rechte Hand	Linke Hand		
Maximum von 3 Versuchen								
Bitte verwendete BALLON-GRÖßE angeben:						1	2	3
2. Gehstrecke: (20 m aus dem Stehen)								
-- Gestoppte Zeit in Sekunden								s
-- Wurde eine Gehhilfe benötigt? (wenn ja – welche?)								nein
AUFGETRETENE SCHMERZEN - bitte ankreuzen								
1. FAUSTSCHLUß	keine	gering	rechts links	stark	rechts links	sehr stark	rechts links	
2. GEHSTRECKE	keine	gering	stark		sehr stark			
FUNKTIONELLE EINSTUFUNG - bitte ankreuzen								
I	- beschwerdefrei							
II	- leicht eingeschränkt (selbständig / geringe Beschwerden)							
III	- stark eingeschränkt (oft auf fremde Hilfe angewiesen)							
IV	- weitgehend / völlig auf fremde Hilfe angewiesen							
GLOBALE BEURTEILUNG DES PATIENTEN - bitte ankreuzen								
sehr gut	gut	befriedigend	schlecht		sehr schlecht			
----- Unterschrift des Untersuchers								

Anhang 7a: Verlauf der EPA in der ALA-Gruppe

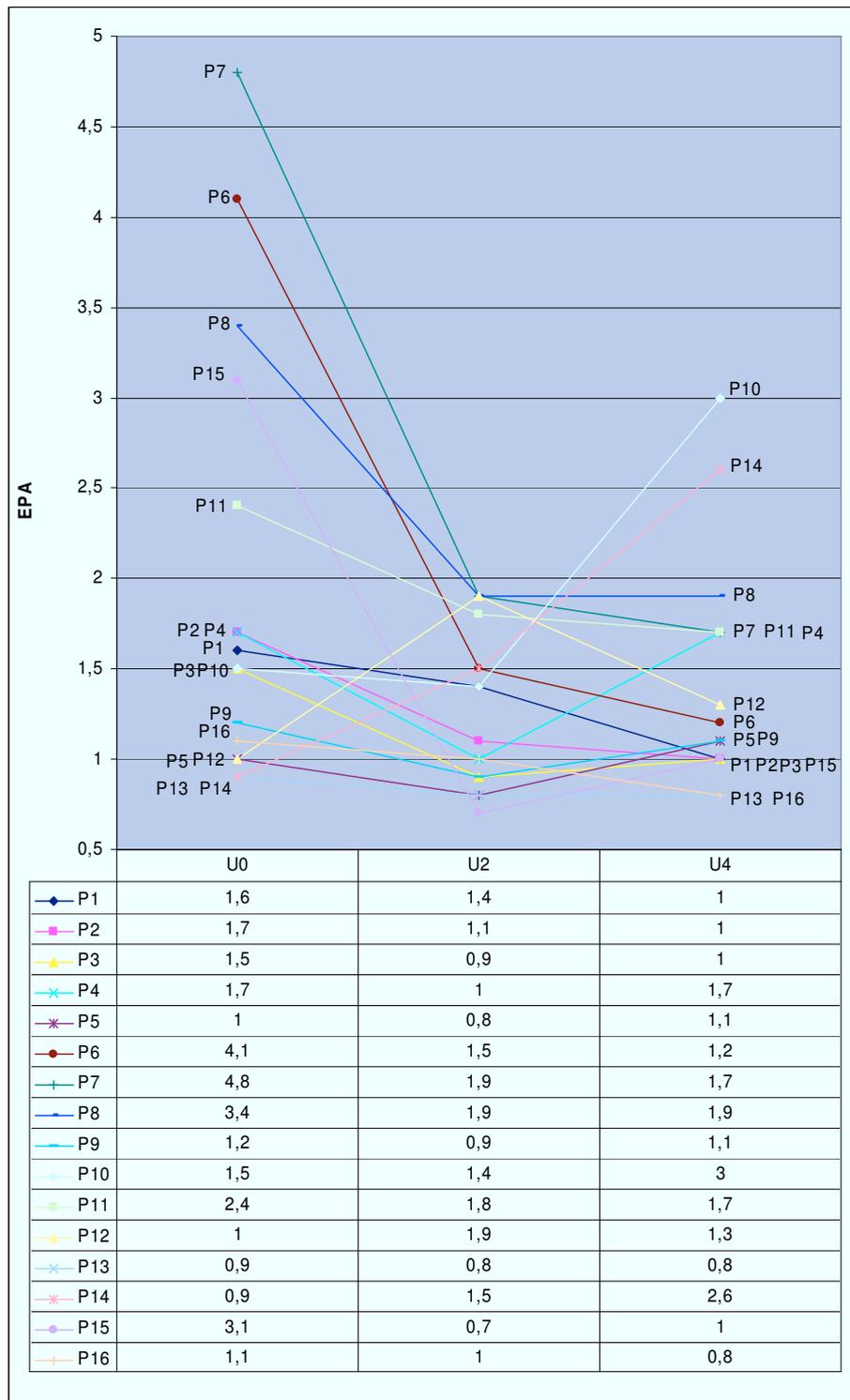
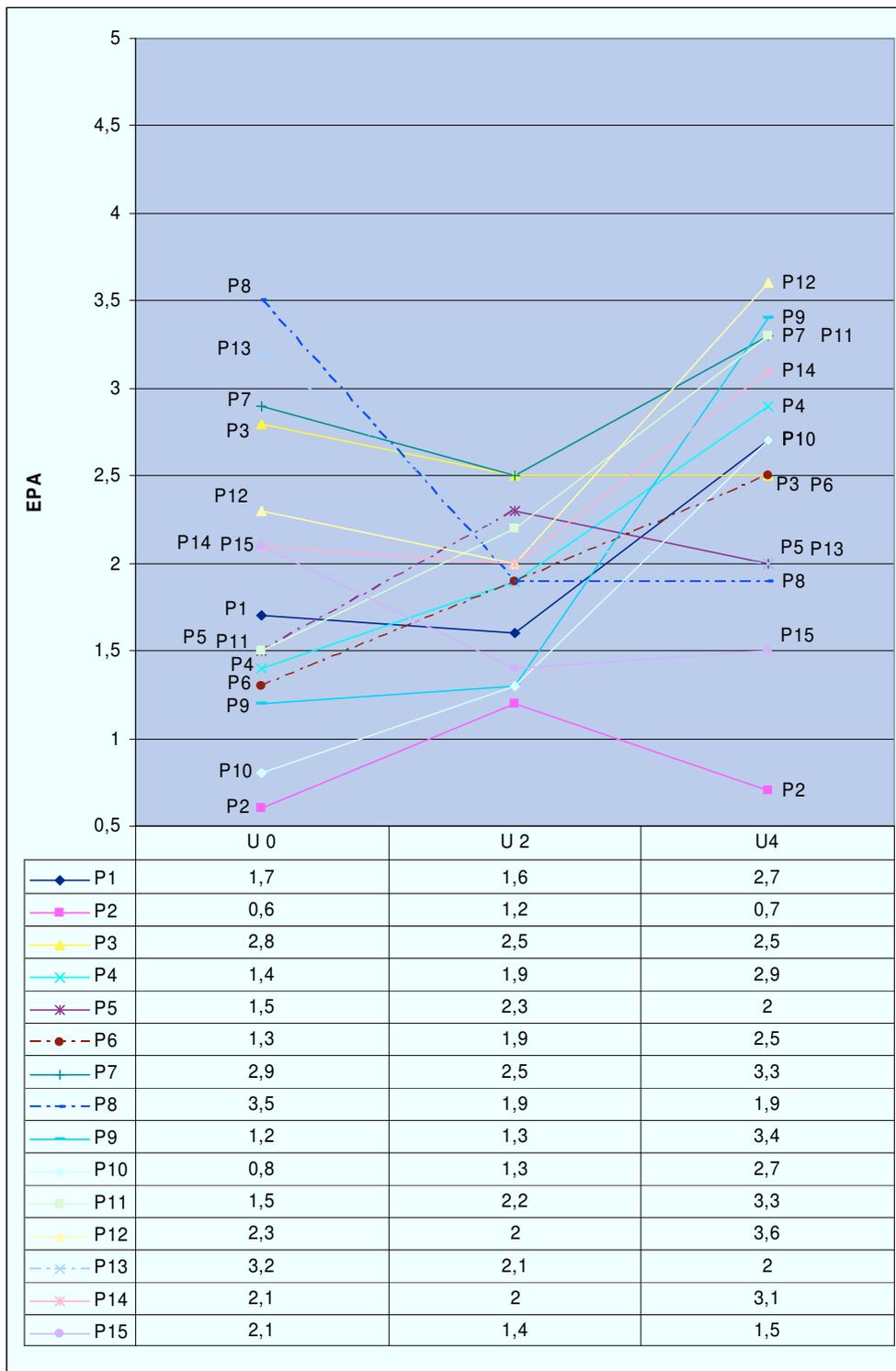


Abb. 18: Verlauf der EPA in der ALA-Gruppe

Anhang 7b: Verlauf der EPA in der EPA-Gruppe



— Frauen
 - - - Männer

Abb. 19: Verlauf der EPA in der EPA-Gruppe

Anhang 8a: Verlauf der AA in der ALA-Gruppe

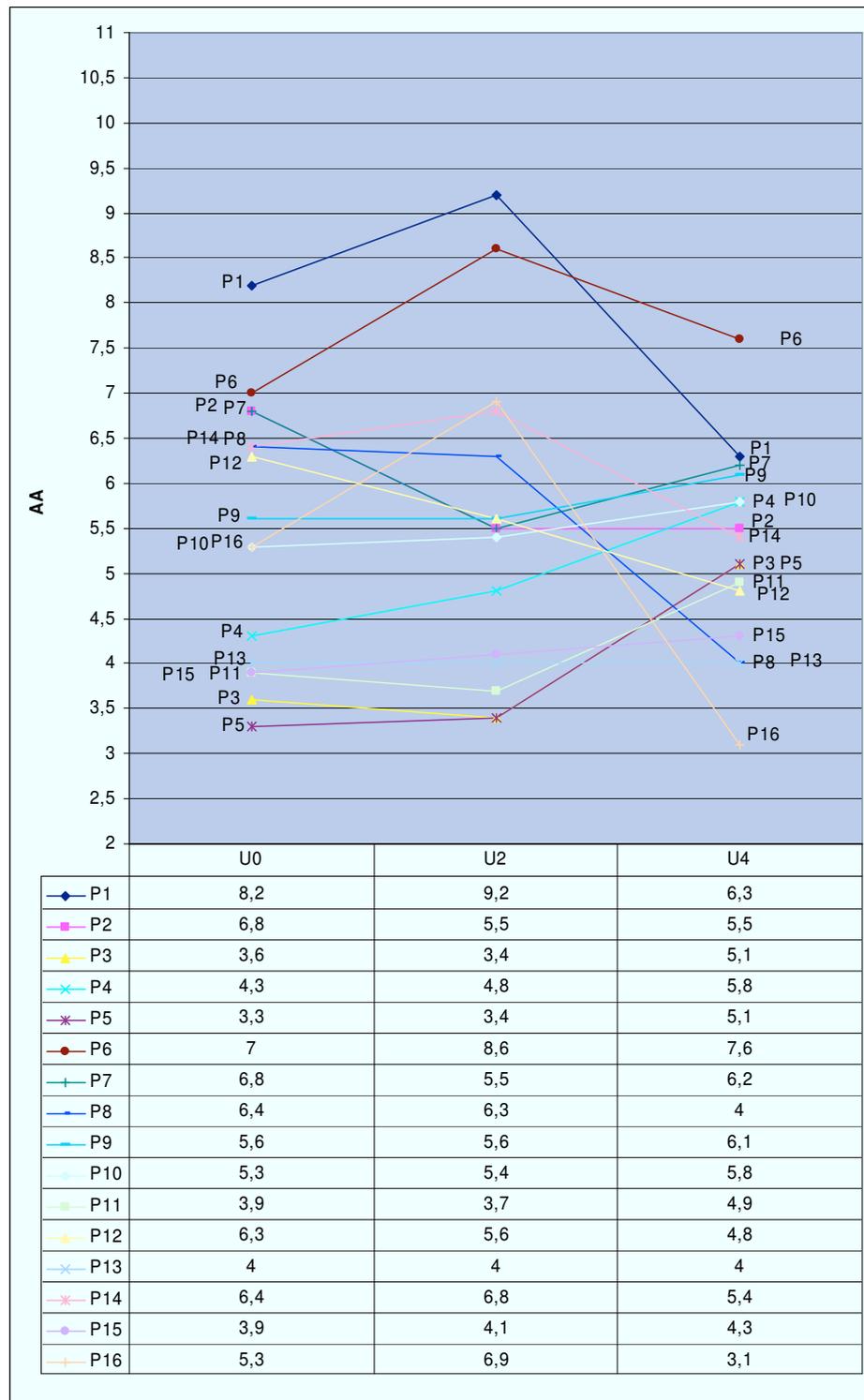
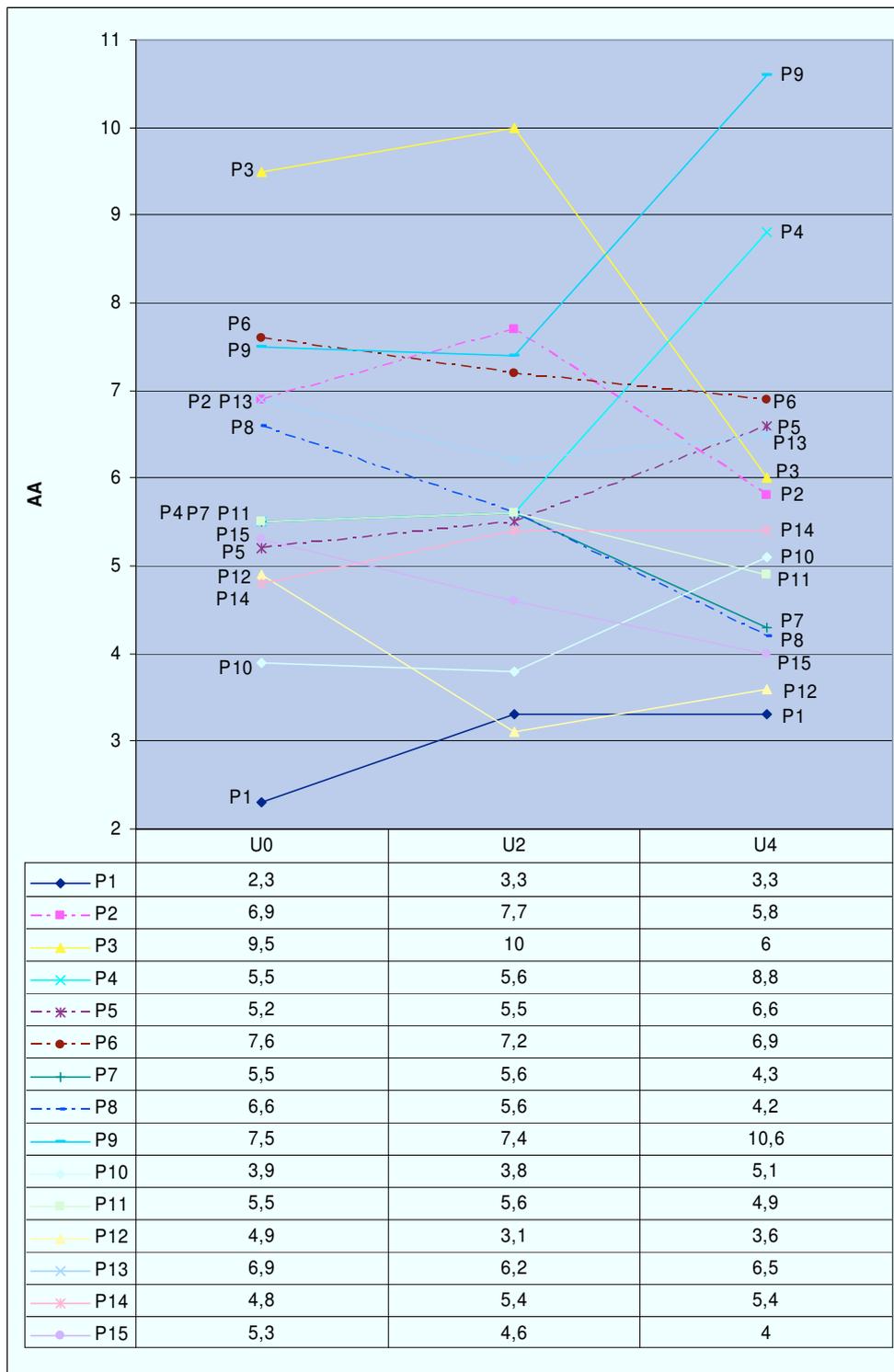


Abb. 20: Verlauf der AA in der ALA-Gruppe

Anhang 8b: Verlauf der AA in der EPA-Gruppe



————— Frauen
 - - - - - Männer

Abb. 21: Verlauf der AA in der EPA-Gruppe

Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Olaf Adam bedanken, für die Bereitstellung des interessanten Themas dieser Doktorarbeit, die wissenschaftliche Betreuung sowie für das unermüdliche Korrekturlesen.

Frau Ursula Sponer danke ich für die kompetente und sehr gewissenhafte Durchführung der Laboruntersuchungen.

Frau Dr. Jutta Engel möchte ich danken, die sich Zeit für die kompetente statistische Beratung genommen hat und für ihre Geduld die statistischen Prinzipien zu Veranschaulichen.

Bei Yvonne Braun, die mir vor allem in der Endphase der Doktorarbeit immer den Rücken frei gehalten hat, bedanke ich mich für die freundschaftliche Unterstützung sowie für die vielen hilfreichen Gespräche und Diskussionen. Neben ihr haben auch Illona Paysen und Bettina Lassnack zu einer angenehmen Atmosphäre am Institut beigetragen. Ute Künzel-Mulas danke ich zudem noch für ihre Kochkünste, die mir oft die Mittagspause auf gesunde Weise schmackhaft gemacht haben.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und Arno besonders danken. Ihre moralische Unterstützung hat mich immer wieder aufgerichtet und sie haben stets an mich geglaubt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum	24.12.1976
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Berufserfahrung

10 / 2008 - 12 / 2008	<i>AHCC GmbH</i> Angestellte
10 / 2004 - 12 / 2008	<i>Walther-Straub Institut,</i> <i>Ludwigs-Maximilians Universität</i> Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Ernährungsmedizin
08 / 2001	<i>Meine Familie und ich Verlag GmbH</i>
11 / 2001 - 01 / 2002	Praktikantin
03 / 1998 - 04 / 1998	<i>Eurest Deutschland GmbH</i> Praktikantin

Ausbildung

10 / 1997 - 04 / 2004	<i>Studium der Oecotrophologie an der TU</i> <i>München - Wissenschaftszentrum Weihenstephan</i> Abschluss: Dipl. oec. troph. (univ)
1988 - 1997	<i>Thomas - Mann Gymnasium, München</i> Abschluss: allgemeine Hochschulreife
1987 - 1988	<i>Hauptschule an der Samberger Straße, München</i>
1983 - 1987	<i>Grundschule Forstenried, München</i>

Veröffentlichungen

Schnurr C., Adam O.: *Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis*. Z Rheumatologie 2005, 64 (suppl 1) I/64-I/65

Adam O., Lassnack B., Schnurr C., Paysen I.: *Essen und Abnehmen! Das KFZ-Prinzip fürs Büro und unterwegs*, Walter Hädecke Verlag 2007

Schnurr C., Adam O.: *Omega-3 Fettsäuren in der Ernährung*. Haut 03/2008, S. 108ff

Schnurr C., Adam O.: *Ist Bio besser?* mobil Magazin der Deutschen Rheuma-Liga 4/2008, S. 46f

Adam O., Schnurr C.: *Omega-3-Fettsäuren bei Multipler Sklerose. Diät und Information* 5/2008, S. 130f

Adam O., Schnurr C.: *Cortison in der Rheumatherapie*. Der Mediziner 10/2008, S.20f

Adam O., Schnurr C.: *Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen*. Ernährungsumschau 12/2008, S.734ff

Präsentationen

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)

2005 in Kiel

"Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis"

2007 in Halle

"Rapsöl zur entzündungshemmenden Ernährung – Untersuchungen zur quantitativen Umwandlung der α -Linolensäure in Eicosapentaensäure und deren Wirkung auf das Entzündungsgeschehen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis"

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

2006 in Dresden

"Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis"