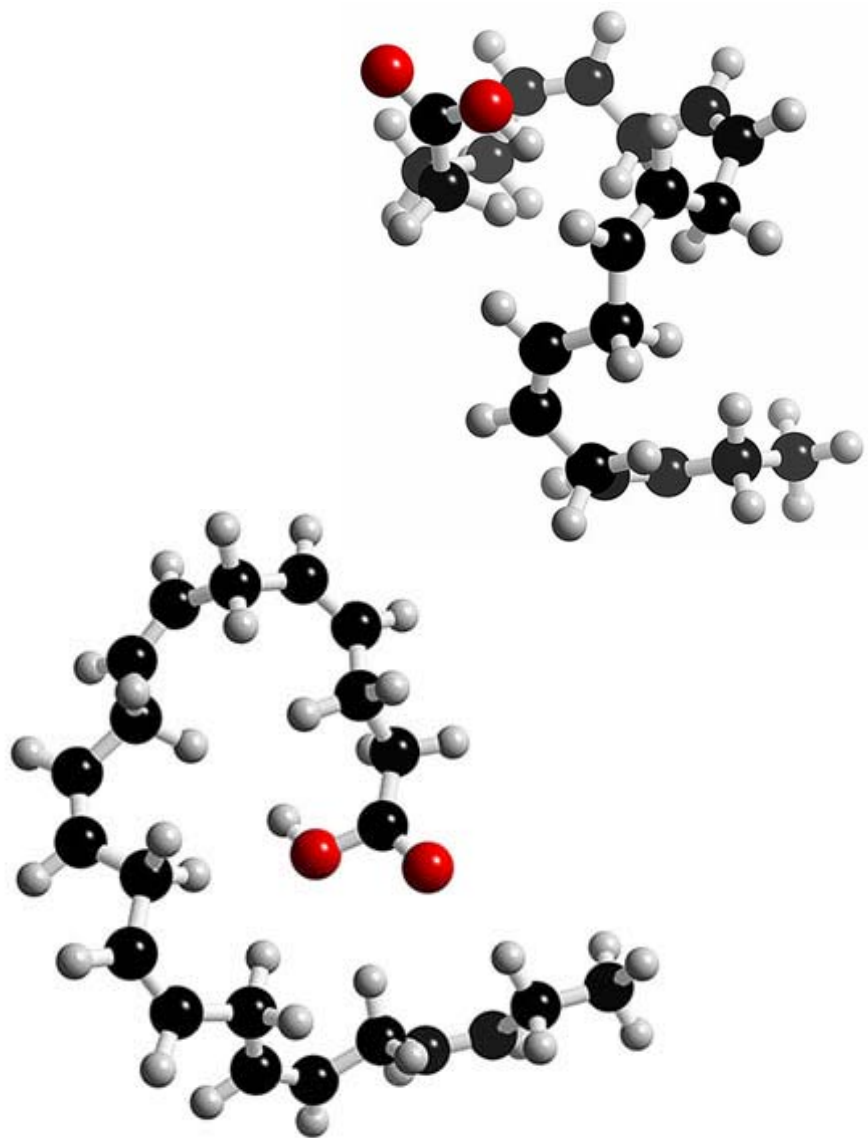


# DER EINFLUSS EINES MIT OMEGA-3 FETTSÄUREN ANGEREICHERTEN NAHRUNGSMITTELS AUF DEN OMEGA-3 INDEX BEI PATIENTEN MIT ATHEROSKLEROSE

2011 Daniel Bittner



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

---

**Der Einfluss eines mit Omega-3 Fettsäuren  
angereicherten Nahrungsmittels auf den  
Omega-3 Index bei Patienten mit  
Atherosklerose**

---

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

vorgelegt von  
**Daniel Bittner**  
aus  
**München**  
im Jahr  
**2011**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Clemens von Schacky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Berthold Koletzko  
Prof. Dr. Wolfgang Siess  
Prof. Dr. Michael Vogeser

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Anja Löw

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

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2011

---

*„Der Weg ist das Ziel.“*

---

*Konfuzius*

Dieses Zitat spiegelt in meinen Augen den Anspruch einer Dissertation an den Promovierenden wieder, diesem insbesondere auf seinem Weg zur Fertigstellung der Arbeit einen wertvollen Einblick in die wissenschaftliche Tätigkeit zu ermöglichen.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund.....	7
1.1 Definition SCD und Epidemiologie.....	7
1.2 „Entdeckung“ der Omega-3 Fettsäuren.....	8
1.3 Studien mit klinischen Endpunkten.....	10
1.4 Wirkungsmechanismen.....	13
1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Einfluss auf die Blutviskosität.....	13
1.4.2 Veränderung an Membranen.....	14
1.4.3 Inflammatorische und atherogene Zytokine.....	16
1.4.4 Einfluss auf atherosklerotische Plaques.....	16
1.4.5 Einfluss auf endotheliale Funktion und Blutdruck.....	18
1.4.6 Reduktion von Triglyceriden, Effekt auf Gesamtcholesterin, LDL & HDL.....	19
1.4.7 Antiarrhythmisches Potential.....	19
1.5 Omega-3 Index.....	21
1.6 Fragestellungen.....	22
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Studienpatienten.....	24
2.1.1 Einschlusskriterien.....	24
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	25
2.2 Studiendesign.....	25
2.3 Studiensupplement und Placebo.....	28
2.4 Fallzahlschätzung.....	29
2.5 Sicherheitsaspekt.....	29
2.6 Material.....	31
2.6.1 Verwendete Materialien.....	31
2.6.2 Probengewinnung.....	31
2.7 Methode / Labortechnische Verfahren.....	32
2.7.1 Omega-3 Index.....	32
2.7.2 Lipide, Serumchemie, Hämatologie und Gerinnung.....	33
2.7.3 Erhebung von Vitalparametern.....	33
2.7.4 Statistische Auswertung.....	33

3	Ergebnisse .....	34
3.1	Screeningkollektiv .....	34
3.1.1	Alter und Omega-3 Index .....	35
3.1.2	BMI und Omega-3 Index .....	35
3.2	Studienkollektiv .....	38
3.2.1	Primäre Endpunkte .....	40
3.2.2	Sekundäre Endpunkte .....	40
3.2.3	Gaschromatogramme .....	43
3.2.4	„Adverse events“, Nebenwirkungen und Sicherheitsparameter .....	46
4	Diskussion .....	47
4.1	Methodik .....	47
4.2	Screeningkollektiv .....	48
4.2.1	„Selectionbias“ des Screeningkollektivs? .....	49
4.2.2	Variabilität zwischen Populationen .....	50
4.2.3	Interindividuelle Variabilität .....	51
4.3	Studienkollektiv .....	52
4.3.1	Erhöhung des Omega-3 Index mit „functional food“ .....	52
4.3.2	Variabilität des Substitutionseffektes .....	53
4.4	Bedeutung der Omega-3 Index Bestimmung .....	55
4.5	Studienpräparat als Alternative im Vergleich .....	57
4.6	Steigerung des Omega-3 Index auf pflanzlicher Basis .....	59
4.7	Unerwünschte Wirkungen des Testgetränks .....	59
4.8	Weitere protektive Wirkungen der n-3 Fettsäuren .....	61
4.9	Kritische Betrachtung dieser Studie .....	62
5	Zusammenfassung .....	64
6	Schlusswort .....	64
	Literaturverzeichnis .....	66
	Anhang .....	72
	Danksagung .....	90

## Abkürzungsverzeichnis

n-3/-6/-9	Omega-3/-6/-9
EPA	Eicosapentaensäure
DHA	Docosahexaensäure
ALA	α-Linolensäure
SCD	Sudden Cardiac Death / Plötzlicher Herztod
CHD	Coronary Heart Disease / Koronare Herzerkrankung
ESC	European Society of Cardiology
AHA	American Heart Association
ACC	American College of Cardiology

Abbildungen Titelseite

Molekulare Struktur der **EPA**

(<http://www.3dchem.com/moremolecules.asp?ID=239&othername=omega-320essential20fatty20acid>)

Molekulare Struktur der **DHA**

(<http://www.3dchem.com/moremolecules.asp?ID=238&othername=omega-320essential20fatty20acid>)

## ***1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund***

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind laut „European Heart Network“ jedes Jahr für 4,3 Millionen Tote in Europa (48 % aller Todesursachen) verantwortlich. Die Koronare Herzerkrankung (engl. coronary heart disease / CHD) stellt mit nahezu 2 Millionen Toten den größten Anteil.(Steven Allender, 2008) Atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße, sogenannte Plaques, können durch Lipideinlagerungen und inflammatorische Prozesse in Gefäßwänden zu hochgradigen Verengungen oder Ruptur mit nachfolgender Infarzierung des versorgten Gewebes führen. Klinische Folge kann ein instabiles Koronarsyndrom oder ein Myokardinfarkt sein.(Ross, 1999) Bekannte konventionelle Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung stellen arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, abdominelle Fettsucht, Alter, Geschlecht, familiäre Disposition, psychischer Stress und Niereninsuffizienz dar.(M. Classen, 2004; Anand *et al.*, 2008) An erster Stelle der Todesursachen bei CHD Patienten steht der Plötzliche Herztod (englisch: sudden cardiac death / SCD).(Zipes *et al.*, 2006a)

### ***1.1 Definition SCD und Epidemiologie***

„Sudden cardiac death“ bezeichnet ein, durch einen unerwarteten Herz-Kreislaufstillstand hervorgerufenen, tödliches Ereignis, das innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn eintritt. In westlichen Ländern sind nach dieser Definition 13% aller natürlichen Todesfälle auf SCD zurückzuführen. Obwohl sich bei der Hälfte der Todesfälle retrospektiv kein Anhalt für eine CHD findet (Kannel & Schatzkin, 1985), korreliert die Inzidenz des SCD stark mit der jeweiligen Prävalenz von CHD (Zipes *et al.*, 2006a). Etablierte Risikofaktoren scheinen nur bei Patienten ohne manifeste CHD einen erkennbaren Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Plötzlichen Herztodes zu haben. Dies legt nahe, dass auch andere Faktoren zur Risikoabwägung herangezogen werden sollten. Ein Vergleich auf internationaler Ebene lässt einen Hinweis in diese Richtung erkennen. Während die Inzidenz der SCD in Deutschland (vgl. westliche Länder) aktuell auf 100-200/100.000 Personenjahre geschätzt wird (Zipes *et al.*, 2006a), liegt diese in Japan lediglich bei 7,8/100.000 Personenjahre.(Iso *et al.*, 2006) Ein Fehlen der beschriebenen Risikofaktoren als Grund für diese offenkundige Diskrepanz erscheint sehr unwahrscheinlich. Vielmehr wird dieser Unterschied auf den inversen Zusammenhang zwischen Fischkonsum und CHD (Iso *et al.*,



2006) bzw. Fischkonsum und SCD zurückgeführt (GISSI-Prevenzione-Investigators, 1999). Dabei scheinen die im Fisch enthaltenen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren eine wesentliche Rolle zu spielen.

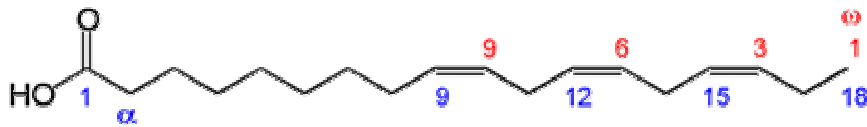
## **1.2 „Entdeckung“ der Omega-3 Fettsäuren**

Die Entdeckung der essentiellen Fettsäuren lässt sich auf die US Amerikaner Evans und Burr in der Zeit um 1929 zurückführen. Ein Bekannter Evans, der britische Physiologe Hugh Sinclair, beschrieb erstmalig den Zusammenhang zwischen dem Mangel an einigen Fettsäuren und einer erhöhten Prävalenz bestimmter Erkrankungen wie z.B. der koronaren Herzerkrankung in westlichen Industrieländern. Seine Erfahrungen bei Eskimos stellte er erstmals 1956 in seinem Artikel „Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera“ im Lancet vor.(Burr, 2000) 15 Jahre später entdeckten die dänischen Wissenschaftler Bang und Dyerberg die Diskrepanz in dem Plasma-Lipid Muster zwischen Grönland Eskimos und einer Vergleichsgruppe gesunder Probanden aus Dänemark. Obwohl der Konsum an tierischen Fetten, v.a. Wal, Seehund und Fisch der Grönland Eskimos deutlich höher war, war bei diesen eine niedrige Inzidenz an ischämischer Herzerkrankung und ein niedrigerer Cholesterinspiegel aufgefallen. Bang und Dyerberg führten dies auf den Konsum der hochwertigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Fisch zurück.(Bang *et al.*, 1971) Die bei Eskimos im Plasma erhöhte Omega-3 Fettsäure EPA zeigte einen aggregationshemmenden Effekt (siehe 1.4.1). Blutungsneigung und niedrige Inzidenz an Myokardinfarkten assoziierten die Wissenschaftler mit einem antithrombogenen Effekt einer EPA reichen Ernährung der Grönlandbewohner.(Dyerberg *et al.*, 1978)

An diese Beobachtungen schlossen sich unzählige Studien über den Einfluss von Omega-3 Fettsäuren auf den menschlichen Organismus bzw. einzelne Organsysteme (kardiovaskuläres System, zentrales Nervensystem, uvm.) an. Das Thema ist heute aktueller denn je und ist auch in der Laienpresse allgegenwärtig.

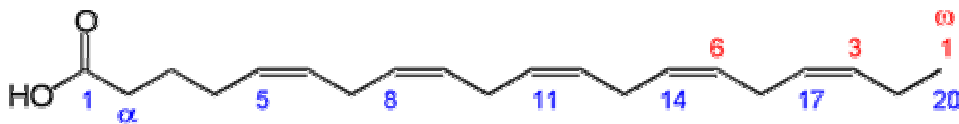
Besonderer Bedeutung kommen der Eicosapentaensäure (EPA) und der Docosahexaensäure (DHA) zu, die hauptsächlich in Fisch und dessen Ölen vorkommen (Ackman, 1989), sowie der  $\alpha$ -Linolensäure (ALA), die als Pflanzenbestandteil überwiegend in Leinsamen, Raps und Walnüssen zu finden ist.(Wang *et al.*, 2006) Hierbei handelt es sich um essentielle (ALA) bzw. semiessentielle (EPA, DHA), langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Omega-3 Familie (n-3).

Omega-3 Fettsäuren definieren sich durch die Position der letzten Kohlenstoff Doppelbindung am dritten C-Atom von hinten (Omega C-Atom), wie aus den Abbildungen 1-3 ersichtlich ist. Die α-Linolensäure besteht aus 18 Kohlenstoffatomen mit drei Doppelbindungen (18:3), während die Eicosapentaensäure 20 C-Atome mit fünf C-C-Doppelbindungen besitzt (20:5). Die um nochmals zwei Kohlenstoffatome längere Docosahexaensäure kann sechs C-C-Doppelbindungen (22:6) vorweisen.



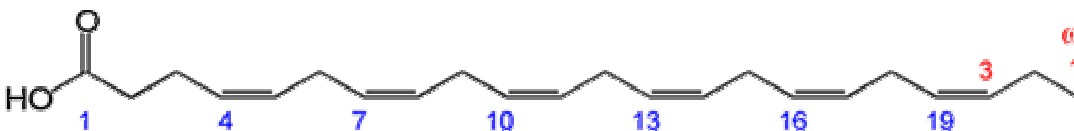
---

Abb. 1: Chemische Struktur der α-Linolensäure (ALA; 18:3 n-3)



---

Abb. 2: Chemische Struktur der Eicosapentaensäure (EPA; 20:5 n-3)



---

Abb. 3: Chemische Struktur der Docosahexaensäure (DHA; 22:6 n-3)

Den Hauptanteil der n-3 Fettsäuren in der menschlichen Ernährung stellt ALA, welche zwar als Vorstufe von EPA und DHA fungieren kann, jedoch nur in geringem Maße metabolisiert wird.(Brenna, 2002; Plourde & Cunnane, 2007) Aufgrund der unzureichenden Studienlage ist die wissenschaftlich einwandfreie Beurteilung eines vermeintlich positiven Effekts von α-Linolensäure auf kardiovaskuläre Erkrankungen derzeit nicht möglich.(Wang *et al.*, 2006)

### ***1.3 Studien mit klinischen Endpunkten***

Die im Folgenden dargestellten Studien untersuchten den Einfluss der oben genannten Fettsäuren an großen Patientenkollektiven anhand des Outcomes für die Teilnehmer.

Den Effekt, der die Veränderung der Aufnahme an Fett, Fisch und Ballaststoffen auf die Mortalität und einen möglichen Reinfarkt nach sich zieht, lässt der „Diet And Reinfarction Trial“ (DART) erkennen. Diese kontrollierte Interventionsstudie randomisierte 2033 Männer im Durchschnitt 41 Tage nach Genesung von einem Myokardinfarkt. Patienten einer Gruppe (n=1015) wurde die Empfehlung gegeben, den Konsum von fettreichem Fisch auf zwei Mahlzeiten pro Woche zu erhöhen. Die andere Gruppe erhielt diese Empfehlung nicht. Nach einem Zeitraum von zwei Jahren und wiederholter Diätberatung zeigte der Vergleich eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 29% in der Gruppe mit „fish-advice“ (RR 0,71, CI [0,54-0,93], p<0,05). Die wöchentliche Aufnahme von EPA wird von Burr et al. auf 2,5 g geschätzt.(Burr *et al.*, 1989) Um den Vergleich der in DART konsumierten Menge an EPA mit den übrigen hier vorgestellten Endpunktstudien zu ziehen, wird die Tagesdosis an EPA und DHA von den Autoren von Schacky und Harris auf 900mg kalkuliert.(von Schacky & Harris, 2007)

In GISSI-Prevention (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto miocardico) wurde der Effekt von n-3 Fettsäuren und Vitamin E bei Patienten nach aktuell überstandem Myokardinfarkt (<3 Monaten) mit bestehender optimaler pharmakologischer Therapie und Life-Style Beratung untersucht. Diese parallele, multizentrisch angelegte, open-label Interventionsstudie randomisierte 11324 Patienten. Nach 3,5 Jahren „follow-up“ konnte eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der primären Endpunkte (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall) in der n-3 Fettsäuren substituierenden Gruppe gezeigt werden (RR 0,90, CI [0,82-0,99], p=0,048, 2 Wege-Analyse; RR 0,85, CI [0,74-0,98], p=0,023, 4 Wege-Analyse). Bemerkenswert ist hier insbesondere der Rückgang in der Gesamtmortalität um 14% (95% CI [0,76-0,97], 2 Wege-Analyse) bzw. 20% (95% CI [0,67-0,94], 4 Wege-Analyse). Hierfür war im Wesentlichen eine Reduktion des Ereignisses Plötzlicher Herztod (RR 0,55, CI [0,40-0,76] 4 Wege-Analyse) bei täglicher Einnahme von ca. 850mg EPA/DHA im Verhältnis 1:2 verantwortlich. Die Einnahme von täglich 300mg Vitamin E hingegen zeigte keinen nennenswerten Effekt. (GISSI-Prevenzione-Investigators, 1999)

Eine früh einsetzende, „protektive“ Wirkung der Omega-3 Fettsäuren demonstrieren Marchioli et al. anhand des signifikanten Unterschiedes bei Gesamtmortalität und Inzidenz des Plötzlichen Herztodes. Der Einfluss auf die Mortalität war bereits nach 90 Tagen (RR 0,59, CI [0,36-0,97] p=0,037) eindeutig sichtbar, nach 120 Tagen war ein Effekt auch bezüglich SCD zu erkennen (RR 0,47, CI [0,22-0,99] p=0,048). In den nachfolgend dargestellten Abbildungen (Abb. 4) wird die Divergenz in Kaplan Meyer Kurven veranschaulicht. (Marchioli et al., 2002)

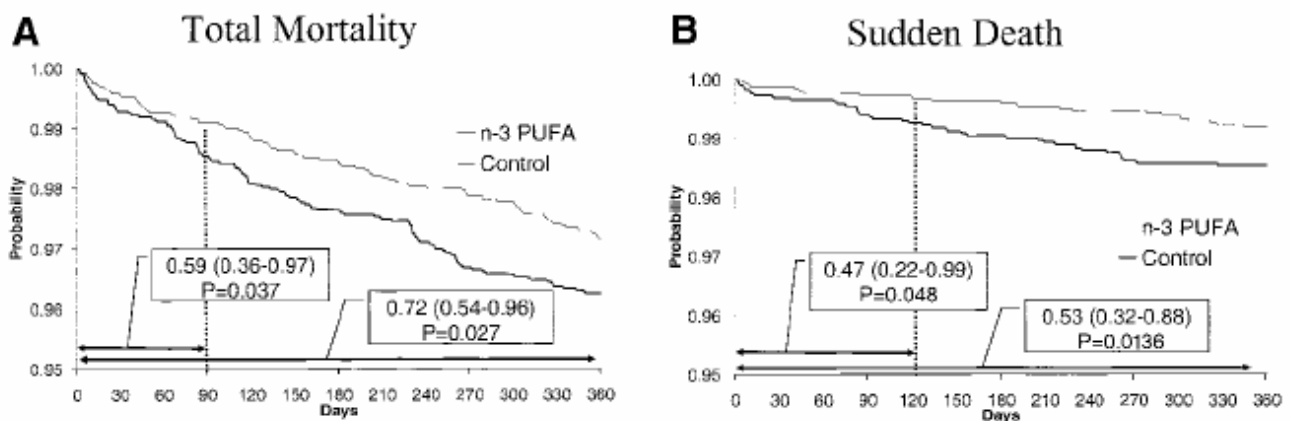


Abb. 4: Früher Effekt der n-3 Fettsäure-Therapie (n-3 PUFA) **A**) Gesamtmortalität **B**) Plötzlicher Herztod (Marchioli et al., 2002)

Zu völlig anderen Resultaten kam jedoch DART-2, eine Studie mit 3114 männlichen Probanden mit selbst berichteten pectanginösen Beschwerden. Einem Teil der Studienteilnehmer war empfohlen worden, zwei Portionen Fisch pro Woche oder 3 g Fischöl pro Tag einzunehmen, die übrigen Probanden erhielten keine derartige Empfehlung. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte diesmal bei der „Interventionsgruppe“ ein 26% höheres Risiko für einen Tod kardialer Genese (nicht SCD) (95% CI [1,00-1,58], p=0,047) und ein 54% höheres Risiko für einen Plötzlichen Herztod (SCD) (95% CI [1,06-2,23], p=0,025) beobachtet werden. (Burr et al., 2003)

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch kritisch zu bewerten. Erwähnenswert ist die einjährige Unterbrechung der Studie auf Grund finanzieller Schwierigkeiten, was eine erneute Randomisierung erfordert hatte. Abgesehen davon erfolgte nur bei ca. 200 Patienten eine Erhebung der Ernährungsgewohnheiten.

Unbekannt ist zudem, inwieweit die Studienunterbrechung die empfohlene Ernährungsumstellung beeinflusst hat und wie groß der Anteil an „lost to follow-up“ Daten ist. Nach London et al. beeinflussen diese Faktoren aber sehr wahrscheinlich die Validität der

Resultate. (London *et al.*, 2007)

In einer weiteren Publikation wird die Validität dieser Ergebnisse ebenfalls angezweifelt.

Trotz der geringen Anzahl an Blutfettsäureanalysen (2% der Teilnehmer) wurden diese als aussagekräftiges Maß über die „Compliance“ gewertet. Auch die ordnungsgemäße Abwicklung bzw. Dokumentation dieser Studie bleibt fragwürdig. (von Schacky & Harris, 2007)

JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), eine prospektive, randomisierte Interventionsstudie aus Japan, beschäftigte sich mit der primären und sekundären Prävention von kardiovaskulären Ereignissen unter EPA Substitution. Dabei wurde die Kombination von EPA + Statin (Pravastatin, Simvastatin) mit einer Statin Monotherapie bei 18645 Patienten mit Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin >250mg/dl) verglichen. Patienten mit einem mittleren Alter von 61 Jahren wurden dabei über durchschnittlich 4,6 Jahre hinweg begleitet. Bei 3664 Teilnehmern war bereits zu Beginn eine koronare Herzerkrankung bekannt. Nach einer täglichen Einnahme von 1800mg EPA zeigte sich eine 19%ige, signifikante Risikoreduktion für einen „major coronary event“ (Hazard ratio 0,81, CI [0,69-0,95], p=0,011). Als bedeutendes Koronarereignis wurden Plötzlicher Herztod, tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Notwendigkeit für PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie), Stent und Koronararterien-Bypass gewertet. Die Inzidenz an „major coronary events“ in der Sekundärpräventionsgruppe (Untergruppe mit vorbestehender koronarer Erkrankung) mit EPA Substitution lag bei 158 (8,7%) im Vergleich zu 197 (10,7%) bei der Kontrollgruppe. (Yokoyama & Origasa, 2003; Yokoyama *et al.*, 2007) Nach Kalkulation von Matsuzaki *et al.* stellt dies eine signifikante Risikoreduktion von 23% (angepasster hazard ratio 0,77, CI [0,63-0,96]; p= 0,017) dar. (Matsuzaki *et al.*, 2009)

In Übereinstimmung mit der niedrigen Inzidenz von Todesfällen durch CHD in Japan reduzierten sich die koronaren Ereignisse in der Primärpräventionsgruppe nicht-signifikant um 18% (hazard ratio 0,82, CI [0,63-1,06], p=0,132). (Yokoyama *et al.*, 2007)

Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt hatte die Intervention auf die Gesamtsterblichkeit (hazard ratio 1,09, CI [0,92-1,28]).

Auf diese Evidenz stützen sich die Empfehlungen der „American Heart Association“ (AHA), des „American College of Cardiology“ (ACC) sowie der „European Society of Cardiology“, (ESC) und deren Task-Forces. Für alle Erwachsenen wird zur Primärprävention zwei

Mahlzeiten fettreichen Fisch pro Woche (Kris-Etherton *et al.*, 2003) bzw. eine Steigerung des Konsum an fettem Fisch (z.B. Lachs, Hering, Makrele) befürwortet.(Graham *et al.*, 2007) Zur Sekundärprävention koronarer und atherosklerotisch-vaskulärer Erkrankungen (Smith *et al.*, 2006), einer postmyokardialen Infarktbehandlung (Van de Werf *et al.*, 2008) und zur Prävention des Plötzlichen Herztodes (Van de Werf *et al.*, 2008) sprechen sich die Gesellschaften für eine kombinierte Einnahme von täglich insgesamt 1g der essentiellen Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) aus.

Die positiven Wirkungen dieser Fettsäuren lassen sich nach aktueller Evidenz auf mehrere verschiedene Mechanismen zurückführen.

## **1.4 Wirkungsmechanismen**

### **1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Einfluss auf die Blutviskosität**

Dyerberg und Bang (1979) konnten bei 21 Eskimos eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verlängerte Blutungszeit (8,1 vs. 4,8 min,  $p < 0,01$ ) und signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen ( $p < 0,01$ ) nachweisen. Diese Unterschiede führten sie auf die erhöhte Konzentration an n-3 Fettsäuren in Blutplättchen der Eskimos zurück.(Dyerberg & Bang, 1979) Fischer et al (1986) wiesen bei ihrer Untersuchung ähnlichen Musters an Eskimos eine erhöhte endogene Produktion von Prostaglandin I<sub>2</sub> und I<sub>3</sub> sowie niedrigere Konzentrationen an Thromboxanen A<sub>2</sub> und A<sub>3</sub> nach. Diese Mediatorverhältnisse schienen die Interaktion zwischen Gefäßwand und Thrombozyten zu regulieren. Die Forscher schlussfolgerten, dass das Blut dieser Eskimos eine antithrombogene Neigung aufweisen müsse.(Fischer *et al.*, 1986) Bereits ein Jahr zuvor kamen von Schacky et al. (1985) zu einem ähnlichen Schluss. Im Rahmen eines Versuchs hatte eine Gruppe Freiwilliger über einen Zeitraum von fünf Monaten 10-40ml Lebertran pro Tag zur bestehenden westlichen Ernährung substituiert. (von Schacky *et al.*, 1985) Auch hier konnte eine Veränderung des Prostaglandin/Thromboxan Verhältnisses sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen verzeichnet werden. (von Schacky *et al.*, 1985; von Schacky, 2006).

Eine Reihe von Folgeuntersuchungen bestätigte den aggregationshemmenden Effekt. Die gerinnungshemmende Wirkung war die Folge einer Abnahme der adrenalin- (Terano *et al.*, 1983), ADP- (Terano *et al.*, 1983) und kollageninduzierten Thrombozytenaggregation (16,9%,  $p = 0,05$ ), der Thromboxan B<sup>2</sup> Konzentration (18,8%,  $p = 0,03$ ) (von Schacky *et al.*,

1985; Nieuwenhuys & Hornstra, 1998; Woodman *et al.*, 2003), sowie des proaggregatorischen Mediators Thromboxan A<sup>2</sup> (Mechanismus vgl. 1.4.3.).(Nieuwenhuys & Hornstra, 1998)

Nach von Schacky ist die Verlängerung der Blutungszeit durch gesteigerten Konsum an Omega-3 Fettsäuren verglichen mit der Wirkung von 75-100mg Acetylsalicylsäure zu vernachlässigen.(von Schacky, 2006)

Der Einfluss von Omega-3 Fettsäuren auf die Blutviskosität scheint dosisabhängig zu sein, da lediglich hohe Dosen (z.B. 4,5g EPA) zu einer Reduktion führen. (Terano *et al.*, 1983; Ernst, 1989; Westerveld *et al.*, 1993)

Die Verformbarkeit der Erythrozyten blieb bei einer Substitution von 900mg und 1800mg EPA pro Tag über acht Wochen nahezu unbeeinflusst. Erst eine Steigerung der Dosis auf bis zu 4500mg EPA hatte eine vermehrte Deformierbarkeit der Erythrozyten zur Folge, was eine Strukturveränderung der Zellmembran durch inkorporierte n-3 Fettsäuren nahelegt. (Terano *et al.*, 1983; Ernst, 1989; Westerveld *et al.*, 1993)

#### **1.4.2 Veränderung an Membranen**

Menschliche Zellen sind von einer Phospholipiddoppelmembran umgeben. Mit ihrer hydrophilen Rindenschicht und dem lipophilen Kern fungieren diese Membrane als optimale Barriere gegenüber dem Extrazellulärraum. Fettsäuren als essentielle Bestandteile von Zellmembranen stellen mit einer hydrophilen Säuregruppe und einem lipophilen Schwanz die Grundeinheit dar. Die Effekte von mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren auf zelluläre Funktionen scheinen in erster Linie auf deren Modulation an und in Zellmembranen zurückzuführen zu sein. Eine Zunahme der Fluidität kann durch eine Zunahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren erreicht werden. Die gezielte Einnahme von aufbereiteten n-3 Fettsäuren kann zudem die biochemische Struktur von cholesterin-, sphingolipid- und phospholipidreichen Mikrodomänen, genannt „Lipid rafts“ / „Caveolae“, grundsätzlich verändern. Diese Lipid-rafts und Caveolae (=spezielle „rafts“ mit dem Protein Caveolin-1) spielen als dicht gepackte Domänen, eingeschlossen in die Lipiddoppelmembran, unter anderem bei der Modulation verschiedener Signalkaskaden eine wesentliche Rolle. Durch die Umstrukturierung der Fettsäuren innerhalb der Membran verändern die dort lokalisierten Proteine und Transmembranproteine (z.B. G-Proteine, Rezeptoren) das Interaktionsmuster mit

ihren Liganden und ihre Transduktionseigenschaften für verschiedene Signale. (siehe Abb. 4)  
 (Stillwell & Wassall, 2003; Ma *et al.*, 2004; Harris, 2008)

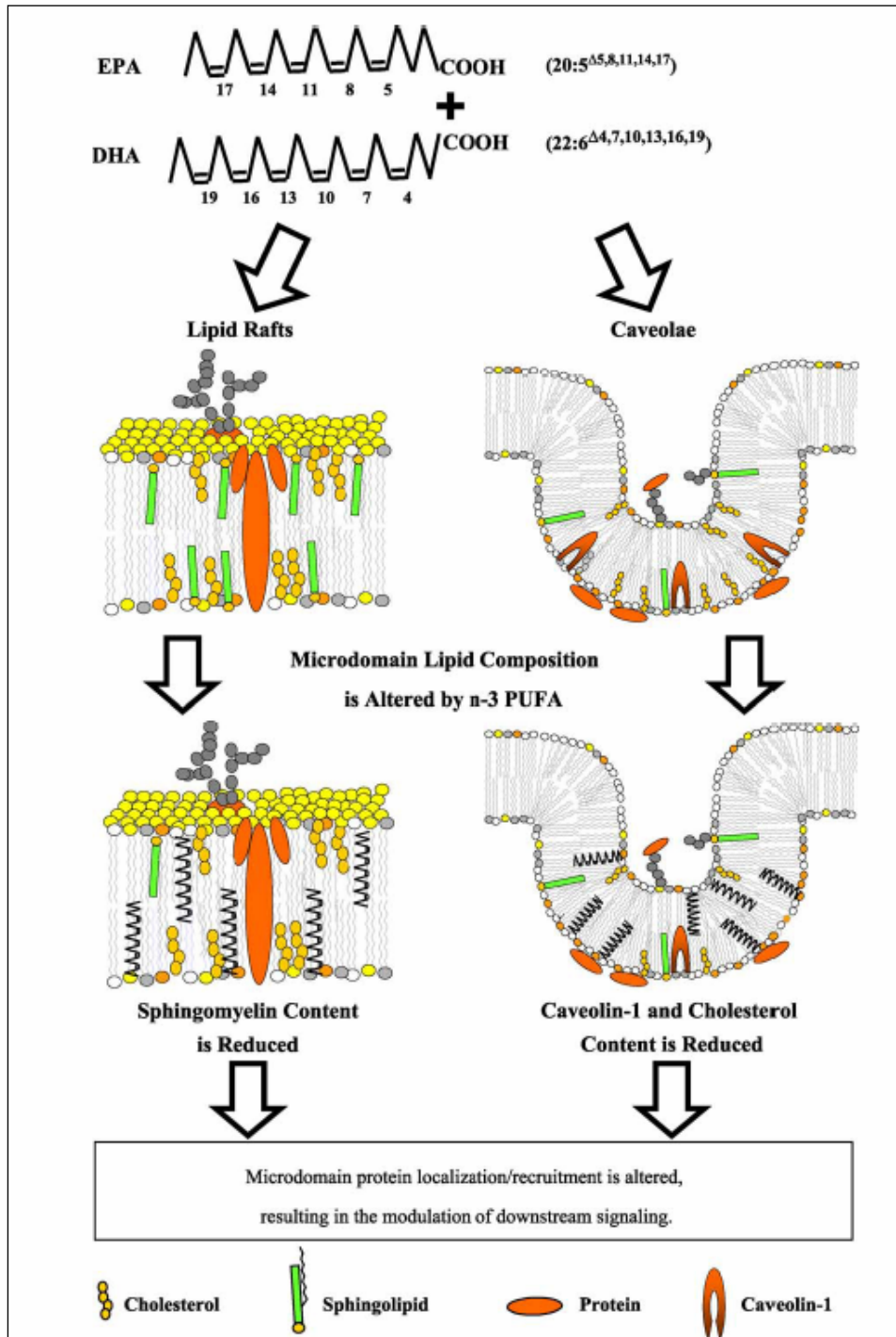


Abb. 5: Aufnahme von EPA und DHA in Lipid-rafts und Caveolae. Nach Acetylierung zu Phospholipiden wird die geordnete Phase der rafts und Caveolae gestört und führt zu einer Modulation der Signaltransduktion (Ma *et al.*, 2004)



### **1.4.3 Inflammatorische und atherogene Zytokine**

Auch inflammatorische Zellen reichern EPA und DHA bei gesteigerter externer Zufuhr in erhöhtem Maße in ihrer Zellmembran an. Dies führt zu einer Verdrängung der ebenfalls membranständigen Arachidonsäure (20:4, n-6), die normalerweise als Substrat zur Produktion von inflammatorischen Eicosanoiden dient. Infolgedessen kommt es zu einer verminderten Produktion von Entzündungsmediatoren (wie z.B. Prostaglandin E<sub>2</sub>, Leukotrien B<sub>4</sub>, etc.). Des Weiteren wird EPA im Verlauf zunehmend als Substrat der Cyclooxygenase und Lipoxxygenase verwendet, deren Produkte allerdings als weniger wirkungsvoll gelten als die der Arachidonsäure. Gegenstand aktueller Forschung sind, auf der Basis von EPA und DHA endogen synthetisierte „alternative Eicosanoide“ namens „E-series resolvins“ und „D-series resolvins“, die scheinbar antiinflammatorisches Potential besitzen. (James *et al.*, 2000; Calder, 2006) Weitere proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , PDGF – A und – B (platelet-derived growth factor) und MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) werden nachweislich durch EPA und DHA Einnahme reduziert. Hierbei lässt sich die Reduktion der beiden letztgenannten Mediatoren (PDGF A/B, MCP-1) auf Veränderungen in der Genexpressionsebene zurückführen. Zytokine wie Inter Cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) interagieren zwischen korpuskulären Bestandteilen des Blutes und der Gefäßwand. Sie spielen vor allem in der frühen Phase der Entwicklung der Atherosklerose eine Rolle, z.B. bei der Rekrutierung von Monozyten in die Intima. In Vivo und am Tiermodell zeigen sich unter Einfluss von EPA und DHA sinkende Konzentrationen von ICAM-1 und VCAM-1. Die entsprechende Datenlage beim Menschen ist bisher nicht eindeutig. Das C-reaktive Protein, ein systemischer Entzündungsmarker und Risikofaktor für koronar-vaskuläre Erkrankungen, zeigt sich unter EPA und DHA Substitution unverändert. (von Schacky, 2007a)

Wie eingangs erwähnt ist die Atherosklerose eine Erkrankung mit inflammatorischem Charakter. Bei ihrer Entstehung spielen auch proatherogene Zytokine eine wesentliche Rolle, weshalb der Einfluss von Omega-3 Fettsäuren direkt auf Plaques mehrfach untersucht wurde.

### **1.4.4 Einfluss auf atherosklerotische Plaques**

Eine im Lancet veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studie mit 188 Patienten verglich den Effekt einer täglichen Substitution von 1,4 g Fischöl (n-3) vs. 3,6 g Sonnenblumenöl (n-6)

vs. „Kontrollöle“ (Palmöl + Sojaöl; 80:20) auf Morphologie, Stabilität und Fettsäuregehalt von Plaques der Arteria carotis. Die Einnahmedauer lag zwischen 7 und 189 Tagen (Median 42 Tage) bevor durch Endarterektomie der Arteria carotis die Plaques entfernt wurden. Im Vergleich zu den anderen beiden Kollektiven war in der Fischöl substituierenden Patientengruppe neben einem erhöhten Anteil an EPA und DHA in den untersuchten Plaques auch eine Reduktion der Anzahl der Plaques mit dünner fibröser Kappe und Zeichen eines entzündlichen Prozesses zu verzeichnen. Zusätzlich stieg der Anteil der Plaques mit dicken fibrösen Kappen und fehlenden inflammatorischen Zeichen.(Thies *et al.*, 2003)

In einer weiteren placebokontrollierten, doppelt-blinden Interventionsstudie konnte durch Beurteilung der Koronarangiographien von 223 Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung eine signifikant niedrigere Progressionsrate und eine höhere Regressionsrate der atherosklerotischen Plaques ( $p=0,041$ ) unter Fischölsubstitution (ca. 1,5g n-3 Fettsäuren pro Tag) beobachtet werden. Die Veränderung des Durchmessers in den Koronarlumina ( $p>0,1$ ) und die Abnahme an kardiovaskulären Ereignissen ( $p=0,10$ ) in diesem Kollektiv waren nicht signifikant.(von Schacky *et al.*, 1999)

Den positiven Effekt auf atherosklerotische Plaques der Arteria carotis unter täglicher Substitution von 1800mg EPA belegte ebenfalls eine randomisierte, kontrollierte, open-label Studie an 81 japanischen Patienten mit Typ 2 Diabetes. Demzufolge zeigten EPA Konsumenten nach durchschnittlich 2,1 Jahren Therapiedauer signifikant weniger Progression sowohl der mittleren als auch der maximalen Intima-Media Dicke.( $p=0,029$ ;  $p=0,0008$ ). (Mita *et al.*, 2007)

Einen Zusammenhang zwischen Stabilisierung koronarer Plaques mit leichter Regression bzw. verringerter Progression von manifesten Läsionen und einer daraus zu erwartenden Abnahme der Myokardinfarktinzidenz, ließ möglicherweise die Untersuchung von Daviglus *et al.* erkennen. 1822 männliche Patienten, anfänglich ohne kardiovaskuläre Erkrankung, zeigten eine inverse Verteilung zwischen Fischkonsum und Sterberisiko, insbesondere an nichtplötzlichem Tod durch Myokardinfarkt. Bei einem Verzehr von über 35g Fisch am Tag sank das relative Risiko auf 0,33 (95% CI [0,12-0,91],  $p=0,007$ ) im Gegensatz zu Patienten, die keinen Fisch konsumierten.(Daviglus *et al.*, 1997)

Ein positiver Effekt auf Plaques auch in anderen Stromgebieten könnte ebenfalls durch deren Stabilisierung hervorgerufen werden. Dieses könnte eine Abnahme des Risikos für thrombotische Infarkte im Gehirn erklären (Robinson & Stone, 2006), wie in der prospektiven „Nurses’ Health Study cohort“ mit 79.839 weiblichen Teilnehmern, in dem Kollektiv mit zwei oder mehr Fischmahlzeiten pro Woche (vs.  $<1$  mal pro Monat), gezeigt werden konnte

(RR 0,49, 95% CI [0,26-0,93], p=0,03) .(Iso *et al.*, 2001)

Eine Metaanalyse von 9 Studien mit insgesamt mehr als 200.000 Teilnehmern bestätigt den inversen Zusammenhang der Omega-3 Fettsäureaufnahme und der Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen.(He *et al.*, 2004)

Ein protektiver Effekt der n-3 Fettsäuren auf andere Stromgebiete scheint durchaus möglich, wird allerdings auf der Basis der bisherigen Datenlage weiterhin kontrovers diskutiert.

#### **1.4.5 Einfluss auf endotheliale Funktion und Blutdruck**

Die Funktion der Endothelzellen scheint von marinen Omega-3 Fettsäuren ebenfalls beeinflusst zu werden. In einem Review von Brown *et al.* schrieben die Autoren bei In-vitro Untersuchungen insbesondere DHA eine erhöhte Stickstoffmonoxid Produktion und infolgedessen eine Verbesserung der endothelabhängigen Relaxation zu.(Brown & Hu, 2001) Klinische Kurzzeituntersuchungen zeigten nach Zufuhr von n-3 Fettsäuren eine gesteigerte Produktion von Stickstoffmonoxid, eine signifikante Verbesserung der endothelialen Funktion gemessen an der vasomotorischen Aktivität, eine abgemilderte vasokonstriktorische Reizantwort sowie ein verstärktes vasodilatatorisches Ansprechverhalten.(Harris *et al.*, 1997; Goodfellow *et al.*, 2000; Mori *et al.*, 2000) Diese Faktoren bieten eine Erklärung für das blutdrucksenkende Potential von EPA und DHA, wobei EPA keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.(Mori & Woodman, 2006; von Schacky, 2006) In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 59 übergewichtigen Männern mit Hyperlipidämie hatte beispielsweise lediglich DHA (4g/d) einen blutdrucksenkenden Effekt von 5,8/3,3 (systolisch/diastolisch) mmHg (p<0,05).(Mori *et al.*, 1999) Dieses Ergebnis stimmt tendenziell mit einer Metaanalyse von 36 Studien überein, die einen blutdrucksenkenden Effekt (2,1mmHg systolisch, 1,6mmHg diastolisch) von Fischöl (mediane Einnahme 3,7g pro Tag) ergab (p=0,01).(Geleijnse *et al.*, 2002)

#### **1.4.6 Reduktion von Triglyceriden, Effekt auf Gesamtcholesterin, LDL & HDL**

Abgesehen von Sekundärprävention bzw. Postinfarktprophylaxe und Risikoreduktion des Plötzlichen Herztodes ist nach Einschätzung der AHA/ACC und der ESC die Einnahme von marinen n-3 Fettsäuren außerdem bei Patienten mit Hypertriglyceridämie indiziert.

Der triglyceridsenkende Effekt konnte bereits in einer der Endpunktstudien (GISSI, siehe 1.3) mit großem Patientenkollektiv gezeigt werden, in der der Triglyceridspiegel unter Substitution von 850mg n-3 Fettsäuren um 4,6% sank. Bei höheren Dosierungen (3-4g/d) ist sogar eine Reduktion von 25-30% erreichbar (Harris, 1997), die hinsichtlich der Effektivität mit anderen triglyceridsenkenden Medikamenten vergleichbar ist. Der Gesamtcholesterinspiegel im Serum bleibt hingegen von einer Substitution mit n-3 Fettsäuren weitgehend unbeeinflusst. Dem entgegen variieren die einzelnen Cholesterinfraktionen leicht. So zeigt sich ein steigender Effekt sowohl auf die HDL- (1-3%) als auch auf die LDL-Cholesterinfraktion (5-10%), wobei der Anstieg letztgenannter eher durch die Zunahme der Partikelgröße als durch eine Zunahme der Partikelanzahl hervorgerufen zu sein scheint.(Harris, 1997; Mori & Woodman, 2006)

#### **1.4.7 Antiarrhythmisches Potential**

Ventrikuläre Arrhythmien stellen mit 80-90% die häufigste Ursache eines SCD dar.(London *et al.*, 2007) Der Rückgang von SCD unter Substitution legt somit nahe, dass n-3 Fettsäuren ein antiarrhythmisches Potential besitzen. Einen ersten Hinweis darauf gibt bereits der negativ chronotrope Effekt der Docosahexanensäure, welcher schon mehrfach belegt wurde.(Mori & Woodman, 2006; von Schacky, 2006) Wie erwähnt tragen Omega-3 Fettsäuren zur Umstrukturierung der Phospholipidmembran bei.(Ma *et al.*, 2004) Auf zellulärer Ebene wurde der Einbau der Fettsäuren EPA und DHA in die Phospholipidmembran der Kardiomyozyten durch Untersuchung des Herzmuskelgewebes von substituierenden Patienten bewiesen.(Metcalf *et al.*, 2007) Der Einfluss von EPA und DHA auf Ionenkanäle und Ionenfluss innerhalb dieser Membran trägt vermutlich maßgeblich zur Stabilisierung der elektrischen Potentiale bei.(Leaf *et al.*, 2005; London *et al.*, 2007) Weitgehende Übereinstimmung zeigen Daten bezüglich Blockade von Natrium- und Kalium-Kanälen. Unter dem Einfluss von n-3 Fettsäuren findet sich eine längere relative Refraktärphase bzw. ein hyperpolarisiertes Membranpotential, das gerade in der hoch vulnerablen Phase zu einer

geringeren Verfügbarkeit der Natrium-Kanäle führt, und so die Gefahr eine Arrhythmie minimiert. Dieser Effekt kommt insbesondere an Grenzgebieten von infarzierten Arealen zum Tragen, in denen das Ruhemembranpotential durch den interstitiellen Kalium-Anstieg aus ischämischen Zellen zum Positiven hin verschoben ist.

In einigen Kurzzeituntersuchungen konnte ebenfalls eine Reduktion des zellulären Kalzium-Einstroms gefunden werden. Der Nachweis dieses Effektes nach oraler Substitution von n-3 Fettsäuren fehlt jedoch bislang. (Leaf *et al.*, 2005; London *et al.*, 2007)

Jedoch wurde auch ein proarrhythmisches Potential der n-3 Fettsäuren gesehen. Dies geht beispielsweise aus einer Untersuchungen mit 102 herzinsuffizienten Patienten (NYHA II-III) mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator hervor. Bei den Teilnehmern waren bereits die Ausgangswerte der n-3 Fettsäuren in den Erythrozyten erhöht und korrelierten direkt mit einer Zunahme der Auftretswahrscheinlichkeit von ventrikulären Arrhythmien. (Wilhelm *et al.*, 2008) Gegenstand aktueller Forschung sind komplexere Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen DHA/EPA und Ionen-Kanälen bzw. Transportproteinen. (London *et al.*, 2007)

Auch am Tiermodell konnte die Wirksamkeit von n-3 Fettsäuren in Bezug auf Arrhythmieprävention beobachtet werden. Zu Beginn einer Kurzzeituntersuchung wurde bei Hunden auf chirurgischem Wege ein myokardialer Infarkt provoziert. Nach physiologisch induziertem Stress und dadurch ausgelöstem Kammerflimmern führte eine intravenöse Applikation von n-3 Fettsäuren wie EPA, DHA und ALA zu einer Reduktion des Auftretens dieser Arrhythmie. (Leaf *et al.*, 2005)

Mehr Beachtung hingegen finden Studien, die den gleichen Nutzen bei oraler Substitution von n-3 Fettsäuren in puncto Arrhythmieprävention zeigen. Verschiedene Studien mit Ratten und Hunden konnten dementsprechende Hinweise liefern. Nachdem beispielsweise Hunde mit 100 mg/kg/d EPA für acht Wochen behandelt worden waren, wiesen diese nach induziertem Koronararterienverschluss eine niedrigere Inzidenz an Arrhythmien auf. (London *et al.*, 2007)

Auch Untersuchungen am Menschen mit großen Patientenkollektiven, wie unter 1.2 erwähnt, zeigten durch die Abnahme der Inzidenz an SCD bei Fischkonsumenten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen protektiven Effekt bezüglich Arrhythmien mit tödlichem Ausgang. Die Ergebnisse von zwei Arbeiten auf der Basis der prospektiven „US Physicians' Health Study“ mit insgesamt 20551 Ärzten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ergaben beide einen Risiko reduzierenden Effekt von Fisch bezogen auf SCD. Dabei kommt die erste Studie auf

eine 52%ige Reduktion (95% CI [0,24-0,96],  $p=0,04$ ) bei einem Fischverzehr von  $\geq 1$  mal pro Woche verglichen mit  $< 1$  mal pro Monat (Albert *et al.*, 1998); das Ergebnis der zweiten Untersuchung hingegen lieferte eine ausgeprägtere inverse Verteilung mit einer Risikoreduktion um bis zu 81% bezogen auf den mittleren n-3 Fettsäurespiegel im Vollblut in der Gruppe mit 6,87% (RR 0,19, 95% CI [0,05-0,71],  $p=0,007$ ) im Gegensatz zur Gruppe mit einem Spiegel von 3,58%.(Albert *et al.*, 2002)

Eine weitere Arbeit kam zu dem Schluss, dass ein 1%iger Anstieg von EPA und DHA in Erythrozyten mit einer 48%igen Reduktion des Risikos für Kammerflimmern korreliert.(Aarsetoy *et al.*, 2008)

Aktuell publizierte Daten bestätigten ebenfalls ein gemindertes Risiko für Kammerflimmern. Hier wurden nach akutem Myokardinfarkt bei Patienten mit gesteigerter Aufnahme von n-3 Fettsäuren aus Fisch seltener ventrikuläre Ektopien beobachtet.(Smith *et al.*, 2009)

Auf den gleichen Nenner brachte ein Review des „National Heart, Lung, and Blood Institutes“ die Ergebnisse verschiedener Studien mit der Erkenntnis einer starken Assoziation zwischen der Substitution von marinen Omega-3 Fettsäuren und der Risikominderung für SCD.

Die Ergebnisse der eben dargestellten Arbeiten gehen tendenziell in die gleiche Richtung, lassen jedoch zum Teil große Unterschiede bezüglich der Höhe der Risikoreduktion erkennen, nicht zuletzt auf Grund der unterschiedlichen Messmethoden.(London *et al.*, 2007)

### ***1.5 Omega-3 Index***

Um den Effekt der n-3 Fettsäuresubstitution objektivieren zu können und somit eine vergleichbare Ausgangsbasis herzustellen, bedarf es eines Parameters, der unabhängig von anderen Risikofaktoren ist, eine starke Assoziation zu der fokussierten Erkrankung zeigt und konsekutiv durch dessen Beeinflussung eine Veränderung des Risikos mit sich bringt. Diese Voraussetzungen werden vom Omega-3 Index erfüllt. Der Omega-3 Index ist definiert als prozentualer Anteil der Summe der Omega-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure in der Erythrozytenmembran in Relation zu deren Gesamtfettsäuregehalt.(Harris & Von Schacky, 2004)

Wie bereits angesprochen, wird von der „American Heart Association“ allen Erwachsenen eine gesteigerte Aufnahme von fettigem Fisch (mindesten zwei mal pro Woche) (Kris-Etherton *et al.*, 2003) und Patienten mit kardialen oder vaskulären Erkrankungen eine Aufnahme von 1000 mg EPA und DHA pro Tag empfohlen (Kris-Etherton *et al.*, 2003; Smith

*et al.*, 2006). Diese Empfehlung verfolgt das Ziel, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Ereignisse in der Gesamtbevölkerung und auch im CHD Patientenkollektiv zu senken. Denn insbesondere fettreicher Fisch stellt eine wertvolle Quelle für n-3 Fettsäuren dar.(Kris-Etherton *et al.*, 2003) Die Schwierigkeit dabei ist darin zu sehen, genau abzuschätzen welche Menge dieser Fettsäuren tatsächlich pro Tag mit Hilfe von Fisch konsumiert werden sollte, da sich der Fettsäuregehalt des Meerestiers je nach Saison, Reifegrad, Weiterverarbeitung und Zubereitung ändert (Ackman, 1989). Dies macht die objektive Darstellung des Effektes der n-3 Fettsäuren im Gewebe erforderlich, zumal bei anderen Methoden der Erfassung wie z.B. Ernährungs-Fragebögen die Korrelation zu den im Blut gemessenen Spiegeln an EPA und DHA fehlt, wie Siscovick *et al.* gezeigt haben.(Siscovick *et al.*, 1995)

### **1.6 Fragestellungen**

Neben dem Nutzen von Fisch weisen Untersuchungen jedoch einen unterschiedlich hohen Gehalt an Toxinen in Fisch nach, die für Konsumenten ein Gesundheitsrisiko darstellen könnten. Besonderes Augenmerk wird u.a. auf das Schwermetall Methylquecksilber gelegt, das bei Langzeitexposition den kardiovaskulär-protectiven Effekt der n-3 Fettsäuren kompensiert oder möglicherweise umkehrt.(Guallar *et al.*, 2002; Domingo *et al.*, 2007) Fischölkapseln bzw. n-3 Fettsäurekonzentrate hingegen mögen nicht für jeden eine verträgliche Alternative darstellen (aufstoßen, schwer zu schlucken, etc.). Folglich werden mit EPA und DHA angereicherte Nahrungsmittel, so genannte „functional foods“, als mögliche Alternative bereitgestellt. Bisher unklar ist die Beeinflussung von Trägerstoffen auf die Bioverfügbarkeit des Zusatzes (hier n-3 Fettsäuren). Aus diesem Grund wurden mit der vorliegenden Studie folgende Fragestellungen untersucht:

- a) Ist ein mit 940mg Omega-3 Fettsäuren angereichertes Fruchtsaftgetränk (200mg EPA, 300mg DHA, 100mg DPA) im Hinblick auf die Wirksamkeit, objektiviert durch den Omega-3 Index, eine alternative Einnahmequelle von EPA und DHA für Patienten mit Atherosklerose
- b) Erfüllt das Prüfpräparat für dieses spezielle Kollektiv die zu Grunde liegenden Kriterien in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit, und in welchem Ausmaß
- c) Sind EPA und DHA in Form dieses Getränks ein Effekt auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, Serumlipide (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL, HDL), Nüchternblutglukose oder HbA1c nachzuweisen

- d) Sind in einem Kollektiv mit homogenen Omega-3 Index-Ausgangswerten nach Substitution dieses Präparates Unterschiede im Ansprechverhalten festzustellen
- e) Ist der Omega-3 Index in der deutschen Bevölkerung insbesondere mit atherosklerotischer Grunderkrankung normalverteilt und ergeben sich im Hinblick auf Alter, Geschlecht und BMI mögliche Unterschiede



## **2 Material und Methoden**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vom 27.01.2009 wurden im Zeitraum von Februar bis Juni 2009 Interessenten für die Teilnahme an der Interventionsstudie mit dem Titel: „Der Einfluss von Omega-3 Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3 Index bei Patienten mit Atherosklerose“ gescreent. Diese Studie wurde auf [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT 00886704) registriert und nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki nach GCP („Good Clinical Practice“) durchgeführt. Die Ausführung der Studie fand in der Studienambulanz der Abteilung für präventive Kardiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. Clemens von Schacky statt, der zugleich die Position des „Principal Investigators“ einnahm. Betreuende Studienärzte waren Dr. med. Anja Löw, die von Herrn Anton Köhler abgelöst wurde.

### **2.1 Studienpatienten**

Ein Großteil der Studienpatienten wurde aus sogenannten Herzsport-Gruppen rekrutiert, welche von Patienten nach vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis besucht werden. Insgesamt wurden für diese Studie 190 Patienten gescreent, (114 Männer und 76 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von  $65,0 \pm 6,8$  Jahren.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Nach vorhergehender ärztlicher Aufklärung über Verlauf und Risiken und durch Unterschrift bekundetes Einverständnis folgte das Screening, welches Ein- und Ausschlusskriterien prüfte. Einschlusskriterien waren: Alter (30-75 Jahren), manifeste atherosklerotische Erkrankung, die durch ein typisches klinisches Ereignis (z.B. Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom) oder einen positiven angiographischen bzw. sonographischen Nachweis definiert war, Omega-3 Index  $<5\%$ , fließende Deutsch- oder Englischkenntnisse und eine ausreichende Compliance.

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren eine bestehende Substitution von Omega-3 Fettsäuren und/oder ein erhöhter Fischkonsum (>2x/Woche), Allergie/Intoleranz oder eine anamnestisch erhobene Hypersensitivitätsreaktion gegen Bestandteile des Studienpräparates, ein akut lebensbedrohlicher Zustand wie z.B. akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Embolie innerhalb der letzten drei Monate, eine manifeste Komorbidität, die die Lebenserwartung drastisch einschränkt (z.B. maligne Tumorerkrankung), und angeborene oder erworbene Blutgerinnungsstörungen. Des Weiteren wurden Probanden unter Therapie mit Phenprocumon in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel) nicht in die Studie eingeschlossen. Eine isolierte Antikoagulation (INR 2,0-3,0) bzw. Thrombozytenaggregation stellte kein Ausschlusskriterium dar. Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (IDDM), Body Mass Index > 30, Schwangeren und stillenden Müttern wurde die Teilnahme an der Studie nicht angeboten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde zusätzlich eine medizinisch anerkannte Methode der Kontrazeption (z.B. „Pille“) verlangt. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit/-missbrauch in den letzten zwei Jahren oder eine aktuelle Teilnahme an sonstigen Studien waren ebenfalls ein Ausschlusskriterien. Des Weiteren durften innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening keine anderweitigen Prüfpräparate eingenommen werden.

Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, ihre Ernährung für die Dauer der Interventionsstudie nicht zu verändern.

## **2.2 Studiendesign**

Bei der Planung dieser Studie zur Untersuchung der Wirkung eines mit n-3 Fettsäuren angereicherten Fruchtsaftgetränks, verglichen mit einem Kontrollpräparat (n-6 Fettsäuren), wurde das Design auf eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde monozentrische Studie festgelegt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 4:1 (Verum:Placebo) durch einen Mitarbeiter des Sponsors. Den primären Endpunkt stellte der Omega-3 Index nach einem standardisierten Messverfahren nach Harris und von Schacky (2004). (Harris & Von Schacky, 2004) Als sekundäre Endpunkte wurden Nüchternblutglukose, HbA1c, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, sowie Blutdruck und Herzfrequenz erhoben. Zudem wurde die Verträglichkeit des Präparats mit Hilfe einer zehnstelligen visuellen Analogskala erfasst, bei der 1 das schlechteste und 10 das beste Ergebnis darstellte. Es wurde

sowohl ein Vergleich zwischen Ausgangswert und Endwert, als auch zwischen Verum und Placebo gezogen. Die Teilnehmer wurden entsprechend Einschlussdatum durchnummeriert. Für jede Nummer wurde ein vom Monitor versiegelter Briefumschlag angefertigt, der das Randomisierungsergebnis enthielt. Dieser wurde für den Notfall in der Studienambulanz jederzeit zugänglich aufbewahrt. Sowohl Probanden als auch involviertes Personal wurden nach Studienrichtlinien verblindet. Die Gesamtdauer zur Durchführung der Studie wurde auf drei bis vier Monate angesetzt. Nach dem Patientenscreening (t(0)) begann die Intervention für diejenigen, die sämtliche Ein- und keine Ausschlusskriterien erfüllten und schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Zum ersten Besuch (t(1)) stellten sich die Patienten zur ausführlichen Anamneseerhebung und Risikoprofilerstellung inklusive Blutentnahme in der Studienambulanz vor. Nach Studienbeginn wurden Geschmacksveränderungen und Nebenwirkungen in einem Telefoninterview (t(4)) nach vier Wochen ermittelt. Der Abschlussbesuch (t(8)), der wie bei (t(1)) eine ausführliche Anamnese und eine erneute Risikoprofilerstellung inklusive Blutentnahme vorsah, folgte nach acht Wochen. Der Inhalt der einzelnen Visiten ist in den Abb.6 detailliert dargestellt.

Alle erhobenen Daten wurden in dafür angefertigten „Visitenblättern“ t(0)-t(8) festgehalten (siehe Anlage) und in einer Patientenakte angelegt. Zudem wurden die Daten in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst und anschließend in PASW Statistics für Windows (Version 17.0.2) übertragen.

Die Entwicklung des Studiendesigns, die Rekrutierung der Patienten und die Datenerfassung sowie Datenauswertung dieser Studie wurde von den Mitarbeitern der Abteilung für Präventive Kardiologie durchgeführt. Der Sponsor hatte weder Einfluss auf die genannten Punkte noch Patientenkontakt.

#### Screening t(0)

- ✓ Persönliche Daten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Straße, Hausnummer, Postleitzahl, Wohnort, Telefonnummer, E-Mail Adresse,)
- ✓ Anamnese (Vorerkrankungen: Herzinfarkt, Schlaganfall, Embolie, insulinabhängiger Diabetes Mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Blutgerinnungsstörung, Tumor)
- ✓ Interventionen und Durchführungsdatum (Herzkatheter-Untersuchung, PTCA, Stent, Herz-Bypass-OP)
- ✓ Aktuelle Medikation und unerwünschte Wirkungen
- ✓ Allergien (Unverträglichkeit, Nahrungsmittelallergie)
- ✓ Ernährungsgewohnheiten (Fischkonsum, Alkohol-/Drogenkonsum)
- ✓ Erhebung der Parameter (RR, HF, BMI, WHR)
- ✓ Blutentnahme zur Omega-3 Index Bestimmung

PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie; RR: Blutdruck; HF: Herzfrequenz; BMI: Body Mass Index; WHR: Verhältnis Taillen-/Hüftumfang

#### 0 Wochen t(1) - Studienbeginn

- ✓ Persönliche Daten (Geschlecht, Alter)
- ✓ Erhebung der Parameter (RR, HF, BMI, WHR)
- ✓ Allgemeine Informationen (Nüchternheit, Veränderung der Medikation, Unerwünschte Wirkungen, Veränderung des Gesundheitszustandes, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten insbesondere Fischkonsum)
- ✓ Blutentnahme
- ✓ Geschmackstest des Fruchtsaftgetränks

#### 4 Wochen t(4) – Telefon Follow-up

- ✓ Persönliche Daten (Geschlecht, Alter)
- ✓ Allgemeine Informationen (Veränderung der Medikation, Unerwünschte Wirkungen, Veränderung des Gesundheitszustandes, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten insbesondere Fischkonsum)
- ✓ Studienverlauf (Veränderungen hervorgerufen durch das Studiensupplement, Geschmack und Verträglichkeit)

8 Wochen t(8) - Studienende	
✓	Persönliche Daten (Geschlecht, Alter)
✓	Erhebung der Parameter (RR, HF, BMI, WHR)
✓	Allgemeine Informationen (Nüchternheit, Veränderung der Medikation, Unerwünschte Wirkungen, Veränderung des Gesundheitszustandes, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten insbesondere Fischkonsum)
✓	Studienverlauf (Veränderungen bezogen auf Studiensupplement, Geschmack und Verträglichkeit)
✓	Blutentnahme

Abb. 6: Darstellung des Inhaltes der einzelnen Visiten

### 2.3 Studiensupplement und Placebo

Das zu testende Fruchtsaftgetränk namens „Smartfish Myomega“, hergestellt vom Sponsor der Studie, Pharmalogica AS (PB 77 Smestad, 0309 Oslo, Norwegen) enthielt Fruchtsaft aus Konzentrat (Apfelsaft (46%), Birnensaft (27%), Granatapfelsaft (16%), Apfelbeersaft (Aronia) (6%)), Omega-3 Fettsäuren, Fischöl Emulgatoren (E 1442, E 415), Milchtrockenmasse (720mg Milcheiweiß und 160mg Laktose), natürliches Mandarinen und Lycee Aroma, Rosmarinextrakt und natürliche Tocopherole.

Nährwerte:	200 ml enthalten:
Brennwert / Energie	116 kcal / 486 kJ
Eiweiß	0.6 g
Kohlenhydrate	22 g
davon Laktose	160 mg
Fett	4 g
davon gesättigte FS	0.6 g
einfach ungesättigte FS	1.8 g
mehrfach ungesättigte FS	1.4 g
davon Omega-3 FS	940 mg
- DHA	300 mg
- EPA	200 mg
- DPA	100 mg
Vitamin D	0.85 µg

Tab. 1: Angegebene Nährwerte pro 200 ml Testgetränk;  
FS – Fettsäuren, DPA - Docosapentaensäure

Das Kontrollgetränk (Placebo) unterschied sich lediglich in der Zusammensetzung der Fettsäuren. Anstelle der Omega-3 Fettsäuren war dieses mit ca. 1% Maisöl angereichert (57% Linolsäure). Demnach enthielt das Kontrollgetränk etwa 1,1g Omega-6 Fettsäuren und im Vergleich zum Verumgetränk etwas mehr Wasser.

Die Verpackung des Studienpräparates war für Placebo und Verum identisch. Der Sponsor versah pro Studienteilnehmer je 56 Studiengetränke mit der jeweiligen Patientenummer (Patient 1-50) und der Einnahmehihenfolge (Tag 1-56).

Jedem Teilnehmer wurde am Tag des Einschlusses ein n-3 fettsäurehaltiges Testgetränk zur Verfügung gestellt, um sicher zu stellen, dass eine geschmackliche Abneigung kein Hinderungsgrund der Einnahme darstellte. Den Probanden wurde die tägliche Einnahme einer Packung des Prüfpräparates zur gleichen Tageszeit empfohlen, beginnend am Tag der Einschlussuntersuchung (t(1)). Zudem wurde nochmals darauf hingewiesen die tägliche Ernährungsweise wie gewohnt fortzusetzen und diesbezüglich keine Veränderungen während des Studienzeitraumes vorzunehmen.

#### ***2.4 Fallzahlschätzung***

Die statistische Berechnung basierte auf einer Publikation von Harris und von Schacky (2004), die an einem Patientenkollektiv nach Substitution von 0,5g EPA + DHA/d über einen Zeitraum von 20 Wochen einen Anstieg des Omega-3 Index von  $4,7 \pm 0,9\%$  auf  $7,9 \pm 1,7\%$  zeigen konnten.(Harris & Von Schacky, 2004) Diese Erkenntnis und die bekannte Lebensdauer von Erythrozyten von 120 Tagen ließ nach einem Zeitraum von acht Wochen mit der gleichen Dosis die Hälfte des Zuwachses ( $1,65 \pm 1,2\%$ ) erwarten. Die Power wurde auf 0,8 und  $\alpha$  auf 0,05 festgelegt. Diese Daten und das errechnete Randomisierungsverhältnis von 4:1 (Intervention : Kontrolle) führten nach einer internetbasierten Fallzahlschätzung ([http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/size.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html)) zu dem benötigten Stichprobenumfang von 50 Patienten für dieses parallel angelegte Studiendesign.(Schoenfeld)

#### ***2.5 Sicherheitsaspekt***

Studienteilnehmer konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen ihre Teilnahme an der Studie beenden. Vorzeitig ausgeschiedene Probanden wurden 14 Tage nach Beendigung der Einnahme telefonisch kontaktiert um eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse zu

erfassen. Diese wurden in AE's (adverse event; deutsch: unerwünschtes Ereignis) und SAE's (serious adverse event; deutsch: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) eingeteilt und der Ethikkommission berichtet. Bei klinisch signifikanter Gefährdung eines Teilnehmers, wie schwerwiegender Nebenwirkungen oder signifikanten Laborveränderungen der Sicherheitsparameter (Kreatinin, ALT, AST, GGT), wäre dieser vom Studienarzt ausgeschlossen und der Vorfall ebenfalls dokumentiert worden.

Der Fall eines 66-jährigen männlichen Patienten des Verumkollektivs wurde auf Grund des Verdachts auf eine transiente ischämische Attacke mit stationärer Krankenhausbehandlung als SAE dokumentiert und als solches gemeldet. Da eine Krankenhauseinweisung definitionsgemäß allerdings nicht zwangsläufig einen Studienabbruch vorsah, wurde die Studienteilnahme auf Wunsch des Patienten fortgeführt.

## 2.6 Material

### 2.6.1 Verwendete Materialien

Verwendetes Material (ggf. Anzahl)	Hersteller	Adresse
21G (0,8 x 19 mm) Safety-Multifly-Set	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
S-Monovette 2,7 ml K3E / 1,6 mg EDTA / ml Blut (6)	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
S-Monovette 7,5 ml K3E / 1,6 mg EDTA / ml Blut (2)	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
S-Monovette 2,9 ml 9NC / Tri-Natriumcitrat-Lösung 0,106 mol/l; 0,29 ml Citrat-Lösung (2)	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
S-Monovette 2,6 ml LH / 20 I.E. Heparin / ml Blut (2)	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
S-Monovette 4,7 ml Z-Gel (2)	Sarstedt AG&Co	D-51588 Nümbrecht
Universal 320R – Zentrifuge	Hettich GmbH&Co.KG	D-78532 Tuttlingen
Boron trifluoride methanol solution 14 %	Sigma-Aldrich Life Science	St. Louis, USA
Rotilabo-Probefläschchen 2 ml klar	Roth GmbH&Co.KG	D-76185 Karlsruhe
Rotilabo-Septum (ø 8 mm)	Roth GmbH&Co.KG	D-76185 Karlsruhe
Rotilabo-Schraubkappe (Gewinde 8 mm)	Roth GmbH&Co.KG	D-76185 Karlsruhe
Vortex-Genie 2	Scientific Industr. INC	Bohemia N.Y., 11716 USA
Heizblock	Liebisch GmbH&Co.KG	D-33626 Bielefeld
n-Hexan für die Gaschromatographie	Merck KGaA	D-64293 Darmstadt
Wasser für die Gaschromatographie	Merck KGaA	D-64293 Darmstadt
2 ml Injektionsflasche klar mit 11 ml Rand Micro Insert 300µl Inhalt (l=30mm, 6mm AD, 12mm Spitze passend für 11mm Rollrand)	Wicom GmbH	D-64646 Heppenheim
Alukappe	Hewlett Packard	
Kappenverschlusszange	Hewlett Packard	
Gaschromatograph 2010	Shimadzu	D-47229 Duisburg
Standard	Sigma-Aldrich	St. Louis, USA

Tab. 2: Materialinformationen

### 2.6.2 Probengewinnung

Der Omega-3 Index und die im Folgenden aufgelisteten Laborparameter wurden aus Vollblut bestimmt, welches am sitzenden Patienten bei gestauten Venen mit Hilfe eines 21G Safety-Multifly-Set aus epifaszialen venösen Gefäßen der Ellenbeuge entnommen und in oben angeführten Monovetten gesammelt wurde.



Klinische Chemie und Proteine	Hämatologie	Gerinnung	Sonstiges
Natrium	Erythrozyten	Thromboplastinzeit	Omega-3 Index
Kalium	MCV	(Quick) inkl. INR	HbA1c
Kreatinin	MCH	aPTT	
Harnstoff	Thrombozyten		
Glukose	Leukozyten		
Triglyceride			
Gesamtcholesterin			
LDL			
HDL			
AST			
ALT			
δ-GT			
CK			

Tab. 3: Erhobene Laborparameter

## 2.7 Methode / Labortechnische Verfahren

### 2.7.1 Omega-3 Index

Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten wurde nach der von Harris und von Schacky (2004) beschriebenen HS-Omega-3 Index<sup>®</sup> Methode bestimmt. (Harris & Von Schacky, 2004) Fettsäuremethylester wurden durch Umesterung der Säuren aus Erythrozyten gewonnen und mit Hilfe der Gaschromatographie analysiert. Für dieses Verfahren wurde der Gaschromatograph GC2010 (Shimadzu, Duisburg, Deutschland) verwendet, der mit einer SP2560 100-m Säule (Supelco, Bellefonte, PA) ausgestattet war und Wasserstoff als Trägergas benutzte. Diese Fettsäuren konnten durch den Vergleich mit einer für Erythrozyten charakteristischen Standardfettsäurezusammensetzung identifiziert werden. Das Ergebnis des Omega-3 Index ergibt sich aus der Summe an EPA und DHA als prozentualer Anteil an der gemessenen Gesamtfettsäurezusammensetzung nach Korrektur mit dem „response-factor“. Der Variationskoeffizient für EPA plus DHA betrug 5%. Das Analyseverfahren wurde nach DIN ISO 15189 zertifiziert.

### **2.7.2 Lipide, Serumchemie, Hämatologie und Gerinnung**

Die zur Bestimmung von Glukose, Gesamtcholesterin, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) und Triglyceriden durchgeführten Blutentnahmen wurden stets vom nüchternen Patienten gewonnen und in einer Lithium-Heparin Monovette gesammelt. Ebenfalls aus diesen Proben wurden die zu Beginn und am Ende erhobenen Sicherheitsparameter (Kreatinin, ALT, AST, GGT) bestimmt. Blutbild und HbA1c-Wert wurden aus Ethylendiamintetraacetat (EDTA) angereichertem Blut bestimmt, wohingegen die Analyse der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit aus Citrat-Blut stattfand. Alle Blutproben wurden zeitnah im Zentrallabor für Klinischen Chemie des Klinikums Großhadern (Ludwig-Maximilians-Universität, 81377 München, Germany) nach Routineverfahren analysiert.

### **2.7.3 Erhebung von Vitalparametern**

Die Ermittlung des Body-Mass Index basierte auf der vom Patienten berichteten Körpergröße und dem aktuell im Studienzentrum bestimmten Gewicht. Der Taillen- und Hüftumfang wurde ebenfalls in der Studienambulanz zu Beginn und am Ende erhoben und in Relation zueinander gesetzt und als Taillen-Hüft-Quotient (WHR - waist-hip-ratio) angegeben. Die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde am sitzenden Patienten frühestens nach fünf Minuten Ruhepause gemessen und nach etwa zwei Minuten wiederholt.

### **2.7.4 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Dabei wurden nach Entblindung mit dem ungepaarten t-Test die Daten der Intervention vs. Kontrolle und mit dem gepaarten t-Test die Daten der Ausgangs- und Endwerte verglichen. Unterschiede mit einem p Wert  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Testung erfolgte mit „PASW Statistics“ für Windows (17.0.2).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Screeningkollektiv

Im Zeitraum vom 13. Februar 2009 bis 06. Juni 2009 wurden 190 Patienten gescreent, von denen 50 in die Studie eingeschlossen werden konnten. Das Screeningkollektiv wurde hinsichtlich des Omega-3 Index (n=190) untersucht. Der durchschnittliche Omega-3 Index lag bei unserem Kollektiv bei  $5,94 \pm 1,41\%$ . Das Minimum der Messwerte betrug 2,94% und das Maximum 9,91% (Abb. 7).

Von den gescreenten Patienten (n=190) wurde lediglich das Teilkollektiv mit erwiesener manifester Atherosklerose, niedrigem Fischkonsum (<2x/Woche) und fehlender n-3 Fettsäuresubstitution weiter differenziert. Bei diesem wurde die Verteilung des Omega-3 Index im Allgemeinen und ein möglicher Einfluss durch Alter, Geschlecht oder Body-Mass-Index im Speziellen untersucht. Dieses Teilkollektiv aus 167 Screeningpatienten setzte sich aus 66 Frauen und 101 Männern mit einem durchschnittlichen Alter ( $\pm$  SD) von  $65,7 \pm 5,9$  Jahren (Tab 4), einem durchschnittlichen BMI von  $25,9 \pm 3,2$  (18-38) und einem durchschnittlichen Omega-3 Index ( $\pm$  SD) von  $5,80 \pm 1,35\%$  (n=167) zusammen.

<i>n</i>	<i>Patienten Charakteristika</i>	<i>Screeningkollektiv</i>
66	Geschlecht ♀ (%)	40%
101	♂ (%)	60%
190	Alter $\pm$ SD (y)	$65.0 \pm 6.8$
167	Alter $\pm$ SD (y)	$65.7 \pm 5.9$
3	40-49	~ 2 %
23	50-59	~ 14 %
90	60-69	~ 54 %
51	70+	~ 30 %
190	BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	$25.83 \pm 3.09$
167	BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	$25.9 \pm 3.2$ (18-38)
10	<21	~ 6 %
33	<24	~ 20 %
63	<27	~ 38 %
47	<30	~ 28 %
13	30+	~ 8 %
190	Omega-3 Index $\pm$ SD (%)	$5.94\% \pm 1.41$
167	Omega-3 Index $\pm$ SD (%)	$5.80\% \pm 1.35$

SD = Standardabweichung; BMI = body mass index;

Tab. 4: Patientencharakteristika im Screeningkollektiv

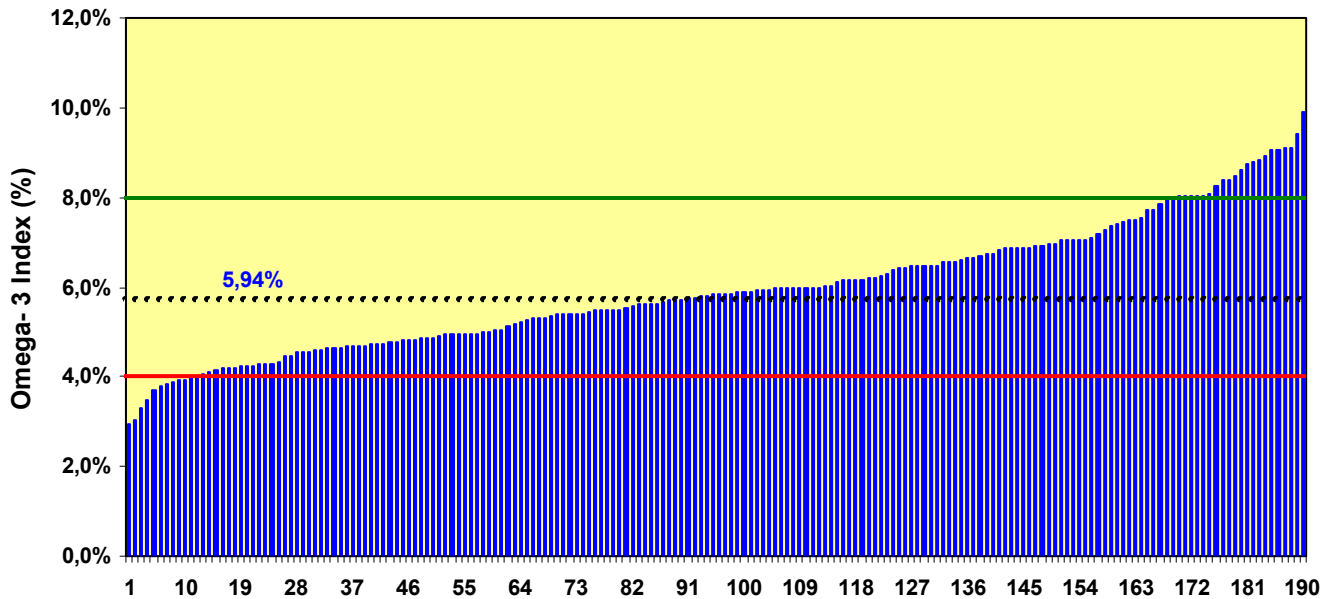


Abb.7: Darstellung der Normalverteilung des Omega-3 Index im Screeningkollektiv (n=190). Grüne Linie: Schwellenwert hin zum Niedrigrisikobereich (>8%), rote Linie: Schwellenwert hin zum Hochrisikobereich (<4%), gestrichelte Linie: Durchschnittswert im Screeningkollektiv.

### 3.1.1 Alter und Omega-3 Index

In dem oben charakterisierten Teilkollektiv von 167 Patienten wurde der Omega-3 Index in Abhängigkeit des Alters, nach Dekaden differenziert, betrachtet. Die Mittelwerte des Omega-3 Index belaufen sich nach aufsteigenden Dekaden auf: 4,61% (4.Dekade; Varianz 0,47), 5,51% (5.Dekade; Varianz 1,24), 5,80% (6.Dekade; Varianz 2,08) und 6,01% (7.Dekade; Varianz 1,61). Die Anzahl der Teilnehmer pro Gruppe kann der Tabelle 4 entnommen werden. Mit einem p-Wert von 0,204 sind die Unterschiede in der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) nicht statistisch signifikant. Nichts desto trotz lässt sich eine Tendenz erkennen, die ein direkt proportionales Verhältnis zwischen Alter und EPA+DHA Gehalt der Erythrozyten vermuten lässt. Dieses direkt proportionale Verhältnis wurde bereits in einer japanischen Studie von Itomura et al. an 456 Teilnehmern als statistisch signifikant nachgewiesen (p-Wert <0,001). (Itomura *et al.*, 2008)

### 3.1.2 BMI und Omega-3 Index

In Anlehnung an die Untersuchung von Sands et al., die einen signifikanten Abfall des Omega-3 Index um 0,3% bei einem BMI Anstieg um 3 Einheiten (p=0,001) zeigte (Sands *et al.*, 2005), wurde auch bei unserer Untersuchung der Omega-3 Index in Abhängigkeit des Body Mass Index betrachtet. Die Anzahl der Teilnehmer pro Gruppe kann ebenfalls der

Tabelle 4 entnommen werden. Hierbei ergaben sich im Abstand von drei BMI-Einheiten folgende Werte für den Omega-3 Index: 6,47% (BMI <21; Varianz 2,82), 5,90% (BMI <24; Varianz 1,79), 5,77% (BMI <27; Varianz 1,78), 5,71% (BMI <30; Varianz 1,91) und 5,34% (BMI >30; Varianz 0,62). Auch hier lässt sich die Tendenz des Zusammenhangs zwischen ansteigendem BMI und abfallendem Omega-3 Index erkennen. Diese Differenz ist in der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) in unserer Untersuchung jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,346$ ).

Der Grund des nichtsignifikanten Ergebnisses bezüglich des Alters und des BMI ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Fragestellung dieser Studie zurückzuführen, die primär nicht zur Klärung dieser Thesen konzipierte wurde und somit eine starke Variation der Anzahl der betrachteten Gruppen erkennen lässt. Aus diesem Grund wurde auf die statistische Auswertung der geschlechtsspezifischen Gruppen sowohl bezüglich des Alters als auch des Body-Mass-Index verzichtet und lediglich graphisch dargestellt.

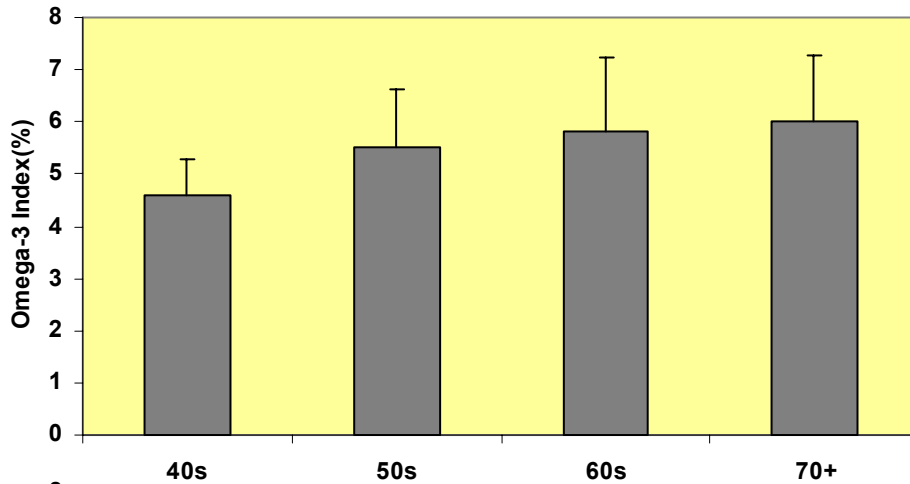


Abb. 8: Omega-3 Index als Funktion des Alters in Gruppen.  
 Graue Balken: Gesamtdurchschnitt;  
 weiße Balken: Durchschnitt Frauen;  
 schwarze Balken: Durchschnitt Männer;  
 Fehlerindikator eine SD.  
 Unterschiede im Gesamt-durchschnitt sind im ANOVA nicht signifikant.  
 (n = 167; p=0,20)

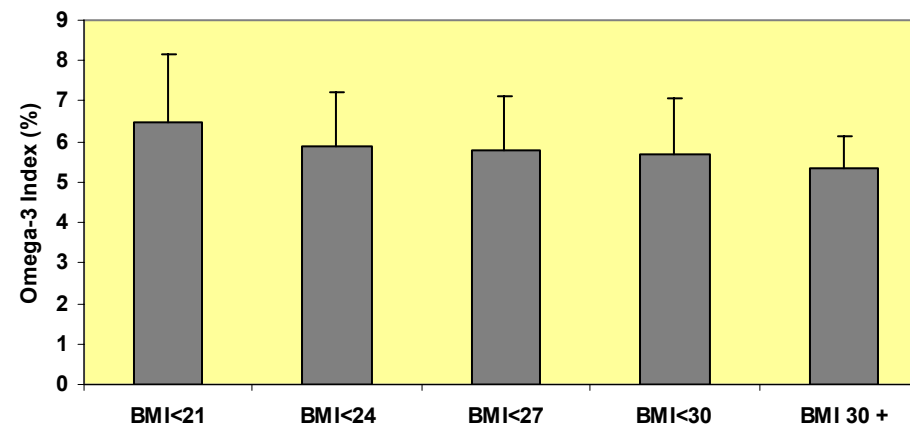
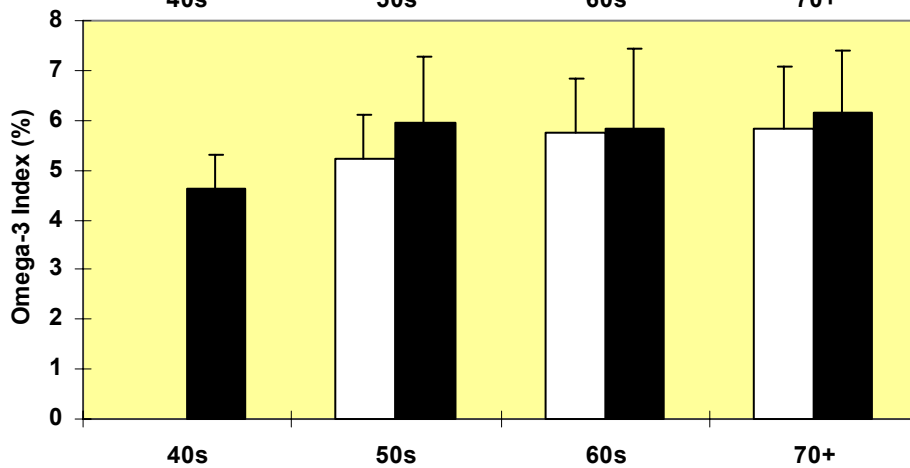
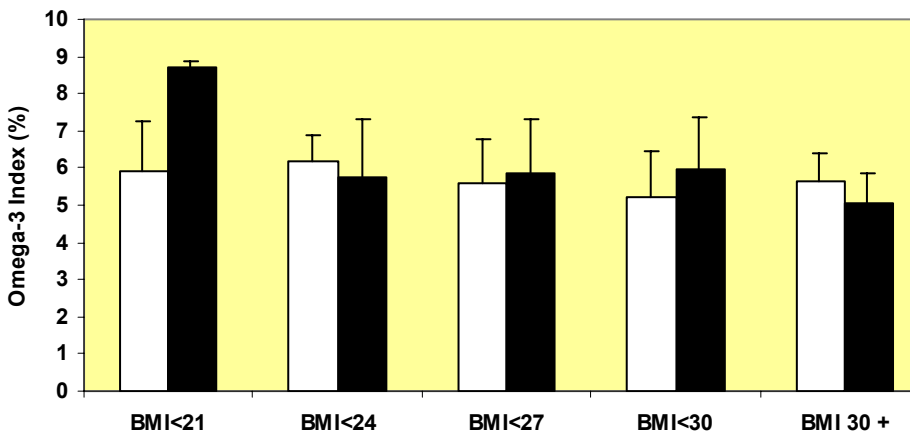


Abb.9: Omega-3 Index als Funktion des BMI eingeteilt in Gruppen à 3 units.  
 Graue Balken: Gesamtdurchschnitt;  
 weiße Balken: Durchschnitt Frauen;  
 schwarze Balken: Durchschnitt Männer;  
 Fehlerindikator eine SD.  
 Unterschiede im Gesamtdurchschnitt sind im ANOVA nicht signifikant.  
 (n = 167; p=0,34)



### 3.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 50 Teilnehmern, die in eine Interventionsgruppe (n=40) und eine Kontrollgruppe (n=10) randomisiert wurden. Das durchschnittliche Alter der Interventionsgruppe lag bei 65,1 Jahren  $\pm$  6,10 mit einem Frauenanteil von 27,5% (n=11); das der Kontrollgruppe bei 64,5 Jahren  $\pm$  5,95, in der Frauen 50% (n=5) der Teilnehmer stellten. Aufgrund der überwiegenden Rekrutierung aus Koronarsportgruppen war der akute Myokardinfarkt (n=24) infolge einer koronaren Herzerkrankung bei beiden Gruppen das anamnestisch vorherrschende Krankheitsbild. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht (siehe Anhang) waren der Patientenvorgeschichte eine hohen Anzahl therapeutischer Eingriffe wie koronarer Bypässe (n=15) und perkutan-koronarer Interventionen (z.B. Stents) (n=22) zu entnehmen. Außerdem waren sowohl asymptomatische als auch manifeste atherosklerotische Plaques der Carotiden im Sinne einer Carotisstenose (n=8) sowie cerebrale Ischämien (n=7) anamnestisch zu erheben. Aortenklappenersatz (n=1), Aortenaneurysma (n=1) und reanimationspflichtiger Herz-Kreislaufstillstand (n=1) wurden hingegen nur vereinzelt berichtet. Systemische Erkrankungen wie Hypertonie und nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus lagen in einigen Fällen zwar vor, konnten unter anderem wegen unklarer Patientenangaben jedoch nicht valide erfasst werden. Ferner wurde im Interventionskollektiv anamnestisch bei einer Patientin eine Hämochromatose, bei einem anderen Patienten ein myelodysplastisches Syndrom erfasst. Während im erstgenannten Fall therapeutisch kein Handlungsbedarf bestand, wurde nach Patientenangaben im zweiten Fall im Studienzeitraum 500 ml Erythrozytenkonzentrat substituiert. Ein Patient der Interventionsgruppe wurde irrtümlicherweise trotz überhöhten BMIs und fehlenden Nachweises einer atherosklerotischen Erkrankung aufgenommen. Alle 10 Probanden der Kontrollgruppe und 38 Probanden der Interventionsgruppe beendeten die Studie nach Plan. Zwei Patienten der Interventionsgruppe schieden vorzeitig, wie unter 3.2.4 näher erläutert, aus der Studie aus. Die Abschlussvisite wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt und die Auswertung der Daten erfolgte protokollgerecht nach „intention to treat“

Zur Veranschaulichung stellt das nachfolgende Flussdiagramm den Studienablauf im Detail dar. Mit aufgeführt sind die Gründe für den Ausschluss der Probanden (Screening Failures), dabei lagen bei einigen Probanden mehrere Ausschlusskriterien vor.

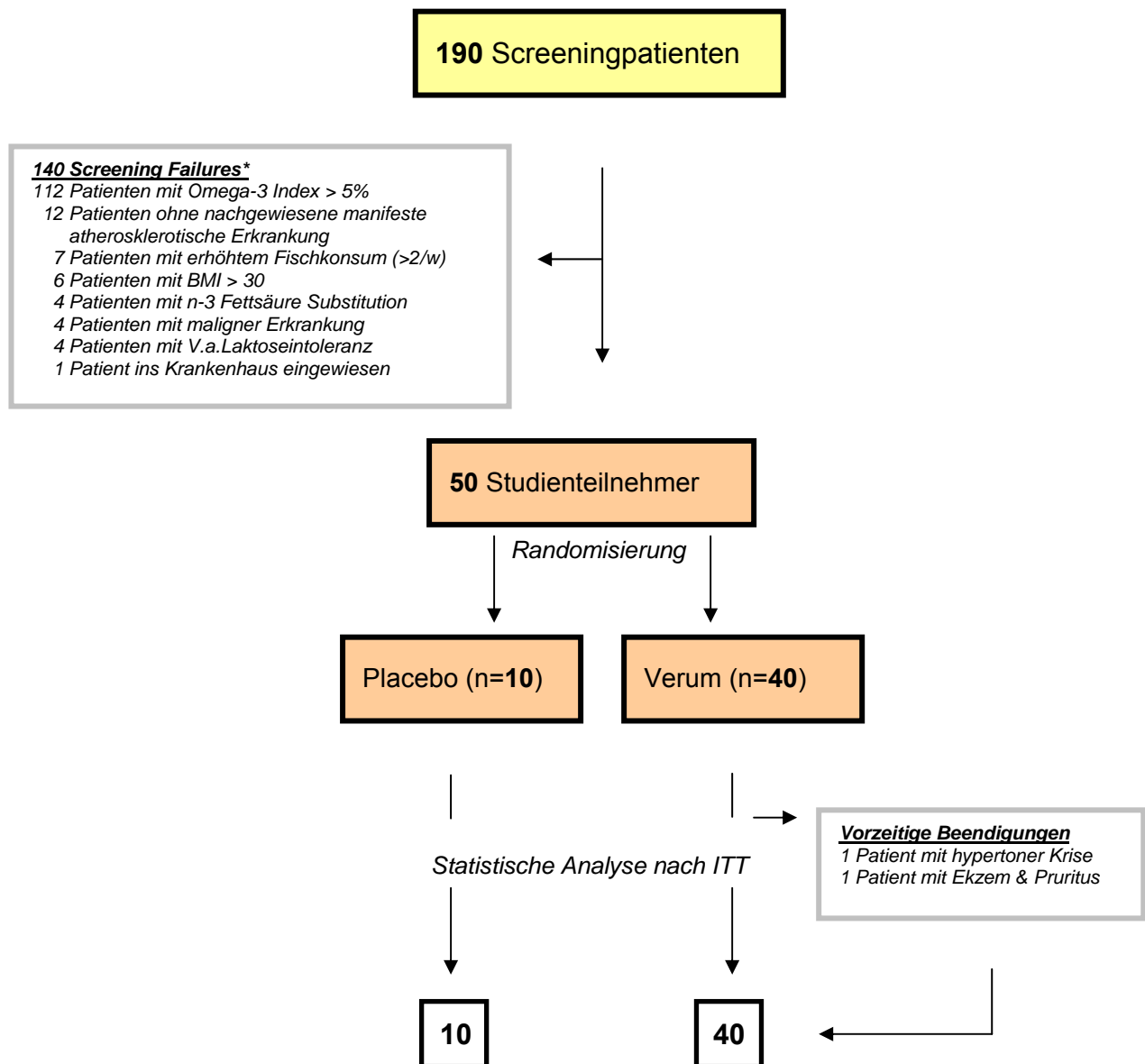


Abb.10: Flussdiagramm

\* es kann mehr als ein Ausschlusskriterium vorliegen; ITT = „intention to treat“

Bezüglich der erhobenen Parameter wie BMI, Herzfrequenz, Blutdruck, Nüchtern glukose, HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, AST, ALT, GGT und Kreatinin zeigten sich zu Beginn keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Sowohl der Vergleich des Omega-3 Index der Interventionsgruppe ( $4,37 \pm 0,51\%$ ) gegenüber der Kontrollgruppe ( $4,63 \pm 0,34\%$ ) sowie das analysierte Fettsäurenverteilungsmuster in der Erythrozytenmembran dieser Gruppen ließen keinen statistisch relevanten Unterschied erkennen.



### 3.2.1 Primäre Endpunkte

Die Substitution von 940mg n-3 Fettsäuren über einen Zeitraum von acht Wochen führte zu einem signifikanten Anstieg der Eicosapentaensäure (C20:5n3;  $p < 0,001$ ) und Docosahexaensäure (C22:6n3;  $p < 0,001$ ) in der Interventionsgruppe und infolgedessen zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Omega-3 Index von  $4,37 \pm 0,51\%$  auf  $6,80 \pm 1,45\%$  ( $p < 0,001$ ), wohingegen in der Kontrollgruppe keine Differenz zwischen  $t(0)$  und  $t(8)$  zu detektieren war ( $4,63 \pm 0,34\%$  vs.  $4,71 \pm 0,73\%$ ;  $p = 0,718$ ). Im Vergleich der beiden Therapiearme zum Zeitpunkt  $t(8)$  ließ sich ein signifikanter Unterschied des Omega-3 Index von 2,09 ( $p < 0,001$ ) ausmachen. Die Abbildung 11 zeigt die Effekte des Studienpräparates im Vergleich mit dem Kontrollpräparat. Auffallend ist neben dem Anstieg des Omega-3 Index der Unterschied der Standardabweichung des Interventionskollektivs zwischen  $t(0)$  und  $t(8)$ . Die statistisch signifikanten Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten des Interventionskollektivs können in Tabelle 5 nachvollzogen werden. Im Kontrollkollektiv wichen lediglich die Gadoleinsäure (20:1 n-9) und Docosapentaensäure (22:5 n-6) signifikant vom Ausgangswert ab.

### 3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Der Geschmack und die Verträglichkeit, gemessen an einer visuellen Analogskala von 1 bis 10 zeigten weder im zeitlichen Verlauf noch im Verum - Placebo Vergleich einen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Auch im Hinblick auf die ebenfalls untersuchten Endpunkte wie Blutdruck, Herzfrequenz, BMI sowie die unterschiedlichen Serumlipide wurden keine signifikanten Unterschiede dokumentiert. Demgegenüber war jedoch ein signifikanter Unterschied des HbA1c-Wertes ( $p < 0,001$ ) in der Interventionsgruppe im vorher - nachher Vergleich zu verzeichnen, der innerhalb von acht Wochen im Durchschnitt um 0,11% (absolut) anstieg. Auch die Kontrollgruppe ließ im zeitlichen Verlauf einen Unterschied von 0,12% (absolut) erkennen, der das Signifikanzniveau allerdings knapp verfehlte ( $p = 0,089$ ).

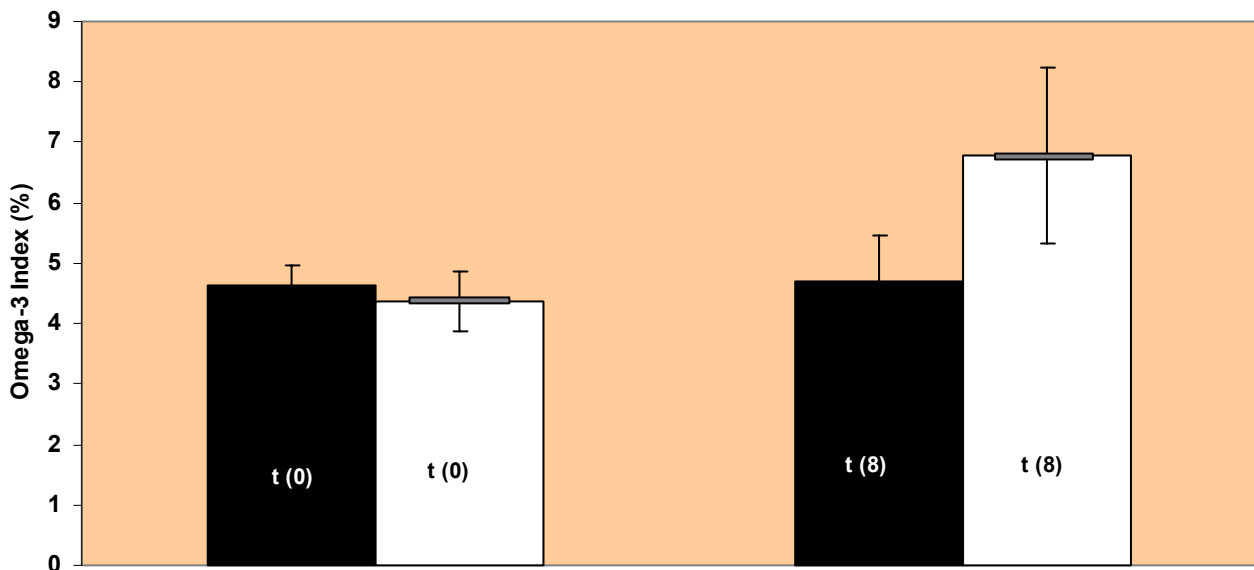


Abb.11: Omega-3 Index als Durchschnittswerte des Interventionskollektivs (weiße Balken) zu Beginn (t(0)) und am Ende (t(8)) der Studie im Vergleich zum Kontrollkollektiv (schwarze Balken). Fehlerindikator eine SD. Zusätzliche Darstellung des Ausmaßes der Standardabweichung im Interventionskollektiv zu den Zeitpunkten t(0) und t(8) vom arithmetischen Mittelwert (grauer Balken).

Patienten-Charakteristika	Verum		p-Wert	Placebo		p-Wert
	pre	post		pre	post	
BMI ± SD (kg/m <sup>2</sup> )	26.56 ± 3.11	26.61 ± 3.27	0.497	26.73 ± 2.19	26.87 ± 2.07	0.110
HR ± SD (bpm)	66.46 ± 11.88	64.36 ± 9.32	0.090	65.65 ± 11.76	65.50 ± 10.22	0.943
RR Sys ± SD (mmHg)	136.09 ± 16.99	132.40 ± 14.68	0.056	145.55 ± 26.04	135.45 ± 12.46	0.243
RR Dia ± SD (mmHg)	79.45 ± 9.60	78.33 ± 10.40	0.254	86.00 ± 11.70	81.80 ± 7.17	0.320
Nüchtern glukose ± SD (mg/dl)	102.21 ± 17.09	103.31 ± 15.90	0.412	102.20 ± 15.48	99.60 ± 23.68	0.560
HbA1c ± SD (%)	5.80 ± 0.45	5.91 ± 0.42	<0.001	5.87 ± 0.54	5.99 ± 0.52	0.089
Gesamtcholesterin ± SD (mg/dl)	180.40 ± 45.58	186.05 ± 45.42	0.052	198.00 ± 48.31	189.40 ± 43.02	0.140
HDL Cholesterin ± SD (mg/dl)	51.60 ± 15.46	51.10 ± 14.89	0.620	52.10 ± 10.32	49.70 ± 11.94	0.262
LDL Cholesterin ± SD (mg/dl)	99.44 ± 34.62	104.56 ± 36.27	0.074	118.70 ± 38.79	111.20 ± 36.93	0.260
Triglyceride ± SD (mg/dl)	143.70 ± 102.89	143.98 ± 83.58	0.982	136.60 ± 94.15	143.50 ± 88.26	0.821
Omega-3 Index ± SD (%)	4.37 ± 0.51	6.80 ± 1.45 *	<0.001	4.63 ± 0.34	4.71 ± 0.73 *	0.718
AST ± SD (U/l)	29.15 ± 8.94	27.69 ± 7.88	0.174	25.4 ± 7.43	25.4 ± 6.54	1.0
ALT ± SD (U/l)	29.62 ± 11.40	29.77 ± 13.01	0.927	27.9 ± 18.35	27.7 ± 16.13	0.885
γ – GT ± SD (U/l)	47.85 ± 38.75	50.97 ± 38.88	0.315	40.0 ± 21.43	36.6 ± 12.29	0.381
Kreatinin ± SD (mg/dl)	0.95 ± 0.32	0.96 ± 0.30	0.512	0.86 ± 0.18	0.85 ± 0.19	0.678
<b>Fettsäuren</b>						
C14:0 ± SD (%)	0.51 ± 0.23	0.63 ± 0.27	0.028	0.52 ± 0.16	0.56 ± 0.18	0.516
C16:0 ± SD (%)	21.66 ± 1.04	22.23 ± 1.02	0.002	21.24 ± 1.19	21.72 ± 1.36	0.148
C16:1t ± SD (%)	0.19 ± 0.31	0.13 ± 0.06	0.196	0.20 ± 0.26	0.12 ± 0.04	0.307
C16:1 ± SD (%)	0.63 ± 0.27	0.79 ± 0.41	0.039	0.59 ± 0.31	0.77 ± 0.26	0.122
C18:0 ± SD (%)	15.86 ± 1.55	14.31 ± 2.57	0.003	16.84 ± 1.29	15.35 ± 2.01	0.085
C18:1t ± SD (%)	0.53 ± 0.32	0.42 ± 0.11	0.048	0.59 ± 0.25	0.45 ± 0.10	0.054
C18:1 ± SD (%)	17.35 ± 2.65	16.21 ± 1.66	0.016	16.16 ± 1.34	16.47 ± 1.53	0.552

**Ω-3 Fettsäuren | Ω-3 Index**

C18:2n6tt ± SD (%)	0.13 ± 0.11	0.17 ± 0.09	0.124	0.13 ± 0.06	0.14 ± 0.07	0.682
C18:2n6ct ± SD (%)	0.03 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.770	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.426
C18:2n6tc ± SD (%)	0.28 ± 0.39	0.13 ± 0.08	0.029	0.23 ± 0.27	0.15 ± 0.05	0.396
C18:2n6 ± SD (%)	12.30 ± 2.13	12.53 ± 2.50	0.572	12.05 ± 2.30	13.52 ± 3.71	0.114
C18:3n6 ± SD (%)	0.13 ± 0.07	0.12 ± 0.07	0.087	0.13 ± 0.07	0.11 ± 0.07	0.555
C20:1n9 ± SD (%)	0.27 ± 0.22	0.16 ± 0.07	0.001	0.29 ± 0.15	0.14 ± 0.06	<b>0.022</b>
C18:3n3 ± SD (%)	0.26 ± 0.30	0.23 ± 0.11	0.530	0.20 ± 0.09	0.20 ± 0.13	0.845
C20:2n6 ± SD (%)	0.26 ± 0.10	0.22 ± 0.04	0.021	0.30 ± 0.12	0.23 ± 0.04	0.129
C20:3n6 ± SD (%)	1.88 ± 0.71	1.58 ± 0.29	0.003	1.83 ± 0.35	1.80 ± 0.32	0.750
C20:4n6 ± SD (%)	16.06 ± 2.33	16.32 ± 1.85	0.528	16.46 ± 1.78	16.21 ± 2.26	0.732
C24:0 ± SD (%)	0.82 ± 0.34	0.76 ± 0.35	0.476	0.73 ± 0.35	0.80 ± 0.37	0.709
C20:5n3 ± SD (%)	0.64 ± 0.14	1.66 ± 0.73	<0.001	0.67 ± 0.21	0.73 ± 0.19	0.381
C24:1n9 ± SD (%)	0.84 ± 0.34	0.77 ± 0.37	0.452	0.69 ± 0.31	0.78 ± 0.34	0.589
C22:4 ± SD (%)	2.91 ± 0.73	2.43 ± 0.51	<0.001	3.24 ± 0.75	3.00 ± 0.82	0.143
C22:5n6 ± SD (%)	0.55 ± 0.16	0.41 ± 0.08	<0.001	0.60 ± 0.14	0.52 ± 0.15	<b>0.011</b>
C22:5n3 ± SD (%)	2.18 ± 0.39	2.63 ± 0.34	<0.001	2.34 ± 0.17	2.23 ± 0.35	0.353
C22:6n3 ± SD (%)	3.73 ± 0.49	5.14 ± 0.85	<0.001	3.96 ± 0.28	3.99 ± 0.59	0.883

n = Anzahl; t = Zeit; SD = Standardabweichung; BMI = „body mass index“; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck;  
 Sys = systolisch; Dia = diastolisch; HDL = „high density lipoprotein“; LDL = „low density lipoprotein“;

Tab. 5: Statistische Auswertung Verum und Placebo jeweils pre vs. post

\* Werte unterscheiden sich signifikant **p < 0.001**

<i>Parameter</i>	<i>Placebo t(4)</i>	<i>n</i>	<i>Placebo t(8)</i>	<i>n</i>	<i>p-Wert</i>
Geschmack (VAS) ± SD	8.30 ± 1.64	10	8.50 ± 1.84	10	0.678
Verträglichkeit (VAS) ± SD	9.10 ± 1.60	10	8.60 ± 2.50	10	0.413
	<i>Verum t(4)</i>	<i>n</i>	<i>Verum t(8)</i>	<i>n</i>	<i>p-Wert</i>
Geschmack (VAS) ± SD	8.15 ± 1.60	39	8.39 ± 1.71	39	0.221
Verträglichkeit (VAS) ± SD	9.08 ± 1.20	39	9.15 ± 1.58	39	0.765
	<i>Verum t(4)</i>	<i>n</i>	<i>Placebo t(4)</i>	<i>n</i>	<i>p-Wert</i>
Geschmack (VAS) ± SD	8.15 ± 1.60	39	8.30 ± 1.64	10	0.798
Verträglichkeit (VAS) ± SD	9.08 ± 1.20	39	9.10 ± 1.60	10	0.960
	<i>Verum t(8)</i>	<i>n</i>	<i>Placebo t(8)</i>	<i>n</i>	<i>p-Wert</i>
Geschmack (VAS) ± SD	8.33 ± 1.73	40	8.50 ± 1.84	10	0.779
Verträglichkeit (VAS) ± SD	8.95 ± 2.02	40	8.60 ± 2.50	10	0.643

VAS = visuelle Analog Skala; SD = Standardabweichung

Tab. 6: Vergleich von Geschmack und Verträglichkeit des Interventionspräparates und des Kontrollpräparates zwischen den Zeitpunkten t(4) und t(8) und Vergleich zwischen Interventionspräparat und Kontrollpräparat zu den Zeitpunkten t(4) und t(8).

### 3.2.3 *Gaschromatogramme*

Zur Darstellung der interindividuellen Variabilität wurden exemplarisch vier Gaschromatogramme abgebildet, die die Diskrepanz des Ergebnisses zweier Probanden des Interventionskollektivs erkennen lassen. Dabei stellt das jeweils obere Diagramm die Ausgangslage  $t(0)$  dar. Direkt darunter schließt sich das Chromatogramm bei Studienende  $t(8)$  an. Die Eichung der Zeitachse wurde bei jeder Messung mit einem Standard vorab konfiguriert. Da jede Fettsäure nach einer bestimmten Zeit, abhängig von der Kettenlänge, den Aggregatzustand ändert, sind diese so eindeutig zu identifizieren. Die Fläche unter den „peaks“ der C 20:5 n3 (EPA) und der C 22:6 n3 (DHA) ergibt die Menge dieser Fettsäuren und stellt somit den Omega-3 Index, gemessen in Relation zu den restlichen Fettsäuren, in Prozent dar. Dieser betrug im Beispiel 1 vorher 4,54% und nachher 4,81%. Im darunter liegenden Beispiel 2 wurde vorher ein Omega-3 Index von 3,47% und nachher von 8,16% gemessen.

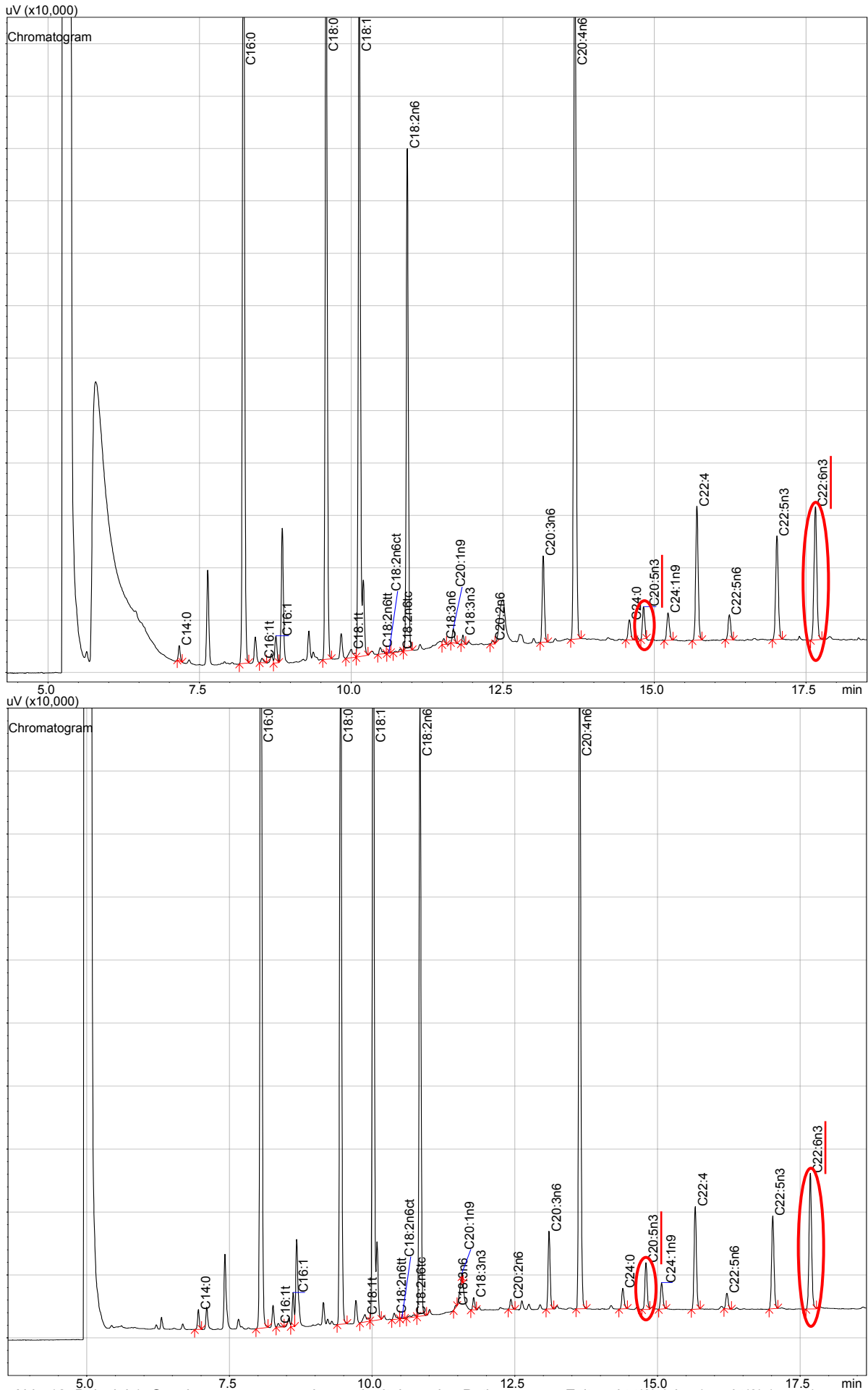


Abb. 12: Beispiel 1, Gaschromatogramme eines substituierenden Patienten zum Zeitpunkt t(0) (oben) und t(8) (unten)

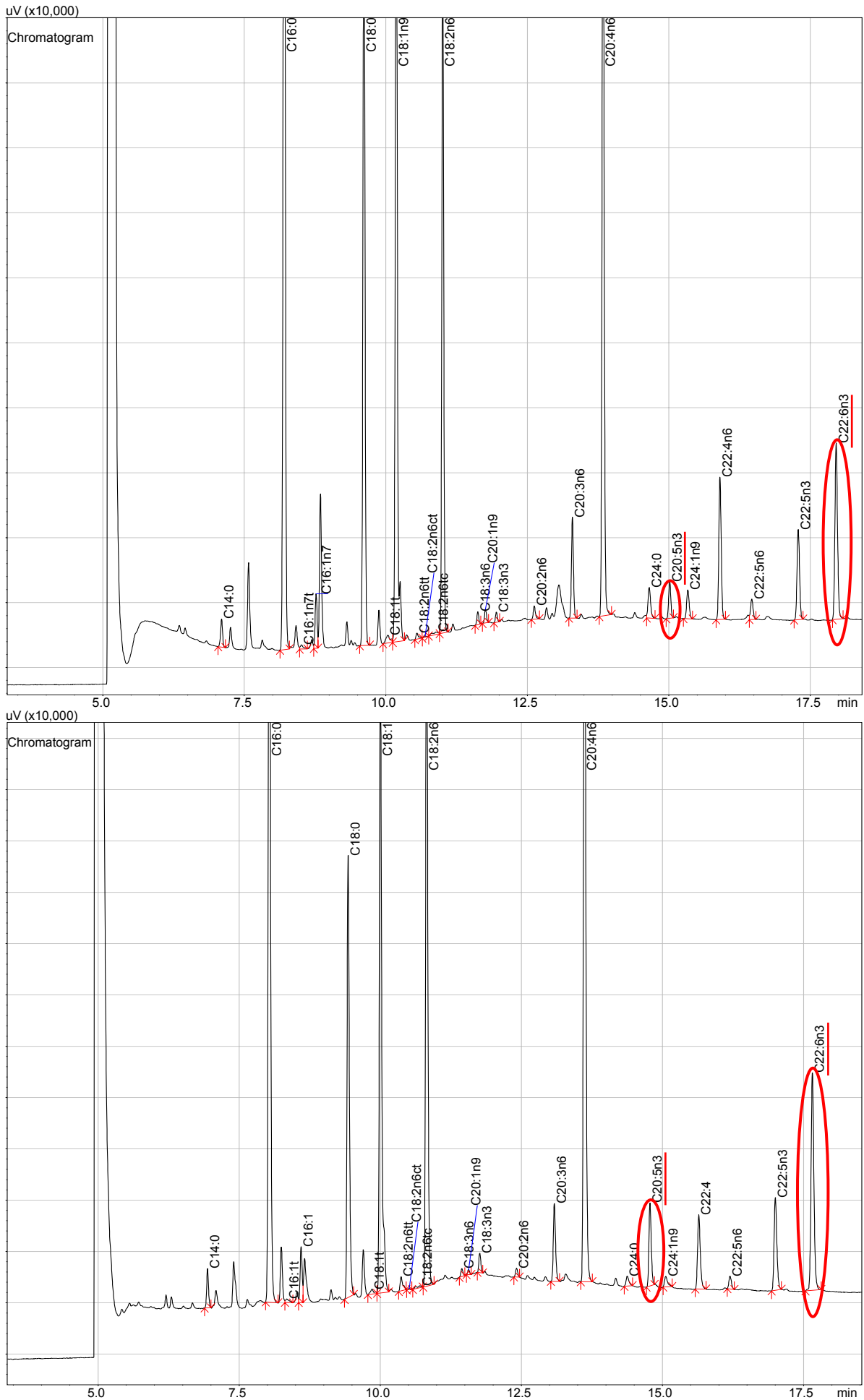


Abb. 13: Beispiel 2, Gaschromatogramme eines substituierenden Patienten zum Zeitpunkt t(0) (oben) und t(8)

### 3.2.4 „Adverse events“, Nebenwirkungen und Sicherheitsparameter

Die klinischen Sicherheitsparameter zeigten im Verlauf der Studie in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen. Allerdings war ein „serious adverse event“ zu verzeichnen, bei dem ein Studienteilnehmer ohne interventionsbezogene Beschwerden wegen Verdachts auf eine transiente ischämische Attacke mit deutlichen Gefäßwandveränderungen der rechtsseitigen Arteria carotis und beidseitiger massiver Plaquebildung im Bifurkationsbereich stationär behandelt wurde. Dieser setzte die Studienteilnahme aus eigenem Willen fort, was keinen Verstoß gegen die Studienrichtlinien darstellte.

Ein 69-jähriger, männlicher Proband der Interventionsgruppe berichtete nach sechs wöchiger Einnahme des Präparats eine temporäre hypertensive Krise mit Erhöhung des Blutdrucks auf Werte um 190/110 mmHg in Ruhe. Des Weiteren berichtete ein 75-jähriger, männlicher Proband der Interventionsgruppe über einen starken Juckreiz mit begleitendem Hautausschlag. Der Ausschlag bildete sich ebenso wie der Juckreiz binnen Stunden wieder zurück und eine konsultierte Dermatologin konnte keine pathologischen Effloreszenzen nachweisen. In der Abschlussvisite, wenige Tage nach diesem Ereignis, zeigte das Hautbild des Probanden ebenfalls keine Effloreszenzen.

Häufiger auftretende Veränderungen direkt nach dem Verzehr des Prüfpräparates wie weicherer Stuhl (3), Flatulenz (1), Polyurie (1) und Beobachtungen, die mit dem Verzehr in Verbindung gebracht werden konnten wie starker Stuhlgang (1), weicher Stuhl (1), Gewichtszunahme (1), Flatulenz (1), gesteigerte Libido (1), niedriger INR (1), leicht erniedrigter Blutdruck (2), initiale Diarrhoe (1) und Obstipation (1) wurden nach vier Wochen (Telefoninterview) nur von Teilnehmern der Interventionsgruppe berichtet (Anzahl der Patienten in Klammern).

Am Ende der Studie brachten drei Patienten der Placebogruppe weicheren Stuhlgang (1), Gewichtszunahme (1) und festeren Stuhlgang (1) mit der Einnahme des Testgetränks in Verbindung. Den gleichen Zusammenhang stellten zwölf Patienten des Interventionskollektivs am Ende der Studie mit Gewichtszunahme (4), leichter Übelkeit (1), leichter Blutdruckabnahme (1), Flatulenz (1), festem Stuhl (1), weicherem Stuhl (3) leichten Bauchschmerzen (1) und Jucken (1) her. Veränderungen direkt nach dem Verzehr des Prüfpräparates wie weicheren Stuhlgang (3), erhöhten Blutdruck (1), festen Stuhlgang (1) und weniger Hunger (1) berichteten sechs Patienten des Interventionskollektivs.

## 4 Diskussion

Diese Studie untersuchte den Einfluss einer täglichen Substitution von 200 mg EPA und 300 mg DHA enthalten in einem Fruchtsaftgetränk auf den Omega-3 Index. Innerhalb eines Zeitraums von acht Wochen stieg der Omega-3 Index bei 40 Probanden signifikant von  $4,37 \pm 0,51\%$  auf durchschnittlich  $6,80 \pm 1,45\%$  ( $p < 0,001$ ) an. Trotz einer homogenen Verteilung des Omega-3 Index zu Studienbeginn mit einer Standardabweichung von  $\pm 0,51\%$ , zeigte sich ein ausgeprägter interindividueller Unterschied im Anstieg des Omega-3 Index (Standardabweichung  $\pm 1,45\%$ ). Die Dosis und Aufbereitung des Testgetränks sehen wir als sicher und verträglich an. Ein Zusammenhang zwischen dem beobachteten „serious adverse event“ und der n-3 Fettsäuresubstitution durch das Studienpräparat wird nicht gesehen.

### 4.1 Methodik

Der Grundgedanke, den Fettsäuregehalt und dessen Zusammensetzung in der Membran der Erythrozyten zu bestimmen, basiert auf plausiblen Gründen. Wie eingangs dargelegt sind viele protektive Effekte der Omega-3 Fettsäuren auf deren direkte Wirkung an Kardiomyozyten zurückzuführen. Infolgedessen ist die Anforderung an den Biomarker, der die Fettsäurekonzentration des Herzmuskelgewebes reflektieren soll, in einer hohen Korrelation der Fettsäuren zu diesem Gewebe und einer möglichst vergleichbaren Sättigungsfähigkeit zu sehen. Deshalb liegt der Fokus auf einem Medium, das wenig invasiv, wenig aufwendig und möglichst kostengünstig gewonnen werden kann. In einer Untersuchung kardialer Biopsien von Harris et al. waren Erythrozyten den Vergleichsmedien Plasma sowie Epithelien der Wangenschleimhaut in eben genannten Kriterien überlegen. (Harris *et al.*, 2004) In derselben Arbeit konnte Erythrozyten zudem eine geringere postprandiale Variabilität des EPA und DHA Gehaltes nachgewiesen werden, die somit von kurzzeitigem, exzessivem Konsum und Tagesschwankungen weniger beeinflusst werden als z.B. Plasma. Analog zum Hämoglobin A1c Wert, repräsentiert der Omega-3 Index in Anbetracht der durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten von 90-120 Tagen, die durchschnittliche Langzeitexposition von n-3 Fettsäuren. (Harris *et al.*, 2004) Ein Vorteil der Erythrozyten per se ist die präanalytische Stabilität von sieben Tagen sowie die Konservierbarkeit bei einer Temperatur von  $-80^{\circ}\text{C}$ . Des Weiteren konnte eine hohe analytische Reproduzierbarkeit der Methode zur Bestimmung der n-3 Fettsäuren in der



Erythrozytenmembran nachgewiesen werden.(Harris, 2008)

Wie William Harris und Clemens von Schacky (2004) zeigen konnten, entsteht mit dem Omega-3 Index ein neuer, physiologisch relevanter und unabhängiger Parameter zur Abschätzung des Risikos für den Tod durch Koronare Herzerkrankung, insbesondere den Plötzlichen Herztod. Der von den Ergebnissen großer Interventionsstudien wie unter anderem GISSI-Prevention, DART und Physicians' Health Study abgeleitete durchschnittliche Omega-3 Index, der mit einem niedrigen Risiko, folglich einem „kardioprotektiven“ Effekt, assoziiert ist, beträgt >8%. Patienten mit einem Index <4% hingegen befinden sich im Hochrisikobereich, der sich über ein zehnfach erhöhtes Risiko für einen Plötzlichen Herztod definiert.(Harris & Von Schacky, 2004)

Das in der vorliegenden Studie von uns gescreente Patientenkollektiv ist mit einem Durchschnittswert von 5,94% nach dieser Klassifikation dem mittleren Risikobereich zuzuordnen.

#### **4.2 Screeningkollektiv**

In Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Studien (Sands *et al.*, 2005; Itomura *et al.*, 2008; von Schacky, 2008) zeigt der Omega-3 Index in Abbildung 7 auch in unserer Studienpopulation eine Gaus'sche Normalverteilung. Die im Folgenden dargestellten Faktoren können dafür als Erklärungsgrundlage dienen. Wie eingangs erwähnt stellen EPA und DHA semiessentielle Fettsäuren dar, die direkt mit der Nahrung in Form von Triacylglyceriden zugeführt werden können, allerdings individuellen Stoffwechselprozessen unterliegen. So beeinflussen Faktoren wie Verdauung, Resorption, Verteilung im Gewebe und Metabolisierung auf zellulärer Ebene den Omega-3 Index jedes Einzelnen in unterschiedlichem Maße.(Harris & Von Schacky, 2004) Zudem können EPA und sehr geringe Mengen an DHA auch auf der Basis der in Lebensmitteln enthaltenen essentiellen Fettsäure  $\alpha$ -Linolensäure (ALA, 18:3, n-3) vom Körper eigenständig synthetisiert werden.(Plourde & Cunnane, 2007) Dieser Prozess wird von den auf FADS 1 und FADS 2 kodierten Enzymen  $\Delta$ -5 und  $\Delta$ -6 Desaturase katalysiert, die physiologischerweise in den meisten Geweben vorhanden sind und bei dieser Reaktion den limitierenden Faktor darstellen. Zudem wird deren Aktivität durch unterschiedliche Einflüsse wie gesättigte Fettsäuren, Cholesterin, Trans-Fettsäuren, Alkohol, Adrenalin und Glukokortikoide inhibiert. Konträr dazu wird die Aktivität der  $\Delta$ -6 Desaturase durch eine fettreduzierte Kost bzw. Kalorienrestriktion erhöht. Dies wird in gleicher Weise durch Insulin hervorgerufen, nicht jedoch bei Diabetikern, deren

Desaturasen Aktivität niedrig zu sein scheint.(Das, 2006) Interessanterweise war Diabetes mellitus in einer Untersuchung von Sands et al. klinisch als signifikante und unabhängige Einflussgröße auf den Omega-3 Index zu beobachten. Dabei zeigten Diabetiker einen niedrigeren Omega-3 Index. Ebenfalls als signifikante und unabhängige Einflussgröße verhielt sich Alter und Body Mass Index, wobei der Omega-3 Index für jede Altersdekade signifikant um 0,5% anstieg und weiterhin mit einem Anstieg des BMI um 3 Einheiten signifikant um 0,3% abfiel.(Sands *et al.*, 2005)

#### 4.2.1 „Selectionbias“ des Screeningkollektivs?

Die bisher publizierten durchschnittlichen Omega-3 Index Werte für die deutsche Bevölkerung beliefen sich auf ca. 4%.(von Schacky, 2007c; von Schacky, 2008) Verglichen dazu stellt der arithmetische Mittelwert unseres Screeningkollektivs mit 5,94% ein unerwartet hohes Ergebnis dar. Bei kritischer Auseinandersetzung mit potentiellen Kausalzusammenhängen können verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden. Zum einen wurden die Patienten des Screeningkollektivs überwiegend aus Herzsportgruppen rekrutiert, deren Teilnahme nicht nur zeit- sondern auch kostenintensiv ist. Ferner erfordert die Teilnahme an Selbigen nachhaltige Motivation und setzt ein hohes Maß an Eigenengagement, Gesundheitsbewusstsein bzw. Interesse an der Erhaltung der eigenen Gesundheit voraus. Diese Kriterien lassen sich vor allem bei einer höheren sozioökonomischen Schicht beobachten. Den Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen Höhe des Omega-3 Index und sozioökonomischer Schicht bezüglich Haushaltseinkommen, Ausbildungsstand und Beruf konnten Cohen B. et al. in ihrer Untersuchung erbringen.(Cohen *et al.*, 2008)

Zum anderen wird die sportliche Betätigung im Rahmen der Koronarsportgruppen bei den meisten Teilnehmern im Sinne der Fortführung von Rehabilitationsmaßnahmen nach Myokardinfarkt oder sonstigem kardiovaskulärem Ereignis als Sekundärprävention durchgeführt. Neben sportlicher Aktivität gehört bei kardiovaskulären Risikopatienten zudem eine Ernährungsumstellung mit dem Ziel einer Kalorienrestriktion, unter anderem durch Reduktion gesättigter Fettsäuren, Cholesterin und Alkohol, zur Basistherapie. Da, wie oben dargelegt, genau diese Faktoren die Aktivität der Δ-6 Desaturase potentiell steigern können, besteht die Möglichkeit, dass dadurch die Konversion von ALA zu EPA (und DHA) bei diesen Patienten induziert wird. Darüber hinaus ist die Atherosklerose ein überwiegend im fortgeschrittenen Alter manifest bzw. symptomatisch werdendes Krankheitsbild. Ein Beleg

dafür ergibt sich aus der Altersverteilung unseres Screeningkollektivs, mit ca. 98% der Teilnehmer im Lebensalter von über 50 Jahren, so dass ein Durchschnittsalter von  $65,7 \pm 5,9$  Jahren erreicht wurde. Auch konnten Sands et al. in ihrer Publikation glaubhaft darlegen, dass der Omega-3 Index mit jeder Altersdekade signifikant um 0,5% ansteigt.(Sands *et al.*, 2005) Angesichts der angeführten Punkte ist ein Effekt auf den Omega-3 Index des ausgewählten Patientenkollektivs durch Selektion nicht auszuschließen.

#### 4.2.2 Variabilität zwischen Populationen

Die Variabilität des Omega-3 Index zwischen Ethnien und deren Zusammenhang kann exemplarisch an zwei publizierten Arbeiten dargestellt werden. So fanden Miho Itomura et al. in Japan in einer Studie mit 456 Probanden im Alter zwischen 18 und 70 Jahren ( $\bar{x}$  42,5 ± 10,6 Jahren) einen Gesamtdurchschnitt von 8,5%, bezogen auf die Summe der EPA/DHA Konzentrationen in Erythrozyten. Bei selektiver Betrachtung der Teilnehmer ab 50 Jahren, die sich im Risikoalter für atherosklerotische Erkrankungen befinden, war sogar ein Durchschnitt von ca. 10% nachzuweisen.(Itomura *et al.*, 2008)

Ein ähnliches Ergebnis stellten Nogi et al. mit einer weiteren japanischen Untersuchung an über 50-Jährigen dar, bei der sich durchschnittliche EPA/DHA Konzentrationen von ebenfalls ca. 10% (3,6 % + 6,4 %) zeigten. (Nogi *et al.*, 2007)

Trotz Unterschieden in der Methodik der Fettsäurenbestimmung, die einen direkten Vergleich bei diskret voneinander abweichenden Werten sicherlich erschwert hätten, lässt sich die ausgeprägte Diskrepanz der Indices zwischen Japanern und Deutschen mit einer erhöhten Zufuhr an EPA und DHA durch fetthaltigen Fisch in der japanischen Diät ausreichend erklären. Der Anteil an EPA/DHA in der Nahrung bezogen auf die bei Miho Itomura et al. betrachtete Altersgruppe lag bei 1,3 – 1,8 Gewichtsprozent (gemessen an der Gesamtfettsäurezufuhr).(Itomura *et al.*, 2008) In der danach vorgestellten Arbeit verzehrten 65% der Teilnehmer der fokussierten Altersgruppe  $\geq$  drei Fischmahlzeiten pro Woche.(Nogi *et al.*, 2007) In unserer Untersuchung bei deutschen/mitteleuropäischen Probanden hingegen reichte der Fischkonsum von weniger als zweimal pro Woche bis hin zum Fischverzicht.

### 4.2.3 *Interindividuelle Variabilität*

Bei selektiver Betrachtung derjenigen Screeningpatienten mit geringem Fischkonsum (< zwei Mahlzeiten pro Woche) und ohne Omega-3 Fettsäuresubstitution fiel auf, dass trotzdem 15 Patienten bzw. 9% der Teilnehmer (n=167) einen Omega-3 Index von über 8% erreichten.

Grundsätzlich ist man bei Studien dieser Art auf die wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen von Studienteilnehmern angewiesen, was sich schlecht objektivieren lässt. Unter diesem Aspekt lässt sich auch in unserer Studie nicht ausschließen, dass die Beantwortung der Frage nach dem Fischkonsum in dem einen oder anderen Fall möglicherweise nicht der Wirklichkeit entsprach. Patienten, die soweit alle Kriterien erfüllten, wurde lediglich eine kostenfreie Omega-3 Index Bestimmung angeboten, finanzielle Leistungen wurden hingegen nicht in Aussicht gestellt. In Anbetracht der gescreenten Fallzahl wären einige Falschaussagen wahrscheinlich nicht ins Gewicht gefallen und scheiden somit als alleinige Erklärung für die hohen Omega-3 Index Werte aus.

Plausibler könnte dieses Phänomen mit der Synthese von EPA (und DHA) über ALA zu erklären sein, die von der Aktivität der Enzyme  $\Delta$ -5 und  $\Delta$ -6 Desaturase abhängig ist. Da die Aktivität dieser Enzyme im menschlichen Organismus eigentlich niedrig ist (Das, 2006), stellt sich die Frage nach einer potentiellen Überexpression der kodierenden Gene speziell bei diesen Patienten, die die höheren Gewebekonzentrationen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie EPA und DHA bei geringem Fischkonsum und fehlender Substitution, erklären kann. Nach aktuellen Ergebnissen variiert die Expression der auf FADS 1 (fatty acid desaturase 1) und FADS 2 (fatty acid desaturase 2) kodierten Enzymen innerhalb der Bevölkerung. Polymorphismen dieser Desaturasegene scheinen mit einer Veränderung der Konzentrationen an proinflammatorischen Mediatoren, n-6 sowie n-3 Fettsäuren in Zusammenhang zu stehen. Dadurch scheint auch die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran beeinflusst zu werden. (Das, 2007; Rzehak *et al.*, 2009) In welchem Ausmaß dies der Fall ist, wird zukünftig noch zu klären sein.

### 4.3 Studienkollektiv

#### 4.3.1 Erhöhung des Omega-3 Index mit „functional food“

Die tägliche Substitution von 200mg Eicosapentaen- und 300mg Docosahexaensäure in Form eines Fruchtsaftgetränks über einen Zeitraum von acht Wochen zeigte in unserer Studie einen Anstieg des Omega-3 Index um durchschnittlich 2,43% ( $p < 0,001$ ). Auch gegenüber der Kontrollgruppe war ein signifikanter Unterschied von 2,09% ( $p < 0,001$ ;  $4,71 \pm 0,73\%$  vs.  $6,80 \pm 1,45\%$ ) zu verzeichnen. Der erwartete Anstieg des Omega-3 Index von  $1,65 \pm 1,2\%$ , basierend auf einer Hochrechnung, unter Berücksichtigung der Dosis-Findungs-Studie von Harris und von Schacky (2004) (Harris & Von Schacky, 2004) und der Lebensdauer der Erythrozyten (120 Tage), wurde übertroffen. Dieses Ergebnis ist schlussendlich als Beleg für die Effektivität des mit n-3 Fettsäuren angereicherten Fruchtsaftgetränks als wirkungsvolles Mittel zur Steigerung des Omega- Index zu werten.

Da für Patienten neben der Wirksamkeit in erster Linie die Verträglichkeit und der Geschmack für die Compliance eines solchen Produktes entscheidend sind, wurden diese Parameter anhand einer visuellen Analogskala (VAS) nach einem Zeitraum von 4 und 8 Wochen bestimmt. Die Bewertungsskala reichte von 1 (am schlechtesten) bis 10 (am besten). Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen wurden auf beiden Therapieseiten zusätzlich schriftlich festgehalten, schlugen sich jedoch, je nach Ausprägungsgrad und Tolerierbarkeit ebenfalls im Ergebnis des VAS-Wertes nieder. Die beobachteten Nebenwirkungen waren vorwiegend gastrointestinaler Natur. Dabei wurden weder im zeitlichen Verlauf innerhalb eines Kollektivs noch im Vergleich zwischen den Kollektiven signifikante Unterschiede festgestellt. So ergab sich am Ende ein VAS-Wert für die durchschnittliche Verträglichkeit der Verumgruppe von  $8,95 \pm 2,02$  versus  $8,60 \pm 2,50$  der Placebogruppe ( $p = 0,643$ ); der Wert für den Geschmack belief sich auf  $8,33 \pm 1,73$  in der Verumgruppe und  $8,50 \pm 1,84$  in der Placebogruppe ( $p = 0,779$ ). Diese marginalen, nicht signifikanten Unterschiede lassen den Schluss zu, dass relativ zueinander gesehen beide Getränke bezogen auf Geschmack und Verträglichkeit, als gleichwertig anzusehen sind. Bei Betrachtung der absoluten Werte auf der Gesamtskala sind Geschmack und Verträglichkeit im Durchschnitt mit gut bis sehr gut bewertet worden. Eine Kontrolle der Compliance z.B. durch Zählen der leeren Getränkeverpackungen wurde nicht durchgeführt. Die überwiegend positive Beurteilung von Geschmack und Verträglichkeit deutet allerdings auf die regelmäßige Einnahme des Präparates hin. Das im nachfolgenden Punkt dargestellte Phänomen der Variabilität des

Substitutionseffektes ist aus unserer Sicht somit sehr unwahrscheinlich ein alleiniges Compliance-Problem, kann aber letztendlich nicht komplett ausgeschlossen werden.

#### 4.3.2 Variabilität des Substitutionseffektes

Bei näherer Betrachtung der Einzelwerte des Omega-3 Index im Interventionskollektiv fällt eine Besonderheit auf, die sich bei konkretem Vergleich der Chromatogramme (Abb.13-14) zweier substituierender Probanden deutlich machen lässt. So zeigte sich bei einem Probanden nach n-3 Substitution über einen Zeitraum von acht Wochen ein Omega-3 Index von 4,81%, bei einem anderen Probanden ein Wert von 8,16%. Trotz ähnlichen Ausgangswertes ( $\leq 5\%$ ), gleicher Dosierung und gleicher Substitutionsdauer ist dieser Unterschied hoch diskrepant. Der Omega-3 Index des gesamten Interventionskollektivs verteilte sich nach achtwöchiger Substitution von 4,37% (Minimum) bis 11,80% (Maximum), verbunden mit einer fast 3-fach erhöhten Standardabweichung (0,51 vs 1,45) im Vergleich zu Beginn der Studie.

Bei der hier dargestellten, ausgeprägten Variabilität des Substitutionseffektes stellt sich konsequenterweise die Frage nach potentiellen Kausalzusammenhängen. Die biologische Variabilität, der jeder körpereigene Stoff unterliegt, ist mit Erythrozyten als einer der verlässlichsten Biomarker vergleichsweise gering. Zusätzlich weist die Methode, mit der der Omega-3 Index bestimmt wird, eine hohe analytische Reproduzierbarkeit auf. (Harris, 2008) Durch die Standardisierung des messtechnischen Verfahrens zur Bestimmung der Fettsäureanteile in der Erythrozytenmembran in Referenzlaboratorien, werden auch systematische Messfehler und Messungenauigkeiten minimiert. Allerdings gilt eine Vielzahl anderer Faktoren, wie die Idiosynkrasie von Verdauung, Resorptionsprozessen bis hin zu Stoffwechselfvorgängen auf zellulärer Ebene, als potentielle Variable. (Harris & Von Schacky, 2004) In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass das getestete Nahrungsergänzungsmittel auf der Basis eines Molkeerzeugnisses hergestellt wurde und somit unter anderem Laktose enthielt. Eine Unverträglichkeit gegenüber diesem Disaccharid im Sinne einer Laktoseintoleranz kann zu gastrointestinalen Symptomen wie Meteorismus, Flatulenz und Stuhlunregelmäßigkeiten führen, wie sie auch von einem Teil unserer Studienteilnehmer berichtet wurden. Die durch die osmotische Wirksamkeit nicht absorbierter Kohlenhydrate induzierte Motilitätssteigerung und die beschleunigte Magen-Darm Passage kann eine Malabsorption anderer in der Nahrung befindlicher Bestandteile zur Folge haben. (Vesa *et al.*, 2000) Verglichen mit Vollmilch, die ca. 5g Laktose pro 100g enthält, war der Inhalt von Smartfish Myomega mit 160mg allerdings um mehr als das 30-fache geringer. Nur wenige

Studien befassten sich wiederum mit der Toleranz von kleinen Mengen Laktose. Das Ergebnis einer Untersuchung zeigte bei fast 60% der Teilnehmer mit Laktoseintoleranz keinen Unterschied in der Symptomausprägung bei unterschiedlichen Dosen.(Vesa *et al.*, 1996) Die Laktose bedingte Malabsorption betrifft schätzungsweise zwei Drittel der erwachsenen Weltbevölkerung. Die Prävalenz in Europa scheint einem Nord-Süd Gefälle zu unterliegen und beläuft sich in Deutschland auf ca. 15%.(Vesa *et al.*, 2000) Kein Patient unseres Studienkollektivs wies jedoch eine diagnostizierte Laktoseintoleranz auf. Auch in der Screening Untersuchung wurden keine typischen Symptome berichtet. Lediglich bei einer Probandin der Interventionsgruppe wurde eine mögliche Laktoseunverträglichkeit in der Anamnese erhoben, die aber zu den Mahlzeiten Laktase substituierte. Nach 8 wöchiger Substitution zeigte sich bei dieser Patientin ebenfalls keine Veränderung bezüglich der Symptome einer Laktoseintoleranz. Zudem wurde im Verlauf ein überdurchschnittlich hoher Anstieg des Omega-3 Index um 2,83% gemessen, was bei gesteigertem Magen-Darm Passage nicht zu erwarten gewesen wäre.

Insgesamt scheint eine Erhöhung der täglichen Laktosemenge um 160mg nicht für die in unserer Studie beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen verantwortlich zu sein. In der „GISSI-Prevenzione“-Studie (GISSI-Prevenzione-Investigators, 1999) wurde eine tägliche Einnahme von 1g Omega-3 Fettsäuren hinsichtlich Nebenwirkungen als sicher angesehen. Das Nebenwirkungsprofil, welches dem unserer Studie entspricht, war von geringer klinischer Ausprägung und ebenfalls hauptsächlich gastrointestinaler Art.

Neben der Resorption kann die Variabilität des Substitutionserfolgs auch von weiteren Faktoren beeinflusst worden sein. In einer Untersuchung von Grønn *et al.* konnte z.B. gezeigt werden, dass die Inkorporation von EPA und DHA in Phospholipiden von Thrombozyten durch eine erhöhte Aufnahme von n-6 Fettsäuren reduziert war.(Grønn *et al.*, 1991) Dass Phospholipide der Erythrozytenmembran durch n-6 Fettsäuren ähnlich beeinflusst werden erscheint wahrscheinlich. In welcher Menge die Teilnehmer unseres Studienkollektivs n-6 Fettsäuren zugeführt haben ist jedoch nicht erfasst worden. Allerdings ist bekannt, dass die mitteleuropäische Ernährung reich an Omega-6 Fettsäuren ist, welche vor allem in Vollkornbrot und Naturölen zu finden sind. Somit ist eine Beeinflussung dadurch nicht auszuschließen. Publizierten Daten zu Folge sollte insbesondere die Zufuhr von Linolsäure niedrig gehalten werden um einen optimalen Effekt der n-3 Fettsäure Substitution zu erzielen.(Grønn *et al.*, 1991)

Linolsäure, eine essentielle Omega-6 Fettsäure mit 18 Kohlenstoffatomen, kommt in unterschiedlichen Isomeren vor, die sowohl cis- als auch trans konfiguriert sein können. Nach

aktueller Studienlage sind besonders hohe Anteile an Transfettsäuren in der Erythrozytenmembran mit einem erhöhten Risiko für den Plötzlichen Herztod vergesellschaftet.(Lemaitre *et al.*, 2006) Auch der gesteigerte Konsum von Transfettsäuren weist neben einem erhöhten Risiko für Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt eine positive Assoziation zu SCD auf.(Mozaffarian & Willett, 2007) Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, zeigen die Teilnehmer des Interventionskollektivs unserer Studie eine signifikante Reduktion ( $p < 0.05$ ) des Linolsäureisomers 9-trans 12-cis Octadecadiensäure (18:2n6tc) von durchschnittlich  $0,28 \pm 0,39\%$  bei Therapiebeginn auf  $0,13 \pm 0,08\%$  zu Therapieende. Auch das Trans-Isomer der Ölsäure (trans 18:1), das den Großteil der in der Nahrung enthaltenen Transfettsäuren darstellt, wurde in der Erythrozytenmembran von  $0,53 \pm 0,32\%$  auf  $0,42 \pm 0,11\%$  signifikant reduziert. Diese Fettsäure scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für SCD in Verbindung zu stehen.(Lemaitre *et al.*, 2006) Anders hingegen könnte sich die  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) verhalten, die nach Lemaitre *et al.* interessanter Weise ein direkt proportionales Verhältnis zu dem Ereignis Herzstillstand aufweist.(Lemaitre *et al.*, 2009) In dem Untersuchungszeitraum von acht Wochen zeigte sich in unserer Studie keine signifikante Veränderung dieser 18:3 n-3 Fettsäure.

Die Studie war zudem mit einer Zeit von acht Wochen relativ kurz. Eine vollständige Gewebeaufsättigung mit Omega-3 Fettsäuren ist in dieser kurzen Zeit nicht wahrscheinlich. Es ist davon auszugehen, dass nach einer längeren Substitutionszeit die Variabilität im Anstieg des Omega-3 Index geringer ausfallen würde. Diese Frage jedoch muss erst durch weitere Studien, welche mit HS Omega-3 Index als Biomarker arbeiten, näher untersucht werden.

#### **4.4 Bedeutung der Omega-3 Index Bestimmung**

Dass der Omega-3 Index misst was er zu messen vorgibt und somit einen validen Parameter darstellt, ist am Ergebnis der beiden Therapiearme zu erkennen. Während sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg von 2,43% ( $p < 0,001$ ) zeigte, bleibt der Omega-3 Index der Kontrollgruppe nahezu unverändert ( $4,63 \pm 0,34$  vs.  $4,71 \pm 0,73$ ). Die hohe interindividuelle Variabilität des Substitutionserfolges trotz gleicher Dosierung und Therapiedauer lässt außerdem die Bedeutung für die Bestimmung des Omega-3 Index sowohl vor als auch nach Therapie erkennen. Wie aus unserer Untersuchung ersichtlich, lässt die Messung am Ende der Intervention ohne Bestimmung des Ausgangswertes, selbst bei identischem Therapieregime, weder einen Schluss auf den absoluten Anstieg noch auf die



zuverlässige Einnahme zu. Insbesondere als Einschlusskriterium ist der Omega-3 Index von nicht zu unterschätzender Bedeutung, wenn man bedenkt, dass Studienteilnehmer mit einem hohen Ausgangswert weniger wahrscheinlich einen Effekt der Omega-3 Fettsäuresubstitution erkennen lassen als Teilnehmer mit niedrigerem Ausgangswert. (Von Schacky, 2009) Um eine valide Aussage über die therapeutische Effizienz einer Substanz im Allgemeinen und deren Auswirkungen auf einzelne Probanden sowohl bei identischer als auch unterschiedlicher Dosierung im Besonderen treffen zu können, wird die Bestimmung der Fettsäuren eine wesentliche Voraussetzung künftiger Studien darstellen.

Gerade diese Tatsache ist als Hauptkritikpunkt an einer Studie zu sehen, die den Effekt von 1g Omega-3 Fettsäuren auf die Rate des Plötzlichen Herztodes bei Patienten nach Myokardinfarkt untersuchte. Omega betitelt eine prospektive, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die 3800 Patienten 3-14 Tage nach Krankenhauseinweisung randomisierte und das Ereignis Plötzlichen Herztod als primären Endpunkt definierte. Sekundär wurden unter anderem die Gesamtmortalität, nicht-tödliche Reinfarkte und ventrikuläre Tachykardien beobachtet, um nur einige zu nennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden für Anfang 2008 in Aussicht gestellt. Nach unserem Wissen liegt bisher keine Veröffentlichung vor. Als Mittel zur objektiven Kontrolle der Compliance war neben der telefonischen Erfassung der Restmedikation auch die DHA- und EPA-Konzentrationsbestimmung im Blut vorgesehen. Diese Messung ist laut Studienordnung jedoch nur am Ende der Studie gefordert worden. (Rauch *et al.*, 2006) Wie in unserer Untersuchung gezeigt werden konnte, kann damit jedoch nicht belegt werden, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß sich eine Veränderung der Fettsäuren eingestellt hat. Es liegt nahe anzunehmen, dass die Teilnehmer dieser Studie nach Substitution eine ähnliche heterogene Verteilung des Omega-3 Index zeigten. Unter diesen befänden sich auch diejenigen Patienten, bei denen kaum bzw. nur ein geringer Anstieg zu verzeichnen gewesen wäre, was jedoch nicht zwingend als Beweis für die Wirkungslosigkeit ausgelegt werden kann, vielmehr hingegen in Frage stellt, ob die Empfehlung von 1g EPA und DHA pro Tag eine adäquate Dosierung für jeden Patienten darstellt. Ein künftiger Fokus könnte die „bedarfsgerechte Dosierung“ sein, die an die individuelle „Aufsättigungsfähigkeit“ des Gewebes für Omega-3 Fettsäuren angepasst werden müsste und der Verlauf durch die Bestimmung des Omega-3 Index objektiviert und so der Therapieerfolg reguliert und dokumentiert werden könnte.

Daraus ergäbe sich wiederum die Frage, ob gerade diejenigen Patienten, die unter Substitution von 1g n-3 Fettsäuren „schwer bzw. langsam aufzusättigen“ sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis wie SCD aufwiesen.

#### 4.5 Studienpräparat als Alternative im Vergleich

Im Folgenden soll „Smartfish Myomega“ als Alternative mit zwei weiteren Optionen der n-3 Fettsäuresubstitution in Bezug auf Effektivität, Verträglichkeit und Geschmack sowie Kostenintensität verglichen werden.

Als Ursprung bzw. Quelle aller marinen Omega-3 Fettsäurepräparate ist Fisch an erster Stelle zu nennen. Wie eingangs beschrieben weisen gerade langlebige Fischarten erhöhte Konzentrationen verschiedenster Umwelttoxine auf. Daher ist zu empfehlen bei der Wahl speziellen Fischarten den Vorzug zu geben, auf andere eventuell ganz zu verzichten. So überwiegt z.B. bei Hai und Schwertfisch das Risiko den Nutzen deutlich. (Ginsberg & Toal, 2009) Demgegenüber können, Bezug nehmend auf die Inhaltsstoffbestimmung einiger Fischarten, nach Mozzaffarian et al., insbesondere Zuchtlachs, Hering, atlantische Makrele und Forelle, bei zusätzlich hohem n-3 Fettsäuregehalt, relativ bedenkenlos konsumiert werden. Dieser Untersuchung zufolge beinhalten beispielsweise 100g Lachs (Fischfarm) 2648mg EPA/DHA und atlantischer Hering 2014mg EPA/DHA, wobei bedacht werden muss, dass der n-3 Fettsäuregehalt von Fisch als Naturprodukt einer natürlichen Schwankungsbreite unterliegt. Als Vorteil gegenüber Fertigpräparaten ist bei Fisch und Meeresfrüchte neben einem hohen n-3 Fettsäuregehalt zudem ein hoher Gehalt an Selen und hochwertigen Proteinen zu sehen. (Mozaffarian & Rimm, 2006) Weitgehend proteinfrei und selenarm, zusätzlich aber auch weitgehend schadstofffrei sind artifiziell hergestellte Präparate, wie das von uns getestete Fruchtsaftgetränk mit einem EPA/DHA Gehalt von 500mg pro 200 ml oder das als Gelatine-Weichkapsel erhältliche Produkt Omacor® mit 840mg EPA/DHA pro Kapsel. Erwähnenswert ist der Unterschied in der Darreichungsform der n-3 Fettsäuren. Diese liegen in Fisch als Bestandteil von Triglyceriden (TGA) vor und wurden dem getesteten Getränk in Form von Fischöl hinzugesetzt. Für Omacor® und ähnlich hoch konzentrierte Produkte hingegen werden EPA und DHA artifiziell aus Fischöl extrahiert und in Form von Ethylestern konzentriert. Ein potentieller Unterschied im Langzeiteffekt der verschiedenen chemischen Darreichungsformen wird künftig noch zu klären sein.

An der Effektivität von Fisch zur Steigerung des Omega-3 Index besteht kein Zweifel. Diese Tatsache wurde unter anderem in der Untersuchung von Sands et al. belegt, in der die Zufuhr von Fisch hoch signifikant mit diesem Biomarker korreliert. (Sands *et al.*, 2005) Ein direkter Vergleich mit Omacor® ist nicht möglich, da die Messung des Omega-3 Index unter Therapie mit diesem Produkt bisher nicht veröffentlicht wurde. Der nachgewiesene Anstieg von im

Vollblut gemessener EPA von 0,6% auf 1,4% und DHA von 2,9% auf 4,3% bei Einnahme von 1g Omacor über einen Zeitraum von 30 Tagen ist schlecht vergleichbar. (Rupp *et al.*, 2004) Bei dieser Dosierung ist es jedoch wahrscheinlich, dass auch der Omega-3 Index unter Therapie mit Omacor adäquat ansteigen würde; diese Vermutung bleibt allerdings bislang unbewiesen.

Mehr der Geschmack als die Verträglichkeit scheinen häufig die Gründe für Patienten zu sein, Alternativen zum Verzehr von Fisch zu suchen. Wie am Ergebnis der Geschmacksauswertung zu sehen ist, wurde das Fruchtsaftgetränk sehr positiv angenommen und als durchweg angenehm empfunden. Fischiges Aufstoßen, das nach Einnahme von hochkonzentrierten Kapseln auftreten kann (von Schacky, 2007b), ist im Zusammenhang mit dem Fruchtsaftgetränk nicht berichtet worden. Als vorstellbarer Grund dafür ist möglicherweise die Verteilung der Fettsäuren auf ein Volumen von 200ml zu sehen, das initial, direkt nach Konsum besser bekömmlich zu sein scheint als eine hochkonzentrierte Gabe mit geringem Volumen. Im Verlauf allerdings sind, ähnlich wie bei Fischölsubstitution beschrieben, auch bei diesem „functional food“ leichte Nebenwirkungen von den Probanden berichtet worden. Diese können mit der Zufuhr von Omega-3 Fettsäuren in Zusammenhang gebracht werden und waren überwiegend gastrointestinaler Natur.

Bei der Kalkulation der Kosten kommt man, unter der Annahme einer Zufuhr von 1g Omega-3 Fettsäuren pro Tag, zu folgendem Ergebnis. Die Aufnahme von 1g Omega-3 Fettsäuren durch fischreiche Ernährung führt nach einer Studie von 2006 zu durchschnittlichen Tageskosten von € 0,25 (\$ 0,36) bezogen auf eine bestimmten Lachsart, und von maximal € 1,04 (\$ 1,48) bei einer Kombination verschiedener Lachsarten, einer Kombination von Lachs und Tunfisch oder einer Kombination von Lachs, Tunfisch, Anchovis und Sardinen [US\$ 1  $\triangleq$  € 0,7]. Nach Annahme der Autoren lägen die Nettokosten plausiblerweise noch etwas niedriger, da der Verzehr von Fisch den Verzehr anderer Lebensmittel ersetzt und somit weniger Kosten für anderweitige Lebensmittel wie Fleisch entstünden. (Mozaffarian & Rimm, 2006) Die aktuellen Tagestherapiekosten der n-3 Fettsäureethylester 90 Gelantine-Weichkapseln der Firma Solvay liegen zwischen € 1,07 und € 1,38 abhängig von der jeweiligen Verpackungseinheit. Zudem sind diese auf Grund der hohen Dosierung rezeptpflichtig und daher in Deutschland bisher nur in Apotheken zu erwerben, was wiederum einen finanziellen und zeitlichen Aufwand darstellt. Ob „Smartfish Myomega“ einer rezeptpflichtigen Abgabe unterliegen wird, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ersichtlich. Der geplante Preis für die Einführung auf dem deutschen Markt soll nach unseren

Informationen bei € 1,99 pro Packung liegen, und würde somit die teuerste der hier aufgeführten Varianten darstellen.

#### ***4.6 Steigerung des Omega-3 Index auf pflanzlicher Basis***

Einen neuartigen Ansatz zur Steigerung des Omega-3 Index mit auf pflanzlicher Basis beruhenden mehrfach ungesättigten n-3 Fettsäuren verfolgte jüngst die Arbeitsgruppe um Harris. Pflanzen wie Leinsamen und Sojabohnen enthalten vor allem  $\alpha$ -Linolensäure (ALA), die jedoch nur in geringen Mengen zu EPA (und DHA) synthetisiert werden kann. (Plourde & Cunnane, 2007) Der enzymatisch limitierende Faktor ist hierbei die  $\Delta$ -6 Desaturase, die aus ALA Stearidonsäure (SDA) synthetisiert. Diese Fettsäure kommt natürlicherweise zu ca. 4% in Fischöl vor, ist allerdings auch in machen Pflanzen enthalten (Echium). Sojapflanzen wurden für den Zweck der SDA Gewinnung genetisch derart modifiziert, dass deren Gehalt nun 15-30% des Gesamtfettsäuregehaltes darstellte. Unter täglicher Substitution von ca. 3,7g SDA konnte in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (n=33) an elf gesunden übergewichtigen Probanden eine signifikante Erhöhung des Omega-3 Index von  $4,02 \pm 0,9\%$  auf  $4,80 \pm 1,0\%$  um durchschnittlich 19,5% erzielt werden (Effekt der EPA substituierenden Gruppe 25,4%). Damit wurde zum ersten Mal gezeigt, dass auch pflanzliche Lebensmittel, wie das hier gentechnisch veränderte, stearidonsäurehaltige Sojabohnenöl, in Zukunft eine mögliche Alternativquelle für n-3 Fettsäuren darstellen könnten, mit der Einschränkung, dass der DHA Spiegel von dieser Fettsäure unbeeinflusst zu bleiben scheint. (Harris *et al.*, 2008)

#### ***4.7 Unerwünschte Wirkungen des Testgetränks***

Die im Rahmen unserer Studie beobachteten gastrointestinalen Auffälligkeiten und Veränderungen sind bereits als Nebenwirkungen von Omega-3 Fettsäuren beschrieben worden und somit wahrscheinlich darauf zurückzuführen. Ein Zusammenhang mit dem berichteten Erythem eines Patienten im Sinne einer Allergie bzw. Unverträglichkeit ist klinisch gesehen eher unwahrscheinlich. Für sonstige Veränderungen sowie das dargelegte „serious adverse event“ mit dem Verdacht auf eine transiente ischämische Attacke, finden sich hingegen weder klinisch noch empirisch Anhalte auf einen direkten Zusammenhang.

Abgesehen von der Veränderung des Omega-3 Index konnte auch ein signifikanter Anstieg des glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c) beobachtet werden. Grundsätzlich wird der HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Beobachtung der Stoffwechsellage bestimmt. Er gibt Auskunft über die Blutzuckerwerte der letzten drei Monate und ist zugleich Ausdruck einer Glykosylierung endothelialer Strukturen im Mikrozirkulationsgebiet. Das Studienpräparat (Verum und Placebo) enthielt mit 11g Zucker pro 100ml zwei Broteinheiten (BE). Unter der Vorgabe, die Ernährungsgewohnheiten während des Studienzeitraumes nicht zu verändern, wurde rein theoretisch diese Menge an Kohlenhydraten pro Tag von den Probanden zusätzlich konsumiert. Folglich zeigte sich in der Interventionsgruppe ein statistisch signifikanter Anstieg des HbA1c-Wertes von  $5,80 \pm 0,45\%$  auf  $5,91 \pm 0,42\%$  oder um  $>0,1$  in einem Zeitraum von acht Wochen ( $p < 0,01$ ). Die Placebogruppe alleine zeigte auf Grund der zu geringen Fallzahl keine signifikante Veränderung. Sowohl die Placebo- als auch die Interventionsgruppe substituierten jedoch eine identische Menge an Kohlenhydraten durch das Studienpräparat zusätzlich zur täglichen Kost. Der HbA1c-Wert der 50 Studienteilnehmer lag zu Beginn der Studie bei  $5,81\% \pm 0,46$  und stieg nach acht wöchiger Studiendauer auf  $5,93\% \pm 0,44$  ( $p < 0,001$ ) an. Ein Vergleich der HbA1c-Werte zwischen Placebo und Verumgruppe zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,613$ ). Folglich ist die Diskrepanz im HbA1c-Wert Anstieg der beiden Gruppen mit geringer Wahrscheinlichkeit auf die n-3 Fettsäurensubstitution zurückzuführen. Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung befinden sich überwiegend in fortgeschrittenem Lebensalter. Wie sich auch an unserem Kollektiv abzeichnete, überschritten 98% der Teilnehmer das 50. Lebensjahr. Nach der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen-Diabetes-Gesellschaft, die sich auf eine populationsbasierte Untersuchung in der Region um Augsburg stützt, leiden ca. 40 % der 55-74-Jährigen an einem gestörten Glukosestoffwechsel, von denen ungefähr 6% innerhalb eines Jahres einen manifesten Typ 2 Diabetes entwickeln. Insgesamt betrachtet beläuft sich die Prävalenz der Patienten mit unentdecktem Diabetes mellitus demnach auf 8,2%.(G. Giani, 2004) Da Diabetes mellitus ursächlich zu der Entstehung der Atherosklerose beiträgt (Ross, 1999), infolgedessen ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung mit sich bringt und eine auffällige Assoziation mit der Auftretenswahrscheinlichkeit des Plötzlichen Herztodes zeigt (Zipes *et al.*, 2006b), gilt es, die Entstehung von Diabetes zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit einer bereits bestehenden atherosklerotischen Erkrankung ist die Sekundärprävention von übergeordneter Bedeutung. Schlussendlich erscheint ein zuckerhaltiges Präparat als Träger für Omega-3 Fettsäuren für das getestete Patientenkollektiv als ungeeignet solange die Ernährung nicht auf

die zusätzliche Kohlenhydratzufuhr hin angepasst oder eine Glukosetoleranzstörung ausgeschlossen wird.

#### **4.8 Weitere protektive Wirkungen der n-3 Fettsäuren**

Die Aktualität einer Substitution bzw. einer gesteigerten Zufuhr von Omega-3 Fettsäuren wird immer wieder anhand neuer Untersuchungen dargestellt, die den Kreis von protektiven Wirkungen fortwährend erweitern.

Weitgehende Übereinstimmung herrscht über den Nutzen zur Reduktion der Mortalität durch eine erhöhte Aufnahme an n-3 Fettsäuren. Sehr viel umstrittener wird die Assoziation dieser Fettsäuren mit nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris gesehen. Aus diesem Grund verglich eine prospektive Fall-Kontroll-Studie 768 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit einer gleichen Anzahl an Kontrollen. Hier zeigten die Koronarpatienten einen um 20% signifikant niedrigeren Omega-3 Index verglichen mit den Kontrollen ( $p < 0,001$ ). Diese Daten liefern erneut Hinweise darauf, dass niedrige Werte des Omega-3 Index ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom assoziiert sind. (Block *et al.*, 2008)

Auch ein Einfluss auf Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz war bislang nicht bekannt. GISSI-HF, eine Publikation aus Italien, stellte erstmals den Zusammenhang von Omega-3 Fettsäuren mit Herzinsuffizienz her. Diese doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie randomisierte 6975 chronisch herzinsuffiziente Patienten im NYHA Stadium II-IV und begleitete diese im Mittel 3,9 Jahre lang. In der Interventionsgruppe, die im Gegensatz zur Placebogruppe täglich 1g Omega-3 Fettsäuren substituierte, fand sich ein geringer, jedoch signifikanter Unterschied ( $p = 0,041$ ) der Gesamtsterblichkeit von 27% (955) vs. 29% (1014) und der kardiovaskulären Sterblichkeit bzw. der kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisungen ( $p = 0,009$ ) von 57% (1981) vs. 59% (2053). Hinter diesem Effekt vermuten die Autoren eine verzögerte Progression der Herzinsuffizienz sowie weiter oben beschriebenes antiarrhythmisches Potential der Omega-3 Fettsäuren. Die Verhinderung eines Todesfalls durch die Behandlung von 59 herzinsuffizienten Patienten über einen Zeitraum von 3,9 Jahren (= number needed to treat) wirft die Frage auf, ob diese Zahl die Substitution von 1g Omega-3 Fettsäuren täglich auch bei diesem Patientenkollektiv rechtfertigt. (Tavazzi *et al.*, 2008)

#### ***4.9 Kritische Betrachtung dieser Studie***

Bei der kritischen Auseinandersetzung mit der Studie sollen sowohl Stärken als auch Schwächen erörtert werden. Als positiv sind die im Folgenden dargestellten Faktoren zu bewerten. Mit einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde das klinische Studiendesign mit der größtmöglichen Aussagekraft gewählt. Ein weiteres Qualitätskriterium stellt die vor Studienbeginn präzise definierte, beantwortbare Hypothese „Der steigernde Effekt von Omega-3 Fettsäuren in einem Fruchtsaftgetränk auf den Omega-3 Index“ dar. Diese Fragestellung zielte auf eine Subpopulation mit atherosklerotischer Erkrankung und niedrigem Omega-3 Index ab und resultierte mit mäßig strengen Einschlusskriterien in einem homogenen Patientenkollektiv mit einem Anstieg des Omega-3 Index. Dieser Aspekt erlaubt eine relativ unkomplizierte Übertragung auf Menschen der Normalbevölkerung und liefert somit ein durchaus allgemeingültiges Ergebnis. Des Weiteren wurde die Studie nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, GCP- (Good Clinical Practice) konform durchgeführt. Diese international anerkannten und nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien stellen unter anderem die Qualität der Studienergebnisse in den Mittelpunkt. Die vor Beginn der Untersuchung klar definierte Studiendauer von 8 Wochen, die zeitlich angemessene Abwicklung sowie die zeitnahe Auswertung der Ergebnisse zeugen von guter Strukturierung und Planung. Insbesondere auf eine detaillierte Erfassung und Auswertung potentieller Nebenwirkungen wurde durch Fragen nach beobachteten Veränderungen im Allgemeinen als auch Veränderungen unmittelbar nach dem Verzehr des Prüfpräparates im Besonderen gesteigerten Wert gelegt. Obwohl die Studienpopulation zu klein war um mögliche Nebenwirkungen umfassend untersuchen zu können, zeichnete sich das Prüfpräparat in diesem Kollektiv durch eine gute Verträglichkeit und eine hohe Toleranz aus. Dies lässt eine hohe Compliance vermuten. Als wesentliches Kriterium für eine zuverlässige Werteerhebung ist die Standardisierung und Zertifizierung (nach DIN ISO 15189) der Methode zur Bestimmung des Omega-3 Index anzusehen. Mit der Analyse der Fettsäuren in einem der drei weltweiten Referenzlaboratorien wurde diese Voraussetzung erfüllt. Als ebenfalls positiv ist das Datenauswertungsprinzip nach „Intention-to-treat“ zu beurteilen, das alle Patienten in die Datenauswertung einschließt und am ehesten realen Verhältnissen entspricht. Damit ging sowohl eine sorgfältige Erfassung als auch Berichterstattung der „drop-outs“ einher.

Prinzipiell müssen gesponserte Studien aufgrund des wirtschaftlichen Interesses des Sponsors an einem positiven Studienergebnis kritisch betrachtet werden. Positiv zu bewerten ist allerdings die Tatsache, dass der Sponsor in der vorliegenden Untersuchung weder Einfluss auf das Studiendesign hatte noch in der Durchführung der Studie und Auswertung der Ergebnisse involviert war. Außerdem wurde vor Studienbeginn festgelegt, das Ergebnis ungeachtet des Erfolges zu veröffentlichen.

Die Aussagekraft dieser Untersuchung ist allerdings durch die Testung an nur einem Studienzentrum begrenzt. Zudem ist die mit acht Wochen relativ kurze Durchführungsdauer als nachteilig zu betrachten, da die vollständige Aufsättigung mit n-3 Fettsäuren noch nicht erreicht worden sein könnte und der interindividuelle Substitutionserfolg infolgedessen möglicherweise prominenter imponiert als in einer Langzeituntersuchung. Außerdem lässt sich in diesem Zeitraum kein Zusammenhang zwischen Omega-3 Index Anstieg und daraus resultierender kardiovaskulärer Relevanz herstellen. Ungünstig ist der Effekt des Prüfpräparates auf den Glukosestoffwechsel zu beurteilen, wie sich an den HbA1c-Werten der Teilnehmer gezeigt hat. Insbesondere in einer Population mit präexistierender atherosklerotischer Erkrankung ist dieser Effekt unerwünscht und bleibt kritisch zu betrachten. Abgesehen davon ist der nicht protokollgerechte Einschluss eines Patienten als nachteilig zu werten.



## **5 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Effektivität der täglichen Nahrungsergänzung eines mit 200mg EPA und 300mg DHA angereicherten Fruchtsaftgetränks über einen Zeitraum von acht Wochen anhand eines signifikanten Anstiegs des Omega-3 Index (2,43%;  $p < 0,001$ ) gezeigt werden. Das Testgetränk ist im Hinblick auf Dosierung und Zusatzstoffe sicher und gut verträglich. Gute bis sehr gute Bewertungen des Geschmacks lassen eine hohe Compliance schlussfolgern. Zusammenfassend kann das Studienpräparat als potente Alternative zu Fisch und n-3 Fettsäurekapseln gesehen werden, wobei die Tagestherapiekosten vermutlich höher ausfallen werden. Die Substitution von n-3 Fettsäuren stellt wie die Evidenz belegt gerade für das hier betrachtete Patientenkollektiv eine sinnvolle Nahrungsergänzung dar. Zu beachten ist jedoch die erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus und dessen Vorstufe bei Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter, für die ein zuckerreduziertes bzw. zuckerfreies Präparat sehr viel sinnvoller erscheint.

Der zu beobachtende interindividuelle Unterschied des Therapieerfolges, gemessen am Anstieg des Omega-3 Index, der sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch ein Complianceproblem oder eine durch Laktoseintoleranz bedingte Malabsorption beantworten lässt, bedarf näherer Abklärung. Die in dieser Studie dargelegte Situation, insbesondere der interindividuellen Variabilität des Substitutionserfolges, macht die Notwendigkeit deutlich sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag einen Biomarker wie den Omega-3 Index als Maß der Wirksamkeit einer Omega-3 Fettsäuresubstitution heranzuziehen, um Therapie und Dosierung daraufhin abstimmen zu können. Sinnvollerweise sollte ein definierter Omega-3 Index als Einschlusskriterium für zukünftige Studien festgelegt werden.

## **6 Schlusswort**

Die letzten Zeilen möchte ich nutzen, um meine persönliche Meinung, die ich mir während dieser Arbeit zu dieser Thematik bilden konnte, zum Ausdruck bringen.

Grundsätzlich bin ich davon überzeugt, dass Erkrankungen wie die Koronare Herzerkrankung, der eine multifaktorielle Genese zu Grunde liegt, ebenfalls multifaktoriell angegangen werden müssen. Omega-3 Fettsäuren können und sollen unumstrittener Maßen die Therapie anderer Risikofaktoren wie z.B. Hypertonie oder Nikotinabusus in keiner Weise ersetzen. Da das Nebenwirkungsprofil gering und das oben dargestellte Kosten-Nutzen

Verhältnis deutlich positiv ausfällt, sollte die Therapie mit Omega-3 Fettsäuren ungeachtet der Darreichungsform nach der Evidenz als eigener therapeutischer Ansatzpunkt Beachtung finden.

## Literaturverzeichnis

- Aarsetoy H, Ponitz V, Nilsen OB, Grundt H, Harris WS & Nilsen DW (2008) Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. *Resuscitation* **78**, 258-264.
- Ackman RG (1989) Nutritional composition of fats in seafoods. *Prog Food Nutr Sci* **13**, 161-289.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC & Ma J (2002) Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* **346**, 1113-1118.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN & Manson JE (1998) Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama* **279**, 23-28.
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S & Yusuf S (2008) Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* **29**, 932-940.
- Bang HO, Dyerberg J & Nielsen AB (1971) Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* **1**, 1143-1145.
- Block RC, Harris WS, Reid KJ, Sands SA & Spertus JA (2008) EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis* **197**, 821-828.
- Brenna JT (2002) Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **5**, 127-132.
- Brown AA & Hu FB (2001) Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **73**, 673-686.
- Burr ML (2000) Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* **71**, 397S-398S.
- Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA & Elwood PC (2003) Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* **57**, 193-200.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC & Deadman NM (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* **2**, 757-761.
- Calder PC (2006) n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* **83**, 1505S-1519S.
- Cohen BE, Garg SK, Ali S, Harris WS & Whooley MA (2008) Red blood cell docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid concentrations are positively associated with socioeconomic status in patients with established coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Nutr* **138**, 1135-1140.
- Das UN (2006) Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* **1**, 420-439.
- Das UN (2007) A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **76**, 251-268.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D & Shekelle RB (1997) Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* **336**, 1046-1053.
- Domingo JL, Bocio A, Falco G & Llobet JM (2007) Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* **230**, 219-226.
- Dyerberg J & Bang HO (1979) Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* **2**, 433-435.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S & Vane JR (1978) Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* **2**, 117-119.
- Ernst E (1989) Effects of n-3 fatty acids on blood rheology. *J Intern Med Suppl* **731**, 129-132.

- Fischer S, Weber PC & Dyerberg J (1986) The prostacyclin/thromboxane balance is favourably shifted in Greenland Eskimos. *Prostaglandins* **32**, 235-241.
- G. Giani HJJ, H. Hauner, E. Standl, R. Schiel, A. Neu, W. Rathmann, J. Rosenbauer (2004) *Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland: Deutsche Diabetes-Gesellschaft.*
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR & Kok FJ (2002) Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* **20**, 1493-1499.
- Ginsberg GL & Toal BF (2009) Quantitative approach for incorporating methylmercury risks and omega-3 fatty acid benefits in developing species-specific fish consumption advice. *Environ Health Perspect* **117**, 267-275.
- GISSI-Prevenzione-Investigators (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet* **354**, 447-455.
- Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ & Lewis MJ (2000) Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* **35**, 265-270.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancía G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O & Zampelas A (2007) *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **14 Suppl 2**, S1-113.
- Gronn M, Gorbitz C, Christensen E, Levorsen A, Ose L, Hagve TA & Christophersen BO (1991) Dietary n-6 fatty acids inhibit the incorporation of dietary n-3 fatty acids in thrombocyte and serum phospholipids in humans: a controlled dietetic study. *Scand J Clin Lab Invest* **51**, 255-263.
- Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM & Kok FJ (2002) Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* **347**, 1747-1754.
- Harris WS (1997) n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* **65**, 1645S-1654S.
- Harris WS (2008) The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* **87**, 1997S-2002S.
- Harris WS, Lemke SL, Hansen SN, Goldstein DA, DiRienzo MA, Su H, Nemeth MA, Taylor ML, Ahmed G & George C (2008) Stearidonic acid-enriched soybean oil increased the omega-3 index, an emerging cardiovascular risk marker. *Lipids* **43**, 805-811.
- Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL & Diederich D (1997) n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* **65**, 459-464.
- Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, Porter CB & Borkon AM (2004) Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* **110**, 1645-1649.
- Harris WS & Von Schacky C (2004) The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* **39**, 212-220.

- He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U & Greenland P (2004) Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* **35**, 1538-1542.
- Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y & Tsugane S (2006) Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* **113**, 195-202.
- Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH & Willett WC (2001) Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *Jama* **285**, 304-312.
- Itomura M, Fujioka S, Hamazaki K, Kobayashi K, Nagasawa T, Sawazaki S, Kirihara Y & Hamazaki T (2008) Factors influencing EPA+DHA levels in red blood cells in Japan. *In Vivo* **22**, 131-135.
- James MJ, Gibson RA & Cleland LG (2000) Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* **71**, 343S-348S.
- Kannel WB & Schatzkin A (1985) Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* **5**, 141B-149B.
- Kris-Etherton PM, Harris WS & Appel LJ (2003) Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23**, 151-152.
- Leaf A, Xiao YF, Kang JX & Billman GE (2005) Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol* **206**, 129-139.
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Sotoodehnia N & Siscovick DS (2006) Trans-fatty acids and sudden cardiac death. *Atheroscler Suppl* **7**, 13-15.
- Lemaitre RN, King IB, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Rice KM, Lumley TS, Knopp RH, Cobb LA, Copass MK & Siscovick DS (2009) Red blood cell membrane alpha-linolenic acid and the risk of sudden cardiac arrest. *Metabolism* **58**, 534-540.
- London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E, Billman GE, Chung M, Lands W, Leaf A, McNulty J, Martens JR, Costello RB & Lathrop DA (2007) Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* **116**, e320-335.
- M. Classen VD, K. Kochsiek (2004) *Innere Medizin*, 5 ed: Urban & Fischer bei Elsevier.
- Ma DW, Seo J, Switzer KC, Fan YY, McMurray DN, Lupton JR & Chapkin RS (2004) n-3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* **15**, 700-706.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C & Valagussa F (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* **105**, 1897-1903.
- Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K & Matsuzawa Y (2009) Incremental Effects of Eicosapentaenoic Acid on Cardiovascular Events in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J*.
- Metcalfe RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD & Cleland LG (2007) Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* **85**, 1222-1228.
- Mita T, Watada H, Ogihara T, Nomiyama T, Ogawa O, Kinoshita J, Shimizu T, Hirose T, Tanaka Y & Kawamori R (2007) Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* **191**, 162-167.

- Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB & Beilin LJ (1999) Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* **34**, 253-260.
- Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB & Beilin LJ (2000) Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation* **102**, 1264-1269.
- Mori TA & Woodman RJ (2006) The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **9**, 95-104.
- Mozaffarian D & Rimm EB (2006) Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *Jama* **296**, 1885-1899.
- Mozaffarian D & Willett WC (2007) Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? *Curr Atheroscler Rep* **9**, 486-493.
- Nieuwenhuys CM & Hornstra G (1998) The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats. *Biochim Biophys Acta* **1390**, 313-322.
- Nogi A, Yang J, Li L, Yamasaki M, Watanabe M, Hashimoto M & Shiwaku K (2007) Plasma n-3 polyunsaturated fatty acid and cardiovascular disease risk factors in Japanese, Korean and Mongolian workers. *J Occup Health* **49**, 205-216.
- Plourde M & Cunnane SC (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* **32**, 619-634.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Gohlke H, Diller F, Gottwik M, Steinbeck G, Heer T, Katus H, Zimmer R, Erdogan A, Pfafferott C & Senges J (2006) Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction-aims and methods of the OMEGA-study. *Cardiovasc Drugs Ther* **20**, 365-375.
- Robinson JG & Stone NJ (2006) Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* **98**, 39i-49i.
- Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**, 115-126.
- Rupp H, Wagner D, Rupp T, Schulte LM & Maisch B (2004) Risk stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA ratio" focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids. *Herz* **29**, 673-685.
- Rzehak P, Heinrich J, Klopp N, Schaeffer L, Hoff S, Wolfram G, Illig T & Linseisen J (2009) Evidence for an association between genetic variants of the fatty acid desaturase 1 fatty acid desaturase 2 ( FADS1 FADS2) gene cluster and the fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Br J Nutr* **101**, 20-26.
- Sands SA, Reid KJ, Windsor SL & Harris WS (2005) The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* **40**, 343-347.
- Schoenfeld DA Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH & et al. (1995) Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Jama* **274**, 1363-1367.
- Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Georgiades A, Sherwood A, Sketch MH, Jr. & Watkins LL (2009) Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* **89**, 1315-1320.
- Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA & Taubert KA (2006) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* **113**, 2363-2372.
- Steven Allender PS, Viv Peto and Mike Rayner, Jose Leal, Ramon Luengo-Fernandez and Alastair Gray (2008) European cardiovascular disease statistics.

- Stillwell W & Wassall SR (2003) Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* **126**, 1-27.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M & Tognoni G (2008) Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **372**, 1223-1230.
- Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y & Kumagai A (1983) Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis* **46**, 321-331.
- Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, Gallagher PJ, Calder PC & Grimble RF (2003) Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* **361**, 477-485.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY & Rutten F (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **29**, 2909-2945.
- Vesa TH, Korpela RA & Sahi T (1996) Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *Am J Clin Nutr* **64**, 197-201.
- Vesa TH, Marteau P & Korpela R (2000) Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* **19**, 165S-175S.
- von Schacky C (2006) A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vasc Health Risk Manag* **2**, 251-262.
- von Schacky C (2007a) n-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism. *Proc Nutr Soc* **66**, 166-170.
- von Schacky C (2007b) [Omega-3 fatty acids in cardiology. Latest developments]. *MMW Fortschr Med* **149 Suppl 3**, 97-101.
- von Schacky C (2007c) Omega-3 Fettsäuren in der Kardiologie. *MMW-Fortschr. Med. Originalien III* **149**, 97-101.
- von Schacky C (2008) Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **11**, 94-99.
- Von Schacky C (2009) Use of red blood cell fatty-acid profiles as biomarkers in cardiac disease. *Biomarkers Med.* **3**, 25-32.
- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K & Mudra H (1999) The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **130**, 554-562.
- von Schacky C, Fischer S & Weber PC (1985) Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* **76**, 1626-1631.
- von Schacky C & Harris WS (2007) Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* **73**, 310-315.
- Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS & Lau J (2006) n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* **84**, 5-17.
- Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW & Banga JD (1993) Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein(a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care* **16**, 683-688.

- Wilhelm M, Tobias R, Asskali F, Kraehner R, Kuly S, Klinghammer L, Boehles H & Daniel WG (2008) Red blood cell omega-3 fatty acids and the risk of ventricular arrhythmias in patients with heart failure. *Am Heart J* **155**, 971-977.
- Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Barden A, Watts GF & Beilin LJ (2003) Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* **166**, 85-93.
- Yokoyama M & Origasa H (2003) Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* **146**, 613-620.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K & Shirato K (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* **369**, 1090-1098.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL & Riegel B (2006a) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* **27**, 2099-2140.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL & Zamorano JL (2006b) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* **114**, e385-484.



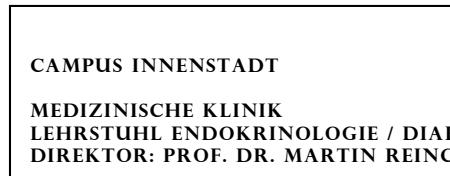
## Anhang

- Tabelle 7 „Baseline“ Charakteristika des Studienkollektivs
- Information für Studienteilnehmer mit Einwilligungserklärung
- Screening-Fragebogen t(0)
- Fragebogen Einschlussuntersuchung – Visite 1
- Fragebogen Telefonvisite t(4)
- Fragebogen Abschlussuntersuchung/-visite t(8)

Visite	Patienten Charakteristika	Placebo	n	Verum	n
t(0)	Geschlecht	♀ (%)	5 (50 %)	11 (27.5 %)	
		♂ (%)	5 (50 %)	29 (72.5 %)	
t(0)	Alter ± SD (y)	64.5 ± 5.95	10	65.1 ± 6.10	40
<b>Anamnese</b>					
	AMI	6 (60.0 %)		18 (45.0 %)	
	Apoplex	1 (10.0 %)		4 (10.0 %)	
	TIA	1 (10.0 %)		1 (2.5 %)	
	CABG	4 (40.0 %)		11 (27.5 %)	
	PCI	4 (40.0 %)		18 (45.0 %)	
	Carotisplaques / -stenose / -stent	2 (20.0 %)		6 (15.0 %)	
	VHF	1 (10.0 %)		3 (7.5 %)	
	Herzstillstand	0		1 (2.5 %)	
	AKE	0		1 (2.5 %)	
	AA	0		1 (2.5 %)	

n = Anzahl; t = Zeit; SD = Standardabweichung; AMI = „acute myocardial infarction“; TIA = transiente ischämische Attacke; CABG = „coronary artery bypass graft“; PCI = „percutaneous coronary intervention“; VHF = Vorhofflimmern; AKE = Aortenklappenersatz; AA = Aortenaneurysma; BMI = „body mass index“; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck; Sys = systolisch; Dia = diastolisch; HDL = „high density lipoprotein“; LDL = „low density lipoprotein“;

Tab. 7: „Baseline“ Charakteristika des Studienkollektivs



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN · CAMPUS INNENSTADT  
MEDIZINISCHE KLINIK · ZIEMSENSTRASSE 1 · 80336 MÜNCHEN

**STUDIENZENTRUM DER  
MEDIZINISCHEN KLINIK DER  
LMU MÜNCHEN**  
PRÄVENTIVE KARDIOLOGIE  
LEITUNG: PROF. DR. C. VON SCHACKY  
TEL: +49 (0)89 5160 -2165  
FAX: +49 (0)89 5160 -2194  
E-MAIL: CLEMENS.VONSCHACKY@  
MED.UNI-MUENCHEN.DE

INTERNET:  
[HTTP://MKLMEDINN.MED.UNI-MUENCHEN.DE](http://MKLMEDINN.MED.UNI-MUENCHEN.DE)

POSTANSCHRIFT:  
ZIEMSENSTRASSE 1  
80336 MÜNCHEN

---

## **Information für Studienteilnehmer / innen** **mit Einwilligungserklärung**

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie Interesse an einer Teilnahme an folgender Ernährungsstudie haben:

### **„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3 Index bei Patienten mit Atherosklerose“**

Alle gegenwärtigen ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an Studien werden berücksichtigt. Der Leiter dieser Studie, Prof. Dr. C. von Schacky, übernimmt die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Untersuchung.

#### ***Wissenschaftlicher Hintergrund zur Durchführung der Studie***

Omega-3-Fettsäuren können nicht im Menschen gebildet werden, und müssen daher zugeführt werden. Wissenschaftliche Gremien sind aber über die Quelle (Pflanze – Fisch) und die tägliche Menge (0.2 – 4 g) uneins. In unserer Studie werden Eicosapentaen- und Docosahexaensäure (EPA+DHA) aus Fischöl eingesetzt.

Der Omega-3 Index ist ein validierter Labormesswert, der den „Gehalt“ von EPA +DHA im Gewebe anzeigt. Der Omega-3 Index wird in einer Blutprobe bestimmt. Ein sehr niedriger Omega-3 Index ist als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse vorgeschlagen worden (< 4 %). Man vermutet, dass mit steigenden Werten das Risiko sinkt, wobei wohl ein Wert über 8 % ein minimales Risiko anzeigt. Über die Höhe des Omega-3 Index entscheidet nicht nur

---

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts.

öffentl. Verkehr: U1, U2, U3, U6, U7, U8, Straßenbahnlinien 17, 18, 27  
Stadtbuslinie 152 bis Haltestelle Sendlinger Tor



Behandlungseinrichtung  
für Typ 1 und Typ 2 Diabetiker



UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES  
EUROPEAN UNION OF MEDICAL SPECIALISTS

die Zufuhr, sondern z.B. auch Körpervolumen, Genetik, Alter, Geschlecht. Die Reaktion des Omega-3 Index nach Aufnahme einer bestimmten Menge von EPA+DHA ist deshalb schwer vorherzusagen.

Omega-3-Fettsäuren senken Triglyceride. Man weiß nicht genau, ob erhöhte Triglyceride einen Risikofaktor für Gefäßverkalkungen darstellen. Die Datenlage hinsichtlich anderer Blutfette ist uneinheitlich. Effekte auf Blutfette sollen daher ebenfalls in der geplanten Studie untersucht werden.

### **Studienablauf**

Die Studienbetreuer informieren Sie über Hintergründe, Ablauf und Bedeutung der Studie. Wenn Sie mit den Teilnahmebedingungen einverstanden sind, überprüfen wir, ob Sie die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) erfüllen. Falls ja, entscheidet das Ergebnis einer Blutabnahme (u.a. zur Bestimmung des Omega-3 Indexes), ob Sie für die Teilnahme an der Studie geeignet sind.

Voraussichtlich im Februar 2009 beginnt die Studienphase damit, dass Sie einmal das Getränk zu sich zu nehmen. Wenn das Getränk Ihnen schmeckt, und Sie einverstanden sind, die nächsten 8 Wochen täglich einmal das Getränk zu sich zu nehmen, beginnt die eigentliche Studie. Alle Studienteilnehmer erhalten für jeden Tag der Studienteilnahme eine 200ml Getränkepackung. Der Zufall entscheidet darüber, ob ein Studienteilnehmer Getränkepackungen, die mit Omega-3 Fettsäuren angereichert wurden oder nicht zugeteilt bekommt. Allerdings erhalten vier von fünf Studienteilnehmern die angereicherten Getränkepackungen („gewichtete Randomisierung“).

Sie sollten während der Studie Ihre gewohnte Ernährung beibehalten, d.h. ihren Fischverzehr nicht ändern und keine Diäten beginnen. Bitte behalten Sie auch Ihren Lebensstil wie gewohnt bei.

Die Studie wird in der Studienambulanz der Medizinischen Klinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Für die Teilnehmer wird es insgesamt **drei Untersuchungstermine** geben. An zwei dieser Termine ist jeweils eine Abnahme von ca. 20 ml Blut durch eine/n approbierte/n Ärztin/Arzt vorgesehen. Im Vergleich zu den etwa 500 ml, die üblicherweise bei einer Blutspende abgenommen werden, handelt es sich also um eine relativ geringe Menge. Dennoch sollten Sie vier Wochen vor und vier Wochen nach den Untersuchungstagen kein Blut spenden.

Nach der Blutuntersuchung bitten wir Sie einen Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich werden Ihr Gewicht, Ihre Größe, Ihr Taillenumfang sowie Ihr Puls und Blutdruck gemessen. Sie erhalten anschließend Getränkepackungen. Bitte trinken Sie den Inhalt einer Packung pro Tag auf einmal (z.B. zum Frühstück). Wir wissen, dass Sie evtl. nicht in der Lage sind, die Menge für die gesamten 8 Wochen (ca. 12 kg) nach Hause zu transportieren. Gerne schicken wir Ihnen einen Teil der Packungen auch zu.

Acht Wochen später folgt die Abschlussuntersuchung ( $t_8$ ), in der die vorher durchgeführten Untersuchungen wiederholt werden (inkl. Blutabnahme). Wir bitten Sie, die übrig gebliebenen Packungen zum zweiten Untersuchungstermin mitzubringen und dem Studienbetreuer zurückzugeben.

Zu den Untersuchungstagen bitten wir Sie nüchtern zu erscheinen

**Die Untersuchungen an den drei Terminen werden voraussichtlich jeweils ca. ½ bis 1 Stunde in Anspruch nehmen (inkl. Gespräch und Blutabnahme).**

### ***Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien***

Erwachsene Frauen und Männer (Alter: 30-75 Jahre) können teilnehmen, bei denen eine atherosklerotische Gefäßerkrankung festgestellt wurde (z.B. koronare Herzerkrankung, Erkrankung der hirnversorgenden Gefäße, der Beinarterien) und deren Omega-3 Index unter 5 % liegt.

Sie können leider nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie regelmäßig ein Omega-3 Fettsäurepräparat einnehmen (müssen) oder wenn eines der folgenden

**Ausschlusskriterien** auf Sie zutrifft:

- spezielle Ernährungsgewohnheiten wie Verzehr von Fisch mehr als zwei Mal / Woche
- diagnostizierte Blutgerinnungsstörungen. Einnahme gerinnungshemmender Medikamente z.B. Marcumar / Falithrom oder Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS) ist erlaubt, die Kombination ist ein Ausschlusskriterium.
- akute lebensbedrohliche Erkrankungen oder schwere chronische Erkrankungen (Tumor, etc.)
- Insulinbehandlung
- Body Mass Index  $>30 \text{ kg/m}^2$
- bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Fisch/Fischöl oder einen anderen Bestandteil der Prüfprodukte (z.B. Lactose)
- Schwangerschaft und Stillzeit

- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
- Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage

### ***Risiken und Nebenwirkungen***

Von dem hier getesteten Getränk **sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten**, da es sich um natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommende Inhaltsstoffe handelt. Die Blutentnahme erfolgt durch einen approbierten Arzt. Hierbei können die üblichen, mit dem Einstich verbundenen Risiken (z. B. blaue Flecken) auftreten.

Wir bitten Sie uns über alle Änderungen im Befinden oder gesundheitliche Ereignisse – unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Untersuchung stehen – zu informieren. Das gilt auch für Änderungen Ihrer Medikation. Bitte nehmen Sie während der Studie alle Medikamente, die Ihnen vom Arzt verordnet wurden, weiterhin unverändert ein. Dies gilt z.B. auch für ein von Ihrem Arzt verordnetes Medikament zur Senkung Ihres Cholesterin-Spiegels.

### **Datenschutz**

Über den Datenschutz informiert Sie ausführlicher ein zusätzliches Blatt. Zugang zu den Daten haben nur der Studienleiter, Prof. Dr. C. von Schacky, die Studienärztin, Dr. A. Löw, sowie die Study Nurses G. Büschges und S. Schmid. Daten werden rein numerisch verschlüsselt. Im Falle eines Widerrufs vorliegender Einwilligung werden die Daten, Proben und Fragebögen irreversibel anonymisiert. Für einen evtl. erforderlichen Zugang autorisierter Vertreter des Auftraggebers der Studie sowie ggf. in- und ausländischer Überwachungsbehörden zu den Originaldaten ist eine Entbindung von der Schweigepflicht erforderlich.

### **Studienbeendigung durch den Studienleiter**

Die Studie kann auch vom Leiter der Untersuchung jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

## Sonstiges

Für die Studienteilnehmer wurde bei der HDI-Gerling eine Wege-Unfall-Versicherung mit der Policennummer 22-9638487-0 abgeschlossen. In besonderen Fällen werden Fahrtkosten erstattet; darüber hinausgehender Aufwand wird nicht entschädigt.

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie diese jederzeit telefonisch oder persönlich während der Untersuchungstermine mit uns besprechen!

### Ansprechpartner:

Susanne Schmid, Gabriele Büschges (Study Nurses),

Dr. A. Löw, (Studienärztin)

Medizinische Klinik

Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Studienambulanz

Leitung Prof. Dr. C. von Schacky

Ziemssenstraße 1

Gartenhaus Zimmer 1

80336 München

Tel.: 0 89/51 60-24 14

Fax: 0 89/51 60-21 94

Email: [Susanne\\_Schmid@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne_Schmid@med.uni-muenchen.de)

**Ich erkläre meine freiwillige Einwilligung zu dieser Ernährungsstudie. Ich kann jederzeit meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Verpflichtungen widerrufen, woraus mir keine Nachteile entstehen.**

Ort, Datum, Unterschrift Proband

Ort, Datum Unterschrift Studienärztin

*Name in Druckbuchstaben*

Dr. A. Löw

# Screening-Fragebogen

zur Interventionsstudie

## „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3-Index bei Patienten mit Atherosklerose“

Datum der Untersuchung (t<sub>0</sub>): \_\_, \_\_, \_\_\_\_\_

### Persönliche Daten

Name, Vorname \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum \_\_\_\_\_  
Straße Hausnummer \_\_\_\_\_  
PLZ Wohnort \_\_\_\_\_  
Telefonnummer \_\_\_\_\_  
E-Mail-Adresse \_\_\_\_\_

Geschlecht:  ♂  ♀

Alter ..... Jahre

### Anamnese

**1. Hatten / Haben Sie eine der im nachfolgenden aufgelisteten Erkrankungen/ Beschwerden?**

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus, insulinpflichtig             |
| <input type="checkbox"/> Hypertonie (Bluthochdruck (> 140 / 90 mmHg))    |
| <input type="checkbox"/> Hypercholesterinämie (erhöhter Cholesterinwert) |
| <input type="checkbox"/> Hypertriglyceridämie (erhöhte Nahrungsfette)    |

**2. Hatten Sie schon einmal einen Herzinfarkt / Schlaganfall oder eine Embolie?**

- nein  
 ja (Ereignis + Zeitangabe)

.....

**3. Hatten Sie eine bösartige Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre und/ oder wurde bei Ihnen diesbezüglich eine Behandlung durchgeführt?**

- nein  
 ja, und zwar.....

**4. Ist bei Ihnen eine Blutgerinnungsstörung bekannt?**

- nein
- ja, und zwar.....

**5. Bestehen sonstige Erkrankungen / gesundheitliche Beeinträchtigungen?**

.....

.....

.....

.....

**Interventionen**

**6. Welche der nachfolgenden Eingriffe sind bei Ihnen bereits durchgeführt worden?**

**Zeitangabe** (falls zutreffend)

- Herzkatheter-Untersuchung .....
- PTCA (Gefäßaufdehnung) .....
- STENT (Gefäßstütze) .....
- Herz-Bypass-Operation .....

**Medikation**

**7. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?**

- Nein (falls zutreffend, weiter mit Frage 10!)
- Ja

**8. Falls „Ja“, tragen Sie die entsprechende Medikation in unten stehender Tabelle ein!**

Name des Medikamentes	Dosierung
<i>z.B. ASS 100 mg</i>	<i>z.B. morgens 1 Tablette</i>




**9. Bestehen derzeit unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund Ihrer Medikation?**

- nein
- ja, und zwar.....  
.....

**Allergien**

**10. Haben Sie eine Allergie / Unverträglichkeit gegenüber Fisch / Fischöl?**

- nein
- ja

**11. Besteht bei Ihnen eine Nahrungsmittelallergie / Intoleranz (z.B. Lactose)?**

- nein
- ja, und zwar.....

**Nahrungsergänzungsmittel**

**12. Haben Sie in den letzten 4 Wochen regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl- bzw. Omega-3-Fettsäure-, Lebertran-, sowie Vitamin- oder Mineralstoffpräparate in Form von Brausetabletten, Kautabletten oder Dragees zu sich genommen?**

- nein
- täglich
- sporadisch, und zwar .....

**Ernährung**

**13. Wie hoch ist Ihr derzeitiger Fischkonsum?**

- weniger als 2 x pro Woche
- mehr als 2 x pro Woche

**14. Wenn Sie Fisch regelmäßig zu sich nehmen, welchen Fisch bevorzugen Sie?**

.....

**Diese Fragen richten sich nur an Frauen**

**15. Sind Sie derzeit schwanger oder befinden Sie sich in der Stillzeit?**

- nein
- ja

**16. Welche Methode der Kontrazeption (Empfängnisverhütung) verwenden Sie?**

- „Pille“
- „Spirale“
- Sterilisation
- Postmenopausal (nach den Wechseljahren) seit .....
- Keine
- Sonstiges .....

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

**Untersuchung beim Klinikbesuch** (vom Prüfer einzutragen!)

Wenn möglich bitte die **fettgedruckten** Werte eintragen!

(erste Messung) **Blutdruck\*** ...../..... mmHg      **Herzfrequenz\*** ...../min  
(zweite Messung) **Blutdruck\*** ...../.....mmHg      **Herzfrequenz\*** ...../min

[**Gewicht** .....Kg / (**Größe** ..... m)<sup>2</sup>] = BMI .....

**Bauchumfang** .....cm / **Hüftumfang**.....cm = WHR.....

\* erst nach ca. drei Minuten am sitzenden Patient messen

**Gemessener Omega-3-Index bei Screening:** ..... %

Bitte lesen Sie sich den abschließenden Teil aufmerksam durch! Falls Sie noch Fragen bzw. Unklarheiten haben sollten, stehen wir Ihnen gerne für weitere Auskünfte bereit.

**Ihre persönlichen Daten werden in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt! Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nur zu wissenschaftlichen Zwecken.**

Um alle notwendigen Daten zu erheben, werden wir mit Ihnen vier Interview-Termine vereinbaren, die sich wie folgt zusammensetzen: zu Beginn, Screening-Besuch (Prüfung, ob Sie für die Studie geeignet sind), Visite 1 (Ausgabe des Studienpräparates) und am Ende der Studie beim Abschlussbesuch. Während der Studie werden wir Sie einmal telefonisch kontaktieren.

Insgesamt finden zwei ärztliche Untersuchungen und zwei Blutabnahmen statt.

---

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten im Rahmen dieser Studie von der **Medizinischen Klinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München** für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift (**Patient**)

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!  
Bitte schicken Sie diesen Fragebogen in dem frankierten Rückumschlag an uns zurück. Die Studienbetreuer werden sich schnellst möglich mit Ihnen in Verbindung setzen um Ihnen ein Ergebnis mitteilen zu können.

# Visite 1

zur Interventionsstudie

## „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3-Index bei Patienten mit Atherosklerose“

Datum der Untersuchung (t<sub>1</sub>): \_\_, \_\_, \_\_\_\_

### Persönliche Daten

Geschlecht:  ♂  ♀

Alter ..... Jahre

### Körperliche Untersuchung

(erste Messung) **Blutdruck\*** ...../..... mmHg **Herzfrequenz\*** ...../min  
(zweite Messung) **Blutdruck\*** ...../..... mmHg **Herzfrequenz\*** ...../min

[Gewicht .....Kg / (Größe ..... m)<sup>2</sup>] = BMI .....

Bauchumfang .....cm / Hüftumfang.....cm = WHR.....

\* erst nach ca. drei Minuten am sitzenden Patient messen

### Allgemeine Information

1. Sind Sie nüchtern (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz)?

- nein, weil .....
- ja

2. Zu welcher Uhrzeit haben Sie zuletzt etwas gegessen?

..... Uhr

3. Hat sich seit dem letzten Besuch eine Änderung Ihrer Medikation ergeben?

- nein
- ja, und zwar

Name des Medikamentes	Dosierung
z.B. ASS 100 mg	1-0-0

4. Haben Sie seit dem letzten Besuch unerwünschte Nebenwirkungen bemerkt?

- nein
- ja, und zwar .....

5. Bitte beurteilen Sie den Geschmack von „Smartfish Myomega“ anhand der unten stehenden Skala!



**Aktueller Gesundheitszustand**

6. Fühlen Sie sich heute gesund?

- nein, weil .....
- ja

7. Haben Sie derzeit irgendwelche gesundheitlichen Beschwerden oder Erkrankungen? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

**Lebensstil**

8. Haben Sie in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie Ihre Ernährung grundsätzlich verändert?

- nein
- ja, und zwar .....

9. Haben Sie seit dem letzten Besuch Ihren Fischkonsum verändert?

- nein
- ja, und zwar .....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

# Telefon-Visite

zur Interventionsstudie

## „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3-Index bei Patienten mit Atherosklerose“

Datum der Untersuchung (t<sub>2</sub>): \_\_, \_\_, \_\_\_\_

### Persönliche Daten

Geschlecht:  ♂  ♀

Alter ..... Jahre

### Aktueller Gesundheitszustand

**10. Hat sich Ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, und zwar .....

**11. Hat sich seit der letzten Visite eine Änderung Ihrer Medikation ergeben?**

- nein
- ja, und zwar

Name des Medikamentes	Dosierung
z.B. ASS 100 mg	1-0-0

**12. Sind bei Ihnen unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten?**

- nein
- ja, und zwar .....
- .....

## Bisheriger Studienverlauf

13. Haben Sie nach dem Verzehr von „Smartfish Myomega“ Veränderungen bemerkt?

- nein, keine Probleme
- ja, und zwar .....

14. Wie schätzen Sie die Verträglichkeit von „Smartfish Myomega“ für sich selbst ein? 1 ist sehr schlecht verträglich, 10 bedeutet ausgezeichnete Verträglichkeit.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

15. Ist Ihnen seit Einnahme des Präparates irgendetwas aufgefallen, das Sie mit dem Verzehr von „Smartfish Myomega“ in Verbindung bringen?

- nein
- ja, und zwar.....

16. Wie würden Sie den Geschmack von „Smartfish Myomega“ anhand einer Skala von 1-10 beurteilen? Dabei heißt 1, es hat Ihnen sehr schlecht geschmeckt, 10 bedeutet ein ausgezeichneter Geschmack.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## Lebensstil

17. Haben Sie in den letzten vier Wochen an Ihren Ernährungsgewohnheiten etwas verändert?

- nein
- ja, und zwar .....

18. Sonstige Bemerkungen?

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## Abschlussvisite

zur Interventionsstudie

### „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung auf den Omega-3-Index bei Patienten mit Atherosklerose“

Datum der Untersuchung (t<sub>3</sub>): \_\_, \_\_, \_\_\_\_

#### Persönliche Daten

Geschlecht:  ♂  ♀

Alter ..... Jahre

#### Körperliche Untersuchung

(erste Messung) **Blutdruck\*** ...../..... mmHg **Herzfrequenz\*** ...../min  
(zweite Messung) **Blutdruck \*** ...../..... mmHg **Herzfrequenz\*** ...../min

[**Gewicht** .....Kg / (**Größe** ..... m)<sup>2</sup>] = BMI .....

**Bauchumfang** .....cm / **Hüftumfang**.....cm = WHR.....

\* erst nach ca. drei Minuten am sitzenden Patient messen

#### Allgemeine Information

**19. Sind Sie nüchtern (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz)?**

- nein, weil .....
- ja

**20. Zu welcher Uhrzeit haben Sie zuletzt etwas gegessen?**

..... Uhr

#### Aktueller Gesundheitszustand

**21. Hat sich Ihr Gesundheitszustand seit dem letzten Interview verändert?**

- nein
- ja, und zwar .....



**22. Haben Sie derzeit irgendwelche gesundheitlichen Beschwerden oder Erkrankungen? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?**

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

**23. Hat sich seit der letzten Visite eine Änderung Ihrer Medikation ergeben?**

- nein
- ja, und zwar

Name des Medikamentes	Dosierung
z.B. ASS 100 mg	1-0-0

**24. Sind bei Ihnen unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten?**

- nein
- ja, und zwar .....
- .....

**Studienverlauf**

**25. Haben Sie nach dem Verzehr von „Smartfish Myomega“ Veränderungen bemerkt? Bitte kreuzen Sie an!**

- nein, keine Probleme
- ja, und zwar .....

**26. Wie schätzen Sie die Verträglichkeit von „Smartfish Myomega“ für sich selbst ein? 1 ist sehr schlecht verträglich, 10 bedeutet ausgezeichnete Verträglichkeit.**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

27. Ist Ihnen seit Einnahme des Präparates irgendetwas aufgefallen, dass Sie mit dem Verzehr von „Smartfish Myomega“ in Verbindung bringen?

- nein
- ja, und zwar.....

28. Wie würden Sie den Geschmack von „Smartfish Myomega“ anhand einer Skala von 1-10 beurteilen? Dabei heißt 1, es hat Ihnen sehr schlecht geschmeckt, 10 bedeutet ein ausgezeichneter Geschmack.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Lebensstil**

29. Haben Sie in den letzten vier Wochen an Ihren Ernährungsgewohnheiten etwas verändert?

- nein
- ja, und zwar .....

30. Sonstige Bemerkungen?

.....

.....

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

## **Danksagung**

---

Die vorliegende Studie wurde mit der Bereitstellung des Studien- und Placebopräparates sowie den nötigen Aufwendungen von Smartfish AS, Norwegen unterstützt.

Für die Ermöglichung meiner Promotion möchte ich der Ludwig-Maximilians-Universität München und ihrem Direktor meinen Dank aussprechen.

Zu Dank verpflichtet bin ich darüber hinaus meinem Doktorvater Professor Clemens von Schacky, der mir die Mitarbeit in seinem netten Team ermöglichte und mir sein Vertrauen für die Erarbeitung dieser Studie geschenkt hat. Den freundlichen, unkomplizierten und kollegialen Umgang und die zügige Korrespondenz mit ihm während dieser Zeit habe ich sehr geschätzt.

Teil dieses Teams, dem ich sehr viel verdanke, sind meine Betreuerin Frau Dr. Anja Löw, die mir gerade bei der Vor- und Nachbereitung sehr behilflich war und mein Betreuer Herr Anton Köhler, der viel Zeit für die Durchführung und Auswertung der Studie investierte. Die zügige Beendigung dieser Arbeit ist zum großen Teil auf die ständige Verfügbarkeit und Ansprechbarkeit sowie das außergewöhnlich hilfsbereite Engagement des gesamten Teams zurückzuführen, das nicht als selbstverständlich angesehen werden kann.

Zudem gehören Frau Gabriele Büschges, Frau Rosemarie Kiefl und Frau Susanne Schmid diesem Team an, die nicht nur bei der Datenverarbeitung und Probenauswertung eine unerlässliche Hilfe waren. Es hat mich sehr gefreut in dieser Arbeitsgruppe mitzuwirken und wünsche allen das Beste für die Zukunft.

Nicht vergessen werden darf die fortwährende Unterstützung meiner gesamten Familie, die mir jederzeit mit wertvollen Anregungen und motivierenden Ratschlägen zur Seite steht und mich in allen Bereichen meines Lebens bedingungslos unterstützt. Ohne den nötigen Rückhalt wäre diese Leistung nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

**Danke**

---