

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen „triOMEG“-Wurstwaren auf den Omega-3 Index (Bioverfügbarkeitsstudie)



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

vorgelegt von
Johanna Heinrich
aus Traunstein

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Clemens von Schacky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Berthold Koletzko
Prof. Dr. Bärbel Otto
Prof. Dr. Franz Worek

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Anton Köhler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2018

Eidesstattliche Versicherung

Heinrich, Johanna

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen „triOMEG“-Wurstwaren auf den Omega-3 Index (Bioverfügbarkeitsstudie)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 09. 10. 2017

Johanna Heinrich

Vorbemerkung

Teile dieser Arbeit wurden im Juni 2017 im Journal Nutrients unter dem Titel: „**Bioavailability of Dietary Omega-3 Fatty Acids Added to a Variety of Sausages in Healthy Individuals**“ veröffentlicht.

Köhler A, Heinrich J, von Schacky C. Bioavailability of Dietary Omega-3 Fatty Acids Added to a Variety of Sausages in Healthy Individuals. Nutrients 2017, 9 (6), 629; doi:[10.3390/nu9060629](https://doi.org/10.3390/nu9060629)

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	III
Vorbemerkung	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund	1
1.1 Omega-3-Fettsäuren.....	1
1.1.1 Entdeckung und Geschichte der Omega-3-Fettsäuren	1
1.1.2 Aufbau, Synthese und Vertreter der Omega-3-Fettsäuren.....	2
1.2 Omega-3 Index.....	4
1.3 Wirkungsweisen von Omega-3-Fettsäuren	5
1.3.1 Biochemische Grundlage.....	5
1.3.2 Kardiovaskuläre Protektion	6
1.3.3 Entzündungshemmung.....	9
1.3.4 Kognitive Funktionen und Demenz	10
1.3.5 Depression.....	12
1.3.6 Weitere Forschungsgebiete mit Omega-3-Fettsäuren.....	13
1.4 Fragestellungen der Studie	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Studienkollektiv	16
2.1.1 Einschlusskriterien.....	16
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	17
2.2 Studiendesign.....	18
2.3 Studienpräparat	19
2.4 Fallzahlschätzung	20
2.5 Sicherheitsaspekt	21
2.6 Material.....	21
2.6.1 Verwendete Materialien	21
2.6.2 Probengewinnung	23
2.7 Laboranalyse und Methoden	23
2.7.1 Bestimmung des Omega-3 Index.....	23
2.7.2 Blutfette, Sicherheitsparameter, klinische Untersuchung	24
2.7.3 Bioverfügbarkeitsvergleich.....	24

2.7.4	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Screeningkollektiv	26
3.2	Studienkollektiv	28
3.2.1	Primärer Endpunkt	31
3.2.2	Sekundäre Endpunkte	33
3.2.3	Unerwünschte Nebenwirkungen, Compliance und Sicherheitsparameter	37
3.3	Gaschromatogramme	40
4	Diskussion	43
4.1	Diskussion der Methodik	43
4.2	Screeningkollektiv	44
4.2.1	Geschlecht	47
4.2.2	Bildungsstand	47
4.2.3	Alter	47
4.2.4	Vegane/Vegetarische Ernährung	48
4.3	Bioverfügbarkeit	49
4.3.1	Interindividuelle Variabilität	53
4.3.2	Vergleich zu anderen Bioverfügbarkeitsstudien	56
4.4	Weitere Möglichkeiten zur Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren	65
4.5	Veränderungen des ALA-Wertes	67
4.6	Sicherheit, Verträglichkeit und Geschmack	67
4.7	Bedeutung der Studie und allgemeine Empfehlungen	68
4.8	Kritische Beurteilung der Studie	70
4.8.1	Stärken der Studie	70
4.8.2	Schwächen und Einschränkungen der Studie	70
5	Zusammenfassung	72
6	Abbildungsverzeichnis	73
7	Tabellenverzeichnis	76
8	Literaturverzeichnis	77
9	Danksagung	90
10	Anhang	91

Abkürzungsverzeichnis

ALA	α -Linolensäure
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index (deutsch: Körpermasseindex)
CYP	Cytochrom P450
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHA	Docosahexaensäure
DPA	Docosapentaensäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
GCP	Good Clinical Practice (deutsch: Gute klinische Praxis)
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
γ GT	γ -Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (deutsch: Lipoprotein hoher Dichte)
Hkt	Hämatokrit
HS-Omega-3 Index	High-sensitivity- oder Harris-Schacky-Omega-3 Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein (deutsch: Lipoprotein niederer Dichte)
MW	Mittelwert
SA	Standardabweichung
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TAG	Triglycerid
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (deutsch: Lipoprotein sehr geringer Dichte)
WHR	Waist-to-hip ratio (deutsch: Taille-Hüft-Verhältnis)

1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Die vorliegende Dissertation untersucht die Bioverfügbarkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von im freien Handel erhältlichen Wurstwaren mit dem Namen „triOMEG“. Hierbei handelt es sich um Wurstwaren, denen die beiden marinen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) zugesetzt wurden.

1.1 Omega-3-Fettsäuren

Im folgenden Abschnitt werden die Struktur und die unterschiedlichen Vertreter der Omega-3-Fettsäuren, sowie deren Entdeckung und Geschichte, beschrieben.

1.1.1 Entdeckung und Geschichte der Omega-3-Fettsäuren

Die Entdeckung der essentiellen Fettsäuren geht auf die Zusammenarbeit zwischen den beiden amerikanischen Forschern Evans und Burr zurück, die diese 1929 zum ersten Mal beschrieben. Als essentiell werden jene bezeichnet, die nicht vom menschlichen Körper synthetisiert werden können und daher über die Nahrung aufgenommen werden müssen. Acht Jahre später wurde der britische Physiologe Sinclair durch einen Besuch bei Evans auf den möglichen Zusammenhang zwischen dem Mangel an bestimmten Fettsäuren und dem häufigeren Auftreten typischer Erkrankungen der westlichen Welt, wie beispielsweise der koronaren Herzerkrankung, aufmerksam. Sinclair untersuchte in diesem Zusammenhang 1944 Eskimos. Seine Beobachtungen über das Fehlen des Arcus lipoides cornea, einer altersbedingten ringförmigen Hornhautdegeneration mit Lipidinfiltration, und die Neigung zu Nasenbluten veröffentlichte er 1956 im Lancet (Burr 2000; Sinclair 1965).

Bang und Dyerberg verfolgten diesen Ansatz weiter und sahen einen Zusammenhang zwischen der fischreichen Ernährung der Eskimos und ihrer geringen Rate an koronaren Herzerkrankungen. 1971 veröffentlichten sie eine Studie, in der die Plasmalipide von 130 grönländischen Eskimos untersucht und sowohl mit einer dänischen Kontrollgruppe als auch einer Gruppe in Dänemark lebender Eskimos verglichen wurde. Dabei stellten sie fest, dass die Eskimos, die in Grönland lebten, trotz ihrer sehr fleisch- bzw. fischreichen Ernährung deutlich geringere Plasma-Fettlevel, u. a. Triglyceride, aufwiesen (Bang et al. 1971). Bei der Auswertung der Fettsäurezusammensetzung fiel ihnen auf, dass der EPA-Anteil in der grönländischen Eskimogruppe fast 16 % der gesamten Fettsäuren im Plasma darstellte, während die in Dänemark lebenden Eskimos einen Anteil von 1 %, die Dänen sogar nur von 0,1 % an EPA aufwiesen (Dyerberg et al. 1975). Damit legten sie den Grundstein für die vielfältige weitere Forschung auf diesem Gebiet in den nächsten Jahrzehnten.

1.1.2 Aufbau, Synthese und Vertreter der Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren haben eine Gemeinsamkeit in ihrem Aufbau, die auch zu ihrer Bezeichnung führte. Allen Omega-3-Fettsäuren ist gemein, dass sie die letzte Kohlenstoff-Doppelbindung am drittletzten C-Atom haben oder, wenn man die Fettsäure vom mit ω bezeichneten Ende der Kohlenstoffkette betrachtet, am dritten C-Atom (siehe Abbildung 1.1).

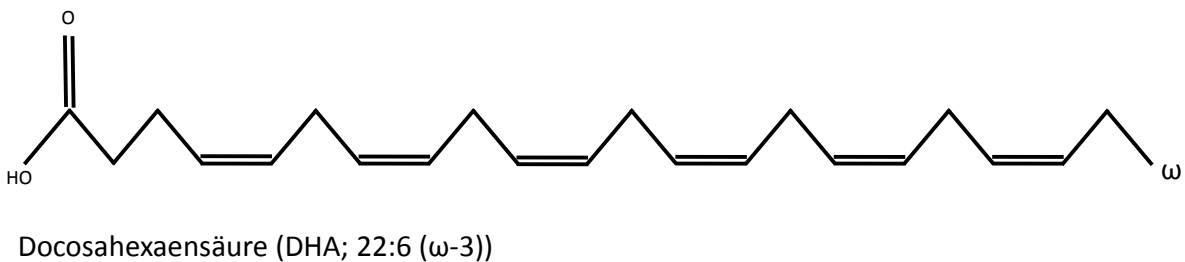
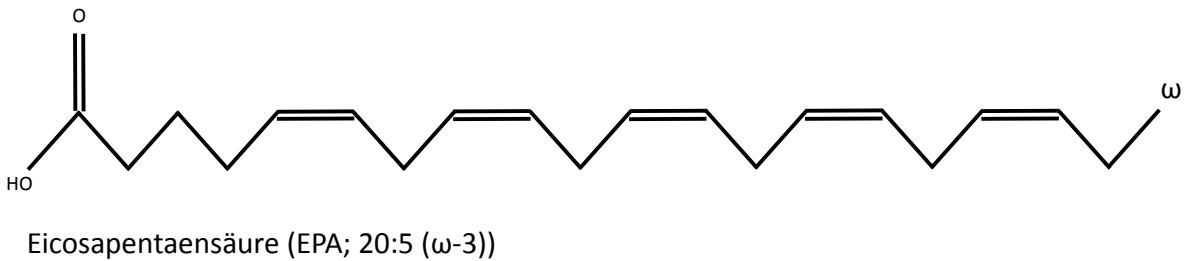
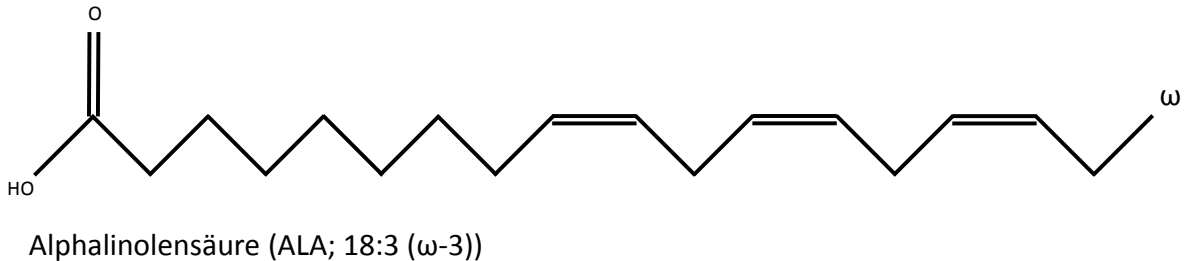


Abbildung 1.1: Chemische Struktur der Omega-3-Fettsäuren ALA, EPA und DHA

Des Weiteren werden Fettsäuren im Allgemeinen nach ihrer Länge in kurz-, mittel- und langkettige Fettsäuren unterteilt, wobei EPA und DHA als langkettige Fettsäuren gelten. Alle Omega-3-Fettsäuren fallen unter die Kategorie mehrfach ungesättigter Fettsäuren. Davon spricht man, wenn die Fettsäure zwei oder mehr Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen aufweist (siehe Abbildung 1.1). Der Unterschied zu Omega-6-Fettsäuren liegt an der Position der ersten Doppelbindung. Omega-6-Fettsäuren haben diese erste Doppelbindung vom ω -Ende aus betrachtet am sechsten Kohlenstoffatom, was auch zu deren Namensgebung geführt hat. Omega-6-Fettsäuren sind u. a. in Pflanzenölen, z. B. Sonnenblumenöl, und in tierischen Lebensmitteln, z. B. Eiern oder Fleisch, enthalten.

Für den menschlichen Organismus sind besonders die EPA und die DHA als Omega-3-Fettsäuren von besonderer Bedeutung, mit denen auch die in dieser Studie untersuchten „triOMEG“ Wurstwaren

angereichert wurden. Diese Fettsäuren finden sich natürlicherweise in fettigen Fischen, z. B. Lachs, Makrele, Hering, oder auch in Fisch-, Krill- und Algenöl.

Eine weitere und auch die kürzeste mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure (18 Kohlenstoffatome) ist die Alpha-Linolensäure (ALA), die besonders in pflanzlicher Nahrung, wie z. B. Leinsamen, Walnüssen, Kürbiskernen und Rapsöl vorkommt (Harris et al. 2007b). ALA ist eine essentielle Fettsäure, da sie nicht endogen, d. h. vom Körper selbst gebildet werden kann.

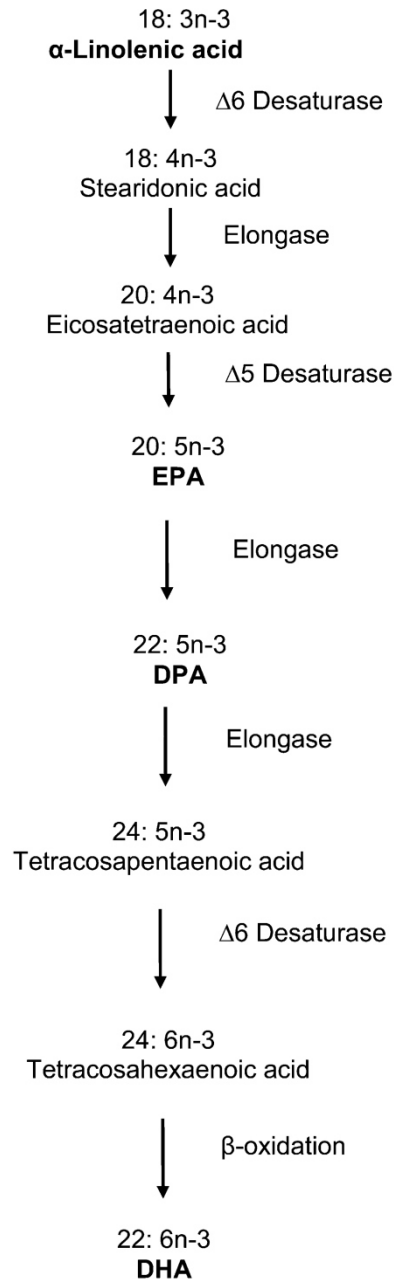


Abbildung 1.2: Biosynthese der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA aus ALA (Welch et al. 2010)

ALA kann, wie in Abbildung 1.2 dargestellt, zu minimalen Prozentzahlen zu EPA (5 %) und (zu weniger als 0,5 %) in DHA umgewandelt werden (Plourde und Cunnane 2007). So konnten Karvonen et al.

zeigen, dass sich in einer Gruppe an Hypercholesterinämie leidender Patienten bei täglicher hoher Aufnahme von ALA (11,4 g) mittels Leindotteröl zwar EPA und Docosapentaensäure (DPA), nicht allerdings DHA, steigern lassen (Karvonen et al. 2002). Des Weiteren stellten Dewell et al. fest, dass eine ALA-Substitution mittels Leinsamenöl unabhängig von der Menge (2,2 oder 6,6 g/d) keine Erhöhung des Omega-3 Index (siehe Kapitel 1.2) bewirkt. In dieser Studie wurden die insgesamt 100 Teilnehmer mit metabolischem Syndrom in Gruppen à 20 Probanden aufgeteilt. Neben den beiden Gruppen mit unterschiedlicher ALA-Substitution wurden auch eine Placebogruppe und zwei Fischölgruppen untersucht. In den Gruppen, die Leinsamenöl aufnahmen, zeigte sich zwar ein Anstieg der EPA-Level, aber auch ein nicht-signifikantes Absinken der DHA-Level, so dass es zu keiner Änderung des Omega-3 Index kam (Dewell et al. 2011). Aufgrund ihrer Bedeutung für den menschlichen Organismus und der nur sehr geringen endogenen Synthese werden EPA und DHA auch als bedingt essentielle Fettsäuren bezeichnet (Flock et al. 2013a).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass der einzige Weg, den Gehalt an EPA und DHA im Organismus signifikant zu steigern, in der erhöhten Aufnahme dieser Fettsäuren über die Nahrung besteht. Der Metabolismus aus ALA über DPA zu DHA mittels Elongation, Desaturation und Betaoxidation kann im menschlichen Körper als vernachlässigbar gewertet werden.

1.2 Omega-3 Index

In früheren Studien wurden verschiedene Mittel verwendet, um den Omega-3-Fettsäurespiegel im Körper zu messen. Um einen einheitlichen und vergleichbaren Wert zu erhalten, wurde von Harris und von Schacky 2004 erstmals der „HS-Omega-3 Index“ beschrieben. Dieser ist als der prozentuale Anteil von EPA und DHA an den gesamten Fettsäuren in der Membran der Erythrozyten definiert (Harris und von Schacky 2004).

Dieser Index stellt eine einfache Möglichkeit dar, den Omega-3-Gehalt im Körper zu bestimmen, da dieser sehr gut mit dem Gehalt von EPA und DHA in Organen z. B. im Herzmuskel korreliert (Harris et al. 2004). Dies konnte in zwei zusammenhängenden Studien an herztransplantierten Patienten mittels Biopsien nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich, dass der Anstieg des Gehalts von EPA und DHA im Herzmuskel nach Supplementation sehr eng mit dem Anstieg des Omega-3 Index korreliert (Harris et al. 2004).

Zusätzlich spiegelt der Omega-3 Index die längerfristige Aufnahme von EPA und DHA wider, da der Wert abhängig von der Lebensdauer der Erythrozyten von etwa drei Monaten ist. Bei der Bildung der Erythrozyten wird je nach Angebot an Fettsäuren die Zellmembran mit den vorhandenen Fettsäuren gebildet. Nach etwa drei Monaten werden die Erythrozyten vom Körper natürlicherweise abgebaut. So ist der „HS-Omega-3 Index“ mit dem Wert des glykierten Hämoglobins (HbA1c) in der Diabetes-Therapie vergleichbar, welcher einen guten Parameter für den Langzeit-Glukosespiegel im Blut darstellt.

Als ein weiterer Vorteil des Omega-3 Index stellte sich heraus, dass sich eine Nahrungsaufnahme oder kurzfristige Änderung der Ernährungsgewohnheiten auf diesen weit weniger auswirkte als auf die Fettsäuremessungen im Plasma (Harris et al. 2004).

Harris sprach sich 2008 sogar dafür aus, den „HS-Omega-3 Index“ als Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen einzuführen. Er zeigte, dass der Omega-3 Index viele Kriterien für einen guten Risikofaktor erfüllt, z. B. weist er epidemiologische Evidenz auf, ist reproduzierbar, modifizierbar und zeigt bei steigenden Werten ein reduziertes Risiko für kardiale Ereignisse (Harris 2008).

1.3 Wirkungsweisen von Omega-3-Fettsäuren

In diesem Kapitel wird ausgehend von der biochemischen Wirkebene der Omega-3-Fettsäuren auf ihre vielfältigen Ansatzpunkte im menschlichen Körper eingegangen.

1.3.1 Biochemische Grundlage

Omega-3-Fettsäuren haben, wie in diesem Kapitel beschrieben wird, einen positiven Effekt in verschiedenen Bereichen des Körpers. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sie auf einer Ebene wirken müssen, die mehrere Organe betrifft. Stillwell et al. haben für DHA gezeigt, dass sie sich schnell in die Membran als Phospholipid einfügt und dort auf viele grundlegende Eigenschaften der Membranen wirkt. DHA interagiert in der Membran mit anderen Lipiden, beispielsweise mit Cholesterol, und spielt dort möglicherweise eine große Rolle für die Zellmembranfunktion (Stillwell und Wassall 2003).

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von einer DHA-Behandlung auf die Lipidzusammensetzung der Membran von T-Zell-Lymphozyten gezeigt. DHA bewirkt dabei eine verringerte Aktivität der IL-2-induzierten Janus-Kinase STAT (signal transducer and activator of transcription) durch Verlagerung der Rezeptoren und bietet somit eine Erklärung für die immunsuppressive Wirkung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Li et al. 2005). Außerdem fungieren die intrazellulär freigesetzten Omega-3-Fettsäuren auch als Ligand für nukleäre Rezeptoren und haben somit u. a. Einfluss auf die Entzündungsantwort und den Fettstoffwechsel (Davidson 2006; Deckelbaum et al. 2006).

Ein Review beschäftigte sich 2003 mit der Prävention von Todesfällen aufgrund von Herzrhythmusstörungen mithilfe von Omega-3-Fettsäuren. Dabei zeigte sich, dass Omega-3-Fettsäuren auch direkt die Aktivität der Ionenkanäle am Myokard beeinflussen (Leaf et al. 2003). Einen weiteren Angriffspunkt der Omega-3-Fettsäuren stellt das Cytochrom-P-450-System (CYP) dar. Arnold et al. zeigten in einer Studie, dass EPA und DHA von den CYP-Enzymen in neue Metaboliten verwandelt werden, die eine antiarrhythmische Wirkung aufweisen. EPA und DHA konkurrieren hierbei mit Arachidonsäure um die Metabolisierung via CYP-Enzymen (Arnold et al. 2010).

Ein bisher noch kaum erschlossenes Feld in Bezug auf Omega-3-Fettsäuren und deren Wirkungsstätten ist die Genetik. 2012 wurde eine Studie von Schmidt et al. veröffentlicht, die sich mit den Unterschieden der Genexpression durch die Aufnahme von Fischöl bei normolipiden und dyslipiden Probanden beschäftigte. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen normolipiden und dyslipiden Personen nach der Fischölaufuhr in verschiedenen genetischen Signalwegen, z. B. des Fettstoffwechsels oder des Immunsystems (Schmidt et al. 2012a). Um den genauen Einfluss der Fettsäuren auf diese Signalwege und die sich daraus eventuell bietenden therapeutischen Möglichkeiten einzuordnen, sollten in Zukunft weitere Studien in diesem Bereich durchgeführt werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Omega-3-Fettsäuren sowohl indirekt in der Zellmembran als auch an den Rezeptoren selbst wirken (Harris 2008).

1.3.2 Kardiovaskuläre Protektion

Diverse Studien zeigten in den letzten Jahren, dass ein niedriger Omega-3 Index mit erhöhter kardiovaskulärer Sterblichkeit einhergeht. Bereits 1999 wurde im „Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto miocardico“ (GISSI)-Trial eine protektive Wirkung bei einer Supplementation von Omega-3-Fettsäuren nach einem Myokardinfarkt festgestellt (Valagussa, F. et al. 1999). Dies ist wohl nicht auf eine einzelne Eigenschaft der Omega-3-Fettsäuren zurückzuführen sondern durch ein Zusammenspiel positiver Faktoren derselben im kardiovaskulären Bereich zu erklären. Kris-Etherton et al. zeigten in einem Review, dass Omega-3-Fettsäuren sowohl in epidemiologischen als auch in klinischen Studien die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen verringern (Kris-Etherton et al. 2003).

Triglyceride

Als mögliche Ursachen dafür wurde einerseits der Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Triglyceride in Betracht gezogen. Eine Hypertriglyceridämie stellt einen atherogenen Risikofaktor dar (Sarwar et al. 2007). Bereits 1993 wurde in einem Review auf den positiven Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Lipidlevel besonders von Patienten mit Hypertriglyceridämie eingegangen (Schmidt et al. 1993).

In einer placebokontrollierten Interventionsstudie mit HIV-Patienten, die gleichzeitig an einer Hypertriglyceridämie litten, wurde durch achtwöchige Aufnahme von 3,6 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag nicht nur eine Senkung der Entzündungsparameter, sondern auch der Triglyceride bewirkt (Metkus et al. 2013a).

Darüber hinaus wurde in einem weiteren Review mit über 50 Studien festgestellt, dass eine mindestens zweiwöchige Gabe von ungefähr 4 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag die Serum-Triglyceridwerte um 25-30 % senkt. Außerdem besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und der Abnahme der Triglyceridwerte (Harris 1997). Im Zusammenhang mit den Triglyceridwerten zeigten Omega-3-Fettsäuren durch mehrere

Mechanismen einen lipidsenkenden Effekt. Die Omega-3-Fettsäuren führten dabei zu einer Reduktion der hepatischen Produktion von very low density lipoprotein (VLDL) und Apolipoprotein B und gleichzeitig zu einer lipolytischen Aktivität und Stimulation der hepatischen β -Oxidation verschiedener Fettsäuren (Jacobsen TA 2008). Des Weiteren wurde festgestellt, dass EPA und DHA dosisabhängig die Triglyceridwerte verringert (von Schacky 2006). Omega-3-Fettsäuren senken hierbei einerseits die Produktion und steigern andererseits den Abbau von Triglyceriden (Shearer et al. 2012b). Es ist jedoch noch zu klären, ob dieser Effekt auch zu einer zusätzlichen Risikoreduktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung führt.

Hypertension

Als zweite Stellschraube für die kardiovaskulär positiv wirkende Komponente der Omega-3-Fettsäuren kristallisierte sich der Blutdruck heraus (Kris-Etherton et al. 2003). Es zeigte sich in verschiedenen Studien, dass besonders DHA eine, wenn auch nur geringfügige, blutdrucksenkende Wirkung hat. Dabei wurde außerdem eine Abhängigkeit der Wirkstärke vom Grad der Hypertension festgestellt (Howe, P. R. C. 1997). Morris et al. fasste in einer Metaanalyse zusammen, dass bei hypertensiven Studienteilnehmern durch die tägliche Aufnahme von 5,6 g Omega-3-Fettsäuren der Blutdruck signifikant um 3,4/2,0 mmHG (systolisch/diastolisch) sinkt (Morris et al. 1993). Dieser Effekt lässt sich vermutlich auf eine verbesserte arterielle Compliance und Endothelfunktion zurückführen, die möglicherweise durch eine Erhöhung der Nitritoxid-Verfügbarkeit bedingt ist (Harris 2008).

Neben der Blutdrucksenkung wurde auch eine Senkung der Herzfrequenz durch Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren von Skulas-Ray et al. beschrieben. Diese Studie wurde placebokontrolliert durchgeführt und zeigte eine dosisabhängige Wirkung (Skulas-Ray et al. 2012).

Antithrombozytärer und antithrombotischer Effekt

Der dritte kardioprotektive Wirkmechanismus, den Kris-Etherton et al. feststellen konnten, ist der antithrombotische und antihämostatische Wirkmechanismus. Dies wurde schon 1979 in einer Studie mit Eskimos und einer passenden dänischen Vergleichsgruppe vermutet, da die Eskimos eine signifikant längere Blutungszeit hatten. Dies führten die Wissenschaftler auf einen antiaggregatorischen Effekt der Omega-3-Fettsäuren zurück (Dyerberg und Bang 1979).

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation spiegelte sich auch in einer leicht verringerten Faktor X-Aktivität nach 15-wöchiger fischreicher Ernährung wider (Agren et al. 1997). In einem Review ließ sich das anhand einer moderaten Verlängerung der Blutungszeit objektivieren. Es wurden bisher jedoch nie schwere Blutungen als Folge hoher Omega-3 Spiegel dokumentiert (Knapp 1997). In einer mit 1523 Patienten mit akutem Herzinfarkt durchgeführten Studie zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Omega-3 Index und Blutungen (Salisbury et al. 2012). Im Widerspruch zu den genannten Effekten auf die Hämostase konnten Marckmann et al. keinen Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die Gerinnung nachweisen (Marckmann et al. 1997).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass es unterschiedliche Studienergebnisse zur antithrombozytären und antithrombotischen Wirkung von Omega-3-Fettsäuren gibt und diese, wenn überhaupt, nur einen moderat positiven Einfluss haben.

Plötzlicher Herztod

Auch in Bezug auf den plötzlichen Herztod scheinen Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt zu haben. In einer Studie wurde die Fettsäurezusammensetzung mittels Blutproben von 94 bis dato kardiologisch klinisch unauffälligen Männern, die im Verlauf am plötzlichen Herztod verstorben sind, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich für diejenigen mit einem höheren Ausgangswert an langkettigen Omega-3-Fettsäuren ein signifikant niedrigeres Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben (Albert et al. 2002).

Bucher et al. zeigten in einer Metaanalyse ebenfalls, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren die generelle Sterblichkeit ebenso wie die Sterblichkeit durch einen Myokardinfarkt und den plötzlichen Tod bei koronar Herzerkrankten verringert (Bucher et al. 2002). In einer Studie von Lemaitre et al. war ein höherer Wert an DHA und EPA mit einem geringeren Risiko für ausgeprägte Myokardinfarkte assoziiert, was auf einen antiarrhythmischen Effekt der Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt wurde (Lemaitre et al. 2003). Schon 1995 zeigte eine Gruppe um Siscovick, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einem niedrigeren Risiko für primären Herzstillstand assoziiert ist (Siscovick DS et al. 1995). Des Weiteren wurden bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom signifikant niedrigere EPA und DHA-Spiegel als in einer Kontrollgruppe gemessen. Dies legt die Vermutung nahe, dass niedrige Omega-3-Fettsäurewerte mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom assoziiert sind (Block et al. 2008).

Ein weiterer positiver Effekt der Omega-3-Fettsäuren ist der Einfluss auf die Herzfrequenz. Eine erhöhte Herzfrequenz ist ein Risikofaktor für kardiovaskulären Tod, im speziellen den plötzlichen Herztod (Kannel et al. 1987). Um zu differenzieren, ob die Reduktion der Herzfrequenz durch Omega-3-Fettsäuren mittels vagaler Tonuserhöhung oder durch den Einfluss auf die Ionenkanäle verursacht wird, untersuchten Harris et al. 18 Patienten nach Herztransplantation. Diese erhielten Omega-3-Fettsäuren und überdies wurden die Herzfrequenz sowie die Dauer zweier Elektrokardiogramm (EKG)-Zeiten (QRS-Komplex und QT-Zeit) gemessen. Dabei zeigte sich, dass die Herzfrequenz nach Substitution von Omega-3 Fettsäuren signifikant abnahm und die QRS-Dauer sich verlängerte. Da bei Herztransplantierten der Vagotonus aufgrund der Nervendurchtrennung im Rahmen der Transplantation fehlt, erscheint ein direkter Einfluss auf kardiale Ionenkanäle wahrscheinlich (Harris et al. 2006).

In ähnlicher Weise scheint die Herzfrequenzvariabilität, welche die autonome Innervation des Herzens widerspiegelt, durch Omega-3-Fettsäuren positiv beeinflussbar zu sein (Sjoberg et al. 2010; Ninio et al. 2008; Harbaugh et al. 2013). Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität ist ein Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (Balancescu et al. 2004). So stellt der positive Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Herzfrequenzvariabilität womöglich eine wichtige Ursache für die kardiovaskuläre Protektion der Fettsäuren dar.

Kritik an kardiovaskulärer Protektion

In den letzten Jahren wurden die aufgeführten kardioprotektiven Effekte der Omega-3-Fettsäuren aufgrund einiger neutraler Studienergebnisse, beispielsweise des OMEGA-Trials, in Frage gestellt. Die positiven Effekte auf der vaskulären Ebene seien laut Kotwal et al., wenn überhaupt vorhanden, geringer als bisher angenommen (Kotwal et al. 2012). Harris beschäftigte sich 2013 mit vier dieser klinischen Studien mit neutralen Ergebnissen aus den Jahren 2010 bis 2012. Seiner Meinung nach führte die Kombination aus niedriger Dosierung, kurzem Follow-up, hohem Ausgangs-Omega-3 Index, niedrigem kardiovaskulärem Risiko und kleinen Studiengruppen zu diesen neutralen Ergebnissen. Er empfiehlt zukünftige Studien auch mit Augenmerk auf die aufgeführten Punkten zu planen, um ein klareres Bild über den Nutzen der Omega-3-Fettsäuren zu erhalten (Harris 2013a).

Von Schacky diskutierte das Thema der neutralen Studienergebnisse ebenfalls. Zusätzlich zu dem schon erwähnten hohen Ausgangs-Omega-3 Index der Probanden diskutierte er Unterschiede in der interindividuellen Bioverfügbarkeit und Unterschiede in der Aufnahme der angebotenen Omega-3-Fettsäuren, abhängig von der chemischen Form (z. B. als Ethyl-Ester, Triglyceride etc.), als weitere wesentliche Faktoren (von Schacky 2013). Daher empfiehlt von Schacky für zukünftige Studien den Teilnehmern eine individuell angepasste Dosis an Omega-3-Fettsäuren zu substituieren, um in den gewünschten Zielbereich von 8-11 % des Omega-3 Index zu gelangen (von Schacky 2011, 2012, 2015).

Von Schacky veröffentlichte 2012 außerdem ein Review über den Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf den Herzrhythmus. Darin wurde die Entwicklung dieses Themas innerhalb der letzten vier Jahre untersucht. Zusammengefasst konnte das inverse Verhältnis von EPA und DHA gegenüber dem plötzlichen Herztod aus epidemiologischen Studien in Interventionsstudien nicht bestätigt werden. Zur möglichen Klärung dieser Differenz schlägt der Autor einen niedrigen Omega-3 Index als Einschlusskriterium in eine Interventionsstudie vor, da so die Wahrscheinlichkeit für das Zeigen eines antiarrhythmischen Effekts der Omega-3-Fettsäuren steigt (von Schacky 2012).

1.3.3 Entzündungshemmung

Der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die Entzündungsreaktion des Körpers ist noch nicht final geklärt. Es existieren konträre Studien, von denen im Folgenden exemplarisch zwei betrachtet werden.

Calder teilt die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren in eine direkte, beispielsweise durch Inhibierung des Arachidonsäure-Stoffwechsels, und in eine indirekte, durch Verringerung der Expression inflammatorischer Gene, ein. Des Weiteren fördern Omega-3-Fettsäuren die Bildung antiinflammatorischer Mediatoren. Bei einer Entzündung werden Fettsäuren mittels einer Kaskade durch Phospholipase A2 freigesetzt und im Weiteren zu einer Vielzahl von Eicosanoiden umgewandelt. Diese haben einen großen Einfluss auf den zellulären Stoffwechsel und beeinflussen u. a. die Dauer und die Intensität der Entzündungsreaktion. Omega-3-Fettsäuren wirken hierbei antiinflammatorisch, u. a. durch den erhöhten Einbau von EPA und DHA in die Zellmembran. Diese

wirken selbst antiinflammatorisch, zusätzlich sind aber auch die aus EPA entstandenen Eicosanoiden in geringerem Maße inflammatorisch als die Produkte aus Arachidonsäure. Wie Abbildung 1.3 zeigt, senken DHA und EPA einerseits die verfügbare Menge an Arachidonsäure und verhindern andererseits auch deren weiteren Stoffwechsel (Calder 2006).

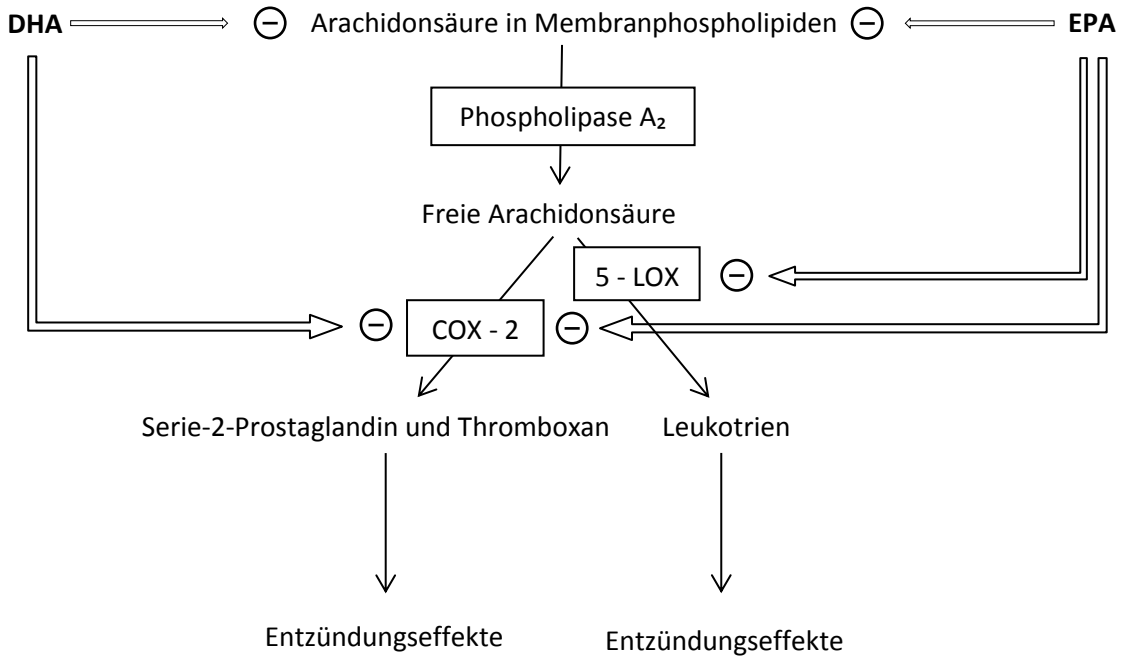


Abbildung 1.3: Antiinflammatorische Wirkung von DHA und EPA: Senkung der verfügbaren Menge an Arachidonsäure, welche als Substrat der Synthese von u. a. Prostaglandinen und Leukotrienen eine Entzündung fördert, und Verhinderung des weiteren Stoffwechsels der Arachidonsäure (COX = Cyclooxygenase; LOX = Lipoxygenase) (nach Calder 2006)

Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erwähnt wurden in einer placebokontrollierten Studie mit HIV-Patienten, durch 8-wöchige Behandlung mit 3,6 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag nicht nur eine Reduktion der Triglyceride, sondern auch der IL-6 und TNF- α Konzentrationen gemessen (Metkus et al. 2013b).

Eine antiinflammatorische Wirkung durch Omega-3-Fettsäuren konnte von anderen Forschern indes nicht bestätigt werden. Dewell et al. konnten beispielsweise keine Senkung plasmatischer Entzündungsparameter bei Probanden mit metabolischem Syndrom unabhängig von der Menge und der Quelle der Omega-3-Fettsäuren nachweisen (Dewell et al. 2011). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Dewell lediglich drei Entzündungsparameter untersucht hat.

1.3.4 Kognitive Funktionen und Demenz

Im Hinblick auf die immer älter werdende Bevölkerung und die damit auftretenden Erkrankungen sind der kognitive Abbau und dabei insbesondere die Demenz ein wichtiges Forschungsfeld. Auch hierbei spielen Omega-3-Fettsäuren wohl eine nicht zu unterschätzende Rolle, wobei noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 899 nicht an Demenz erkrankte Männer und Frauen mit einem mittleren Alter von 76 Jahren durchschnittlich 9,1 Jahre im Hinblick auf die Entwicklung einer Demenz beobachtet. Zu Beginn der Studie wurden die Fettsäure-Level im Plasma gemessen. Dabei stellte sich heraus, dass die 25 % der Teilnehmer mit den höchsten Ausgangs-DHA-Werte zum Abschluss der Studie im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern ein um 47 % geringeres Risiko hatten, an einer Demenz zu erkranken (Schaefer et al. 2006).

Es zeigte sich in diesem Zusammenhang außerdem, dass ein höherer Omega-3 Index nach acht Jahren Studiendauer bei postmenopausalen Frauen mit einem größeren totalen Hirnvolumen und im Speziellen mit einem größeren hippocampalen Volumen vergesellschaftet ist. Möglicherweise verringern Omega-3-Fettsäuren zusätzlich das Risiko von hippocampaler Atrophie, wobei dies noch nicht sicher belegt ist (Pottala et al. 2014).

Des Weiteren fanden Witte et al. eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen gesunder, älterer (50-75 Jahre) Probanden nach 26-wöchiger Einnahme von 2,2 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag. Dies wurde mittels kognitiver Testung und magnetresonanztomographisch belegt. Hierbei zeigten sich positive Effekte sowohl auf die Intaktheit der weißen als auch auf das Volumen der grauen Substanz hauptsächlich der linken Hemisphäre des Gehirns (Witte et al. 2014).

Eine Metanalyse von 11 Beobachtungsstudien und 4 klinischen Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Fischkonsum bzw. Substitution von Omega-3-Fettsäuren und dem kognitiven Abbau bzw. der Alzheimer-Erkrankung beschäftigten, führte zu keinem klaren Ergebnis. In den drei Beobachtungsstudien, die den kognitiven Abbau als Ergebnis hatten, zeigten sich signifikante Vorteile, wohingegen man v. a. in den klinischen Studien keine Evidenz dafür erkennen konnte, Omega-3-Fettsäuren als präventive Therapie oder als Behandlung bei einer Demenzerkrankung anzuwenden. Zusammenfassend hielten Fotuhi et al. fest, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren zu einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus bei älteren Personen ohne Demenz führt, jedoch nicht für die Prävention oder Behandlung einer Demenz zu empfehlen ist. Ein möglicher Grund für diese konträren Ergebnisse ist das Studiendesign der klinischen Studien, welche in Zukunft mit einem größeren Probandenkollektiv und einer längeren Studiendauer durchgeführt werden sollten (Fotuhi et al. 2009).

Eine weitere Studie, die keinen positiven Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf den kognitiven Abbau zeigte, liefern Ammann et al. Diese konnten keine Assoziation zwischen dem Omega-3 Index und dem alters-assozierten kognitiven Abbau in einer Gruppe älterer, demenzfreier Frauen feststellen (Ammann et al. 2013).

Nicht nur im Alter und im Rahmen des kognitiven Abbaus haben Omega-3-Fettsäuren vermutlich einen positiven Einfluss, sondern bereits in der neuronalen Entwicklung eines Ungeborenen. Eine Expertenkommission der EU empfiehlt allen Schwangeren und Stillenden eine tägliche Aufnahme von mind. 200 mg DHA pro Tag, um die visuelle und kognitive Entwicklung des Kindes optimal zu fördern (Koletzko et al. 2007). Hierzu folgt zusammenfassend noch das Ergebnis einer aktuellen Metanalyse,

die die erhöhte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit drei positiven Auswirkungen assoziiert. Es konnte ein Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns bei Kleinkindern, eine Verbesserung der kognitiven Leistung bei Erwachsenen und eine Verringerung des Auftretens von neurodegenerativen Erkrankungen im Alter, wie beispielsweise der Alzheimer-Erkrankung, gezeigt werden. Wie Abbildung 1.4 zeigt, haben Omega-3-Fettsäuren sowohl auf die Struktur als auch auf die Funktion und den Blutkreislauf des Gehirns einen positiven Einfluss (Haast und Kiliaan 2015).

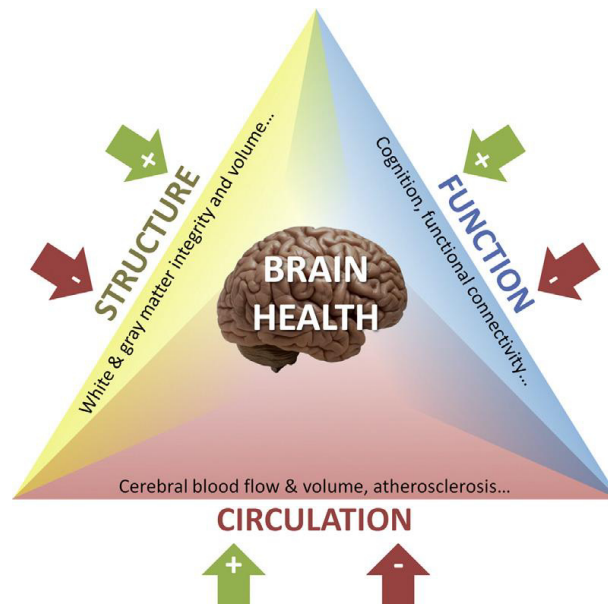


Abbildung 1.4: Die Gesundheit des Gehirns ist abhängig von der Struktur, der Funktion und dem Zustand des Blutkreislaufs. Ernährungsbestandteile, wie beispielsweise langkettige mehrfach-ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (grüne Pfeile) oder gesättigte Fettsäuren (rote Pfeile), scheinen diese Parameter zu beeinflussen (Haast und Kiliaan 2015).

So bleibt festzuhalten, dass der Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und der neuronalen Entwicklung und Alterung noch nicht abschließend geklärt ist und Raum für weitere Forschung lässt. Allerdings konnte bisher durchaus ein positiver Einfluss festgestellt werden.

1.3.5 Depression

In der Neurologie und Psychiatrie wurden nicht nur der Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und Demenz und kognitiver Funktion, wie im Kapitel 1.4.4. beschrieben, sondern in den letzten Jahren auch vermehrt das Thema Depression und Omega-3-Fettsäuren untersucht.

Baghai et al. zeigten in einer Studie, dass depressive, aber somatisch gesunde Patienten höhere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie beispielsweise höhere Triglyceride oder einen höheren Body-Mass-Index (BMI), aber auch signifikant niedrigere Omega-3-Werte aufwiesen als die gesunden Vergleichsprobanden (Baghai et al. 2011).

In einer in Korea durchgeführten Studie zeigte sich ebenfalls, dass das Risiko an einer Depression zu erkranken mit höheren Omega-3-Fettsäure-Werten in den Erythrozyten und vermehrtem Konsum

von Meerestieren sinkt. Durch erhöhte Transfettsäuren in den Erythrozyten dagegen steigt das Risiko (Park et al. 2012).

In einer bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführten Studie wurde ebenfalls eine signifikante inverse Beziehung zwischen depressiven Symptomen und dem DHA-Spiegel gezeigt (Amin et al. 2008). Mittels einer web-basiert durchgeführten Studie konnte bei gesunden Probanden durch Einnahme von Omega-3-Fettsäuren neben einer Steigerung des Omega-3 Index auch eine leichte, aber signifikante Steigerung der subjektiven, mittels Fragebogen gemessenen, mentalen Gesundheit festgestellt werden (Udani und Ritz 2013). Auch eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 kommt zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit einer schweren Depression und bei Patienten mit depressiver Symptomatik, aber ohne Diagnose einer schweren Depression, effektiv ist (Grosso et al. 2014).

Wie schon im Kapitel 1.4.4. festgestellt, besteht auch für die Untersuchung des Zusammenhangs von Omega-3-Fettsäuren und Depression ein Bedarf an weiteren klinischen Studien.

1.3.6 Weitere Forschungsgebiete mit Omega-3-Fettsäuren

Neben den schon erwähnten Forschungsgebieten wurden auch noch in verschiedenen anderen Fachrichtungen die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren untersucht. Es wurde beispielsweise ein inverser Zusammenhang zwischen der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe und dem DHA-Spiegel gemessen (Ladesich et al. 2011). Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist die entzündungshemmende Wirkung der Fettsäuren, da sich bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe erhöhte Werte des Tumornekrosefaktor (TNF)- α feststellen ließen (Scorza et al. 2013). Eine Studie an einem Kollektiv von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe aus einem Münchner Schlaflabor konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen (unpublizierte Daten Tittus et al.).

Auch in Bezug auf das zelluläre Altern scheinen die Omega-3-Fettsäuren einen protektiven Effekt zu haben. In einer prospektiven Studie wurden 608 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung fünf Jahre begleitet. Am Anfang und Ende der Studienzeit wurde die Länge der Leukozyten-Telomere gemessen. Dabei zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen den Ausgangs-Omega-3 Indexen im Blut und der Rate an Telomerverkürzungen nach fünf Jahren (Farzaneh-Far et al. 2010).

In Korea wurden mehrere Studien in Bezug auf Omega-3-Fettsäuren in verschiedensten medizinischen Fachrichtungen durchgeführt. Beispielsweise zeigte sich in einer Studie bei postmenopausalen Frauen, dass hohe EPA und DHA-Werte in den Erythrozyten mit einem reduzierten Risiko für Osteoporose assoziiert sind (Moon et al. 2012). In einer weiteren Studie mit 130 koreanischen Diabetes Typ 2-Patienten und 260 Kontrollprobanden war zudem eine negative Korrelation zwischen dem Omega-3-Fettsäure-Level und dem Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken zu erkennen. Außerdem korrelierten die Omega-3-Fettsäure-Werte negativ mit dem HbA1c-Werten (Jo et al. 2013).

Eine andere in Korea durchgeführte Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko an rheumatoider Arthritis zu erkranken. Dazu wurde die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten von 100 koreanischen Frauen, die an rheumatoider Arthritis litten, und 100 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Als Ergebnis ließ sich eine negative Assoziation zwischen EPA und ALA auf der einen Seite und dem Risiko an rheumatoider Arthritis zu erkranken auf der anderen Seite feststellen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant niedrigere Prostaglandin E2-Konzentration mit steigenden DHA-Level unter den rheumatoiden Arthritis Patientinnen, was eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse darstellt (Lee und Park 2013). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen des Kapitels 1.4.3, welches sich mit der entzündungshemmenden Wirkung der Omega-3-Fettsäuren beschäftigte.

Kontroverse Ergebnisse wurden zum Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die Karzinogenese, insbesondere für Prostatakarzinome, publiziert. In einer Studie, die u. a. von MacKay et al. als in mehreren Punkten methodisch fraglich eingestuft wurde, ließ sich eine potentielle karzinogene Wirkung von Omega-3-Fettsäuren feststellen (MacKay und Ritz 2013; Brasky et al. 2013). Dagegen zeigte sich in einer jamaikanischen Studie, dass Omega-3-Fettsäuren im Gegensatz zu Omega-6-Fettsäuren das Prostatakarzinom-Wachstum inhibieren (Ritch et al. 2007). Larsson et al. lieferte einige Erklärungsversuche für die unterschiedlichen Ergebnisse; allerdings gilt die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und der Karzinogenese als bisher nicht vollständig geklärt (Larsson et al. 2004). Ein geringerer Quotient von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren scheint allerdings zu einer Verringerung des Risikos an einer chronischen Krankheit, z. B. Krebs, zu erkranken zu führen (Simopoulos 2008). Nicht nur im Rahmen des Prostatakarzinoms, sondern auch in Hinblick auf Brustkrebs wurde die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die Karzinogenese untersucht. Hierbei wurde eine Reduktion des Krebsrisikos durch Omega-3-Fettsäuren gezeigt (Shannon et al. 2007).

Die in diesem Kapitel genannten, die Omega-3-Fettsäuren betreffenden Forschungsgebiete werden aktuell noch kontrovers diskutiert und lassen zu diesem Zeitpunkt noch keine eindeutige Aussage zu einer möglichen zukünftigen klinischen Relevanz zu.

1.4 Fragestellungen der Studie

Aufgrund der aufgeführten positiven Effekte der beiden Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA und der vernachlässigbaren endogenen Synthesemöglichkeit ist eine diätetische Aufnahme von EPA und DHA zur Steigerung des Omega-3 Index essentiell. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte placebokontrollierte Interventionsstudie an jungen, gesunden Erwachsenen untersuchte den Effekt einer achtwöchigen Substitution mit täglich verschiedenen „triOMEG“-Wurstprodukten. Der Studie lagen folgende Fragestellungen zugrunde:

- 1) Als primäres Studienziel wurde die Wirkung von mit EPA und DHA angereicherten „triOMEG“-Wurstwaren auf den Omega-3 Index untersucht. Es sollte die Frage geklärt werden, ob derartiges „Functional Food“ eine Möglichkeit zur Substitution von EPA und DHA bietet und wie sich die Bioverfügbarkeit des Produkts darstellt. Der Begriff „Functional Food“, eine Bezeichnung die in der Laienpresse immer wieder aufgegriffen wird, steht für Nahrung, die durch zugesetzte Bestandteile die Gesundheit stärken und das Risiko für Krankheiten senken soll.
- 2) Außerdem wurde die Bioverfügbarkeit der Omega-3-Fettsäuren dieser Produkte mit 34 Interventionsstudien mit Hilfe deskriptiver Statistik verglichen. Die Studien wurden mittels einer Liste von Publikationen auf Basis des „HS-Omega-3 Index“, die seit 2004 von C. von Schacky kontinuierlich geführt wird, ausgewählt. Dadurch konnte die Bioverfügbarkeit der „triOMEG“-Wurstwaren auch mit bisher verwendeten Formen der Supplementation von Omega-3-Fettsäuren verglichen werden.
- 3) Neben der Bioverfügbarkeit wurde auch die Frage nach Sicherheit und Verträglichkeit des Studienprodukts untersucht. Um die Wurstwaren als mögliche Alternative empfehlen zu können, wurde Geschmack, Verträglichkeit und weitere Sicherheitsaspekte wie Serumlipide, Blutbild, Blutdruckwerte, Herzfrequenz, BMI und Waist-Hip-Ratio (WHR) nach achtwöchigem Konsum kontrolliert.
- 4) Da sich bereits in einer früheren Studie eine starke interindividuelle Variabilität im Anstieg des Omega-3 Index durch Substitution von Omega-3-Fettsäuren zeigte, wurde auch auf diese ein besonderes Augenmerk bei der Auswertung gelegt (Köhler et al. 2010).
- 5) Durch das Studiendesign wurden gezielt junge und gesunde Probanden eingeschlossen. Dies ermöglicht eine Aussage über den durchschnittlichen Omega-3 Index dieses speziellen Kollektivs in der Münchner Region und eine genauere Untersuchung bzgl. Normalverteilung und Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, BMI und Alter.

2 Material und Methoden

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität vom 28.01.2014 und nach Registrierung unter clinicaltrials.gov (NCT02148835) wurde die Interventionsstudie zum Thema „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen „triOMEG“ Wurstsorten auf den Omega-3 Index“ nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und nach GCP (Good clinical Practice) durchgeführt.

Zwischen Juni und Oktober 2014 wurden Interessenten für die Teilnahme an dieser „Functional Food“- Studie in der Studienambulanz für Präventive Kardiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der LMU München gescreent. Der Monitor der Studie war Herr Prof. Dr. Clemens von Schacky. Als betreuender Studienarzt wie auch als „Principal Investigator“ war Herr Dr. Anton Köhler für diese Studie verantwortlich.

Sämtliche Fragebögen sowie der Aufklärungsbogen finden sich im Anhang. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Punkte daraus eingegangen.

2.1 Studienkollektiv

Die Studienteilnehmer/-innen wurden mittels Aushang akquiriert, wobei insgesamt 96 Probanden, davon 60 männliche und 36 weibliche, mit einem Durchschnittsalter von $27,3 \pm 7,2$ Jahren, an der Screeninguntersuchung teilnahmen. Im Anhang ist die Vorlage des vollständigen Screening-Fragebogens abgedruckt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Diese 96 Teilnehmer wurden nach einer ärztlichen Aufklärung über Verlauf und potentielle Risiken der Studie und nach schriftlicher Einverständniserklärung bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Eingeschlossen wurden gesunde Männer und Frauen zwischen 20 und 60 Jahren mit fließenden Deutsch- oder Englischkenntnissen und mit einem Omega-3 Index unter 5 %. Durch diesen niedrigen Omega-3 Index als Einschlusskriterium wurde ein deutlicher Anstieg des Index auf die zugeführten Omega-3-Fettsäuren erwartet. Zudem mussten die Teilnehmer bereit sein etwa 80 g Wurstwaren pro Tag zu sich zu nehmen, ihre gewohnte Ernährung, vor allem in Hinblick auf EPA- und DHA-haltige Lebensmittel, und ihren Lebensstil während der Studie beizubehalten.

Einschlusskriterien:

- Einwilligung, 80 g/Tag der bereitgestellten Wurstprodukte zu konsumieren
- Alter: 20 - 60 Jahre
- Omega-3 Index < 5%
- Fließende Deutsch- oder Englischkenntnisse

- Keine Veränderung des EPA + DHA- Konsums vor und während der Studie
- Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Ausschlusskriterien orientierte sich an einer früheren Studie von Köhler et al., einer placebo-kontrollierten Interventionsstudie zur Bioverfügbarkeit eines mit Omega-3-Fettsäuren angereicherten Getränks (Köhler et al. 2010). Probanden, die regelmäßig ein Omega-3-Fettsäure-Präparat einnahmen, mehr als zweimal pro Woche Fisch verzehrten, an einer Blutgerinnungsstörung oder unter einer akuten lebensbedrohlichen oder schweren chronischen Erkrankung (z. B. malignes Tumorleiden) litten, wurden ausgeschlossen. Des Weiteren konnten Probanden mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, einer bekannten Allergie oder Unverträglichkeit gegen einen Bestandteil des Prüfprodukts, einem Body Mass Index größer als 30 kg/m², Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit, sowie Personen, die unter Alkohol-, Drogen- und/oder einer Medikamentenabhängigkeit litten nicht an der Studie teilnehmen. Auch die Verweigerung oder Rücknahme der Einverständniserklärung oder die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der letzten 30 Tage waren Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien:

- Regelmäßige Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (-Supplement), z. B. im Rahmen einer Behandlung
- Konsum von mehr als 2 Portionen fettigen Fisches pro Woche
- Schwerwiegende Blutgerinnungsstörung; die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder konventionellen Antikoagulantien mit einem Ziel-INR von 2-3 waren kein Ausschlusskriterium
- Akute und lebensbedrohliche Erkrankungen (z. B. Schock, akuter Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten, Schlaganfall, Embolie)
- Erhebliche Komorbiditäten, schwerwiegend eingeschränkte Lebenserwartung, insulinabhängiger Diabetes mellitus oder ein BMI > 30 kg/m²
- Allergie/Intoleranz oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Studienprodukts
- Schwangere oder Stillende und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch akzeptierte Methode der Kontrazeption anwendeten
- Personen, die nach dem Urteil des Investigators nicht dazu fähig sind das Studienprotokoll zu befolgen oder Personen mit bekanntem Drogen- oder Alkoholabusus in den letzten 2 Jahren
- Einnahme eines anderen Studienpräparats in den letzten 30 Tagen vor dem Screening

2.2 Studiendesign

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit von mit EPA und DHA angereicherten Wurstwaren der Sorte „triOMEG“ wurde als Studiendesign ein randomisiertes, placebokontrolliertes monozentrisches Schema festgelegt. Es erfolgte eine Block-Randomisierung vor Studienbeginn, um die Balanciertheit der Gruppen gewährleisten zu können. Dabei wurde ein 1:1 Zuteilungsverhältnis in die Placebo- und Verum-Gruppe gewählt. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt, d. h. weder die Probanden noch die für die Studie verantwortlichen Mitarbeiter hatten Kenntnis über die Verteilung der Probanden.

Primärer Endpunkt war eine Veränderung des Omega-3 Index nach acht Wochen täglichen Konsums von etwa 80 g mit EPA und DHA angereicherten „triOMEG“-Wurstwaren oder des Placeboprodukts. Der HS-Omega-3 Index wurde in einem standardisierten Verfahren in einem speziellen Labor (Kapitel 2.7.1) gemessen.

Sekundäre Endpunkte waren die Verträglichkeit und der Geschmack der Wurstprodukte, die durch einen Fragebogen mittels einer Skala von eins (= sehr schlecht) bis zehn (= sehr gut) quantifiziert wurden. Neben der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten wurden Herzfrequenz, Blutdruck, BMI, WHR, Cholesterin, Triglyceride, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), HbA1c, Glukose, Kreatinin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), γ -Glutamyltransferase (γ GT), Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und Thrombozyten bestimmt.

Nach dem Probandenscreening und der unterschriebenen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, begann in Woche 1 die Interventionsstudie, vorausgesetzt die Probanden erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Bei der ersten Visite wurde eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung mit Erhebung der Vitalparameter sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Der vollständige Inhalt der ersten Visite befindet sich im Anhang.

In Woche 4 wurden die Probanden mittels Telefon-Visite zum Allgemeinempfinden und der Verträglichkeit und dem Geschmack der Produkte befragt. Der Fragebogen der Telefonvisite ist im Anhang dargestellt.

Zum Abschluss der Studie nach acht Wochen erfolgten wie in Woche 1 eine Blutabnahme, eine körperliche Untersuchung und eine Befragung zum Geschmack und der Verträglichkeit der Wurstprodukte. Die Inhalte der Abschlussuntersuchung (Visite 2) sind im Anhang aufgeführt.

Alle erhobenen Daten wurden vom Studienarzt oder der Studienschwester für jeden Probanden auf den vorgesehenen Dokumentationsbögen festgehalten und abschließend in einer Microsoft Excel-Tabelle zusammengetragen. Erst nach Abschluss der Interventionsstudie wurden die Verblindung durch den Monitor aufgehoben und die Daten ausgewertet.

2.3 Studienpräparat

Die Studienpräparate wurden vom Sponsor Südbayerische Fleischwaren GmbH für jeden Probanden individualisiert zur Verfügung gestellt. Der Sponsor versah die Präparate mit einer dem Probanden zugeordneten Nummer und sorgte für die identische Verpackung von Verum- und Placeboprodukten.

Die verschiedenen „triOMEG“-Wurstprodukte enthielten in der Verum-Gruppe im Gegensatz zur Placebo-Gruppe sowohl EPA + DHA als auch ALA. Die Verumprodukte wiesen einen unterschiedlich hohen Anteil an EPA + DHA pro 100 mg auf, durchschnittlich jedoch pro Tagesdosis (80 g) 250 mg EPA + DHA als Ethylester und 240 mg ALA bei einem Energiegehalt von 500 kJ (120 kcal). In den Placeboprodukten waren lediglich circa 257 mg ALA pro 80 g zugesetzt. Für die genauen Bestandteile der Studienpräparate siehe Tabelle 2.1 und Tabelle 2.2; im Anhang befindet sich zusätzlich noch die laborchemische Analyse von zwei Wurstprodukten. Durch die Variation der gelieferten Wurstprodukte errechnete sich die durchschnittliche Zusammensetzung der täglichen 80 g Portion aus Tabelle 2.2.

Tabelle 2.1: Gehalt der verschiedenen „triOMEG“-Wurstwaren an mg EPA+DHA/100g

„triOMEG“-Wurstware	EPA+DHA/100 g in mg
Bierschinken	330
Bratwurst	510
Gourmet Trio	343
Leberkäse fein dick	370
Leberkäse fein dünn	370
Lyoner	350
Paprika Lyoner	350
Weißwurst	350
Wiener	370

Tabelle 2.2: Durchschnittliche Zusammensetzung pro 80 g „triOMEG“-Wurstwaren

Inhaltsstoffe	Pro 80 g
EPA und DHA als Ethylester	250 mg
ALA	240 mg
Energiegehalt	500 kJ (120 kcal)
Protein	12 g
Kohlenhydrate	0,8 g
Gesamtfett	9 g
davon gesättigte Fettsäuren	2,8 g
davon einfach ungesättigte Fettsäuren	4,5 g
davon mehrfach ungesättigte Fettsäuren	1,4 g
Natrium	0,66 g

2.4 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlberechnung basierte auf einer Interventionsstudie von Köhler et al. Hier konnte ein Anstieg des Omega-3 Index von $4,37 \pm 0,51$ % auf $6,8 \pm 1,45$ % nach achtwöchiger Einnahme eines Getränks, angereichert mit 0,5 g EPA + DHA in Form von Triglyceriden, nachgewiesen werden. Aufgrund der in der hier durchgeführten Studie niedrigeren Dosis an Omega-3-Fettsäuren (250 mg pro Tag) und der Darreichung als Ethylester, welche eine 50 % niedrigere Bioverfügbarkeit als die bei Köhler et al. verwendeten Triglyceride haben, wurde ein vierfach geringerer Effekt erwartet. Dies entspräche einer Steigerung um 0,61 % nach acht Wochen (Köhler et al. 2010).

Der Berechnung wurden ein einseitiges Signifikanzniveau von 5 % und eine Power von 80 % zugrunde gelegt.

Mit 44 Probanden beträgt die Wahrscheinlichkeit 81 % einen signifikanten Unterschied nachzuweisen ($\alpha = 5$ %, einseitig), wenn der wahre Unterschied zwischen den Gruppen 0,58 % im Omega-3 Index beträgt und die Standardabweichung (SA) bei 0,75 % liegt. Die Fallzahlplanung wurde daher mit einer noch etwas konservativeren Annahme von einem Unterschied von 0,58 % durchgeführt. Somit wurden für die Studie 22 Probanden pro Gruppe ausgewählt.

Die Fallzahlplanung erfolgte online unter (http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html).

2.5 Sicherheitsaspekt

Aufgrund der Verwendung frei verkäuflicher Wurstprodukte als Studienpräparate und der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde kein relevantes Risiko für die Teilnehmer der vorliegenden Studie angenommen. Trotzdem wurden besondere Ereignisse nach den GCP-Vorschriften erfragt und protokolliert. Die bisherige Medikation der Probanden wurde beibehalten und über die minimalen Risiken einer Blutentnahme, z. B. eines Hämatoms, wurden die Probanden aufgeklärt. Des Weiteren bestand eine Wegeversicherung für die Studienteilnehmer. Die Ergebnisse und deren Auswertung wurden den Probanden am Ende der Studie vom Studienarzt mitgeteilt. Aus Datenschutzgründen konnten nur Mitarbeiter der Studie auf die Probandendaten zugreifen.

2.6 Material

Im folgenden Kapitel werden die im Rahmen dieser Studie verwendeten Materialien, sowie die Probengewinnung und die untersuchten Blutwerte besprochen.

2.6.1 Verwendete Materialien

Tabelle 2.3 zeigt eine Auflistung aller für diese Studie verwendeten Materialien, die sich an der bereits erwähnten, ebenfalls in der Studienambulanz für Präventive Kardiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der LMU München durchgeführten Studie von Bittner orientiert (nach Bittner 2011).

Tabelle 2.3: Verwendete Materialien (nach Bittner 2011)

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
SP™-2560 Capillary GC Column	SUPEICO/Sigma Aldrich	St. Louis, USA
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 =30 mm, 6 mm AD, 12 mm Spitze passend für 11 mm Rollrand)	Wicom GmbH	D-64646 Heppenheim
Alukappe	Hewlett Packard	
Kappenverschießzange	Hewlett Packard	
Gaschromatograph 2010	Shimadzu	D-47229 Duisburg
Standard	Sigma-Aldrich	St. Louis, USA

2.6.2 Probengewinnung

Zur Blutentnahme aus gestauten epifaszialen Gefäßen der Ellenbeuge am sitzenden Patienten wurde ein 21G-Safety-Multifly-Set verwendet und das Blut in den oben genannten Monovetten gesammelt. Die Blutentnahme wurde sowohl zu Beginn als auch am Ende der Studie am nüchternen Probanden durchgeführt, da auch der Glukosewert und die Blutfette gemessen wurden.

Zur Bestimmung des primären Endpunktes wurde der HS-Omega-3 Index bestimmt (siehe 2.7.1), sowie zur Kontrolle des Langzeitblutzuckerwertes das Glykohämoglobin HbA1c.

Zur Kontrolle einiger Sicherheitsparameter wurde eine Monovette für die Parameter der klinischen Chemie mit folgenden Messgrößen bestimmt:

- Cholesterin gesamt
- Low Density Lipoprotein (LDL)
- High Density Lipoprotein (HDL)
- Triglyceride
- Kreatinin (Krea)
- Glukose
- Transaminasen
- Gamma-Glutamyltransferase (γ GT)

Außerdem wurden für die hämatologischen Sicherheitsparameter folgende Werte untersucht:

- Erythrozyten
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Thrombozyten
- Leukozyten

2.7 Laboranalyse und Methoden

In diesem Kapitel wird neben der Durchführung der Bestimmung des Omega-3 Index und der weiteren Blut- und Sicherheitsparametern, auch auf die Durchführung des Bioverfügbarkeitsvergleichs zu anderen Interventionsstudien sowie auf die statistische Auswertung der Studie eingegangen.

2.7.1 Bestimmung des Omega-3 Index

Der von Harris und von Schacky (Harris und von Schacky 2004) beschriebene „HS-Omega-3 Index“ wurde in einem standardisierten Verfahren im Speziallabor (Omegamatrix GmbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried) analysiert. Dafür wurden aus den aus EDTA-Blut gewonnenen Erythrozyten Fettsäuremethylester durch Umesterung der Säuren gewonnen und diese mit Hilfe der

Gaschromatographie analysiert. Dazu wurde der oben angeführte Gaschromatograph Shimadzu eingesetzt, der Wasserstoff als Trägerstoff verwendet. Mittels Vergleich mit einer für Erythrozyten typischen Standardfettsäurezusammensetzung können die Fettsäuren identifiziert werden. Als „HS-Omega-3 Index“ wird EPA und DHA als prozentualer Anteil aller in der Erythrozytenmembran befindlichen Gesamfettsäuren nach Korrektur mit einem „response-factor“ bestimmt. Dieses Verfahren ist nach dem Qualitätssicherungssystem DIN ISO 15189 zertifiziert (Bittner 2011).

2.7.2 Blutfette, Sicherheitsparameter, klinische Untersuchung

Die übrigen Blutproben wurden zeitnah im Zentrallabor für Klinische Chemie des Klinikums Innenstadt (Ludwig-Maximilians-Universität, 81377 München, Deutschland) nach Routineverfahren untersucht. Zur Bestimmung des Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, der Sicherheitsparameter (Krea, ALT, AST, γ GT), sowie der Glucose wurden Lithium-Heparin Monovetten verwendet. Das Blutbild sowie der HbA1c-Wert wurden aus EDTA-Monovetten bestimmt.

Bei den Untersuchungen vor und nach der Interventionsstudie wurden Körpergröße und -gewicht gemessen und daraus der Body-Mass-Index (Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²) ermittelt. Der Hüft- und Taillenumfang wurden ebenfalls gemessen, um daraus das Verhältnis (WHR) zu errechnen. Außerdem wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz nach etwa 3-minütigem Sitzen und ein zweites Mal nach weiteren etwa zwei Minuten gemessen.

2.7.3 Bioverfügbarkeitsvergleich

Im Kapitel 4.3.2 werden die Ergebnisse verschiedener Interventionsstudien, die sich ebenfalls mit der Bioverfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren beschäftigten, mit den Ergebnissen aus der hier durchgeführten Studie verglichen. In diesen Vergleich wurden mithilfe einer Liste von Publikationen auf Basis des „HS-Omega-3 Index“, die seit 2004 von C. von Schacky kontinuierlich geführt wird, Interventionsstudien mit verschiedenen Dosierungen und unterschiedlichen strukturellen Formen von EPA und DHA ausgewählt. Für die Analyse wurden nur Studien eingeschlossen mit einer Dauer von mindestens zwei Wochen, und einer Messung des „HS-Omega-3 Index“ zu Beginn und Ende der Intervention. Ein weiteres Einschlusskriterium in den Vergleich war die durchgehende Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren in gleicher Dosierung. Dabei wurde der Unterschied des Omega-3 Index vor und nach der Studie (Δ Omega-3 Index) errechnet. Um die Ergebnisse zu vergleichen wurde in Abhängigkeit der Interventionsdauer und der chemischen Struktur der Anstieg im Verhältnis zu 100 mg zugeführtem EPA und DHA (Δ Omega-3 Index /100mg EPA+DHA) errechnet.

2.7.4 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse werden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA), bzw. in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die statistischen Unterschiede wurden mittels ungepaarter t-Tests für den Vergleich der Placebo- mit der Kontrollgruppe und als gepaarter t-Test für den Vergleich der Ausgangs- mit den Endwerten der Studie durchgeführt. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Veränderung des Omega-3 Index und dem Alter bzw. dem BMI und dem Geschlecht

wurde ein Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Zur Auswertung der ordinalen Skalen von Geschmack und Verträglichkeit zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Entsprechend wurde zur Beschreibung der Ergebnisse der Median [Minimum; Maximum] angegeben. Zur grafischen Veranschaulichung des Bioverfügbarkeitsvergleichs wurden Streudiagramme erstellt, in die einfache lineare Regressionsgeraden eingezeichnet wurden.

Unterschiede, die einen p-Wert $< 0,05$ (zweiseitig) aufwiesen, wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Analyse wurde nach Intention to treat durchgeführt und die Daten wurden mit IBM SPSS Statistik für Windows (18.0 Chicago, IL, USA) analysiert.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse sowohl des Screeningkollektivs als auch im Besonderen des Studienkollektivs in Bezug auf die Studienziele aufgezeigt. Zudem wird auf die Sicherheitsparameter und unerwünschte Nebenwirkungen eingegangen.

3.1 Screeningkollektiv

Im Zeitraum vom 23.06.2014 bis zum 29.10.2014 wurden 96 Patienten gescreent. Das Screening-Kollektiv bestand aus 60 männlichen und 36 weiblichen Personen mit einem durchschnittlichen Omega-3 Index von $4,93 \pm 1,00$ %. Abbildung 3.1 zeigt die Verteilung des Omega-3 Index in der Gruppe der Screening-Teilnehmer.

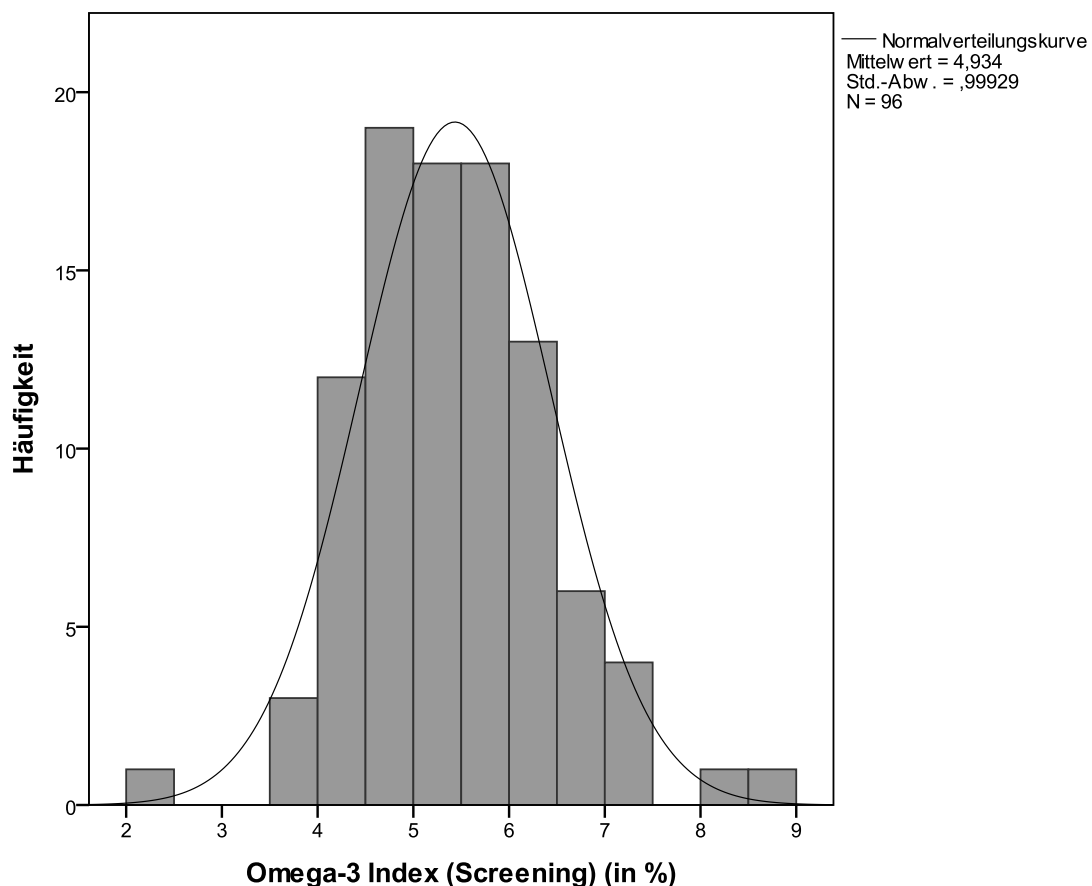


Abbildung 3.1: Omega-3 Index aller Teilnehmer an der Screening-Untersuchung

Die Abbildung 3.1 zeigt, wie noch in Kapitel 4.2 ausführlicher besprochen wird, eine Normalverteilung des Omega-3 Index mit den am öftesten gemessenen Werten um 5 %. Außerdem zeigen sich wenige Ausreißer aus dieser Kurve sowohl nach oben als auch nach unten.

Dabei zeigte sich, wie Abbildung 3.2 darstellt, ein leicht höherer Omega-3 Index bei den weiblichen im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern (weiblich $5,13 \pm 1,11$ %; männlich $4,81 \pm 0,92$ %, $p = 0,130$).

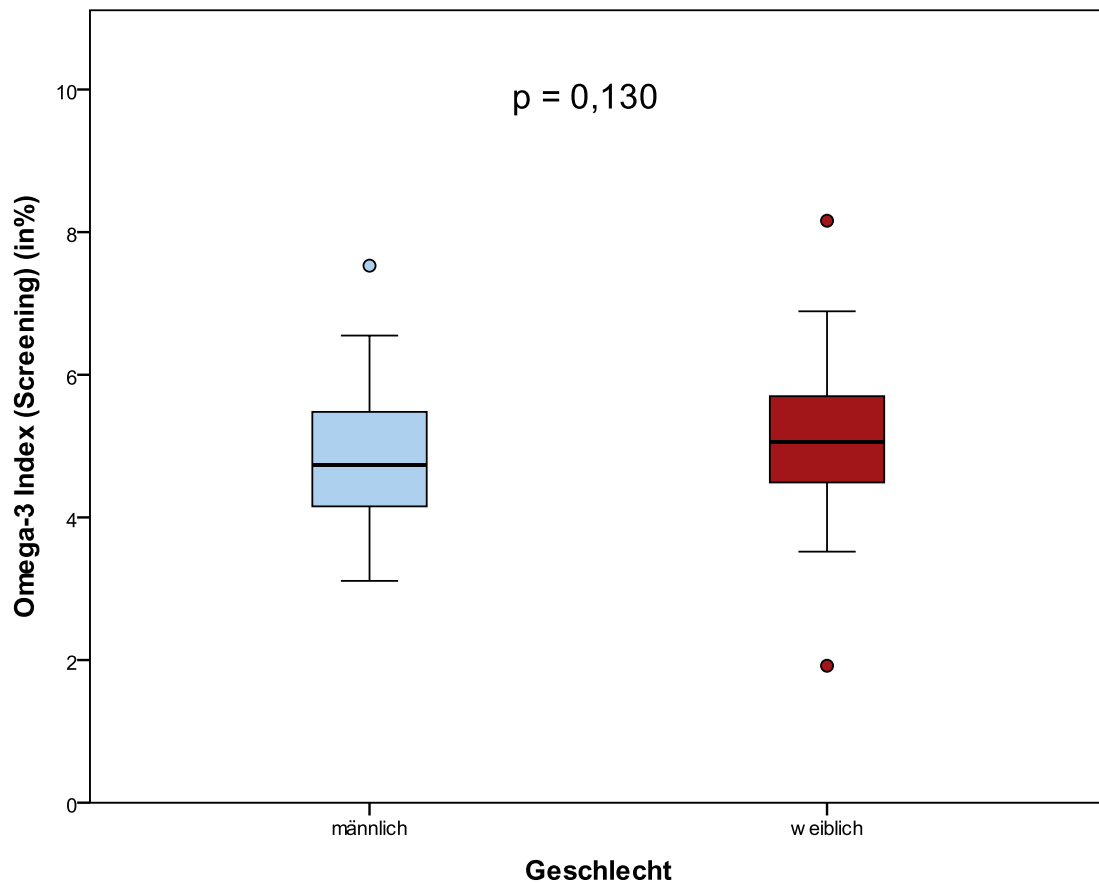


Abbildung 3.2: Unterschied des Omega-3 Index zum Screening-Zeitpunkt zwischen männlichen (links) und weiblichen Probanden (rechts)

Die große Mehrheit der Teilnehmer am Screening waren Studenten mit einem Durchschnittsalter von $27,3 \pm 7,2$ Jahren (Männer $26,5 \pm 5,8$ Jahre, Frauen $28,6 \pm 9,0$ Jahre, $p = 0,169$). Das Minimum der Omega-3 Index-Werte lag bei 1,92 % und das Maximum bei 8,16 %. In Tabelle 3.1 sind nochmals sowohl das Alter als auch der Omega-3 Index des Screeningkollektivs abhängig vom Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3.1: Übersicht über das Alter und den Omega-3 Index des Screeningkollektivs

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
Alter, gesamt (in Jahren)	27,3	59,0	18,0	7,2
Alter, männlich (in Jahren)	26,5	54,0	18,0	5,8
Alter, weiblich (in Jahren)	28,6	59,0	20,0	9,0
Omega-3 Index, gesamt (in %)	4,93	8,16	1,92	1,00
Omega-3 Index, männlich (in %)	4,81	7,53	3,11	0,92
Omega-3 Index, weiblich (in %)	5,13	8,16	1,92	1,11

3.2 Studienkollektiv

Zur Veranschaulichung des Studienverlaufs zeigt Abbildung 3.3 die Auswahl der Studienteilnehmer und den Ablauf der Studie.

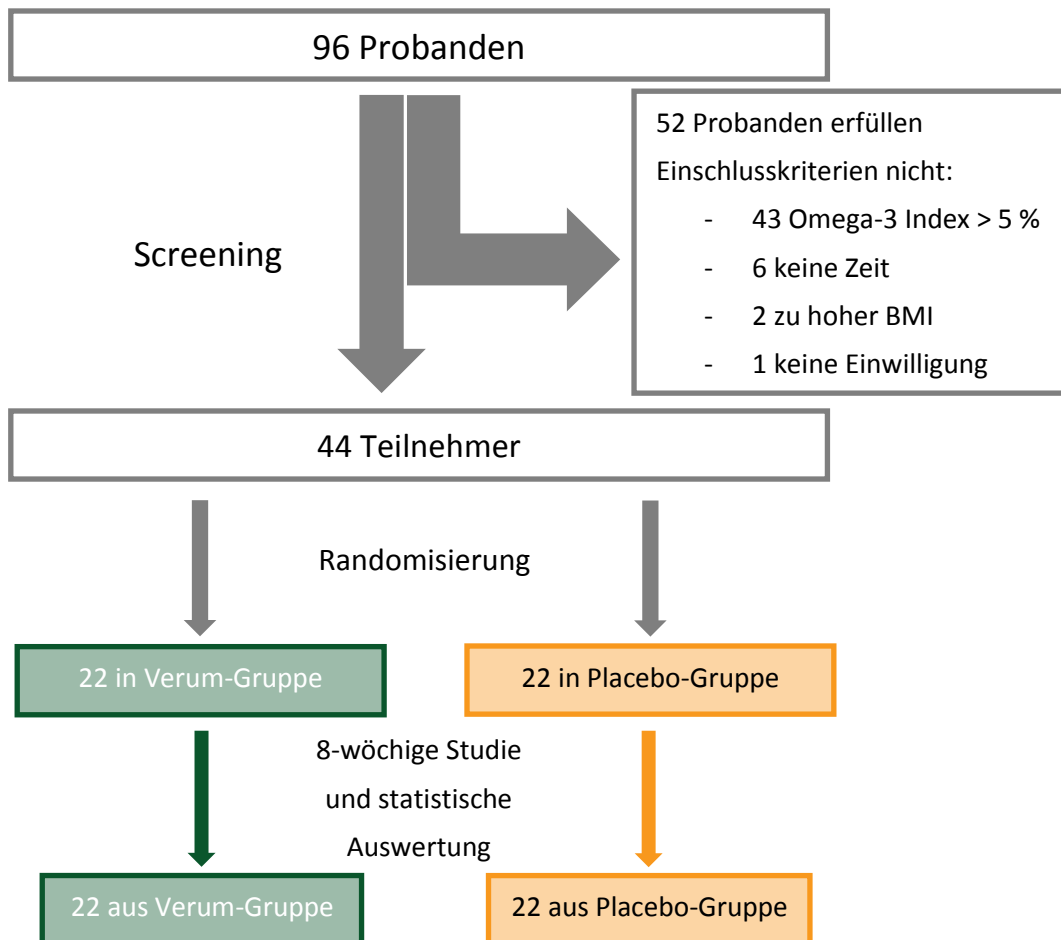


Abbildung 3.3: Flussdiagramm des Studienverlaufs

Das Studienkollektiv bestand schließlich aus 44 Erwachsenen, 29 Männern und 15 Frauen, die alle gesund und normalgewichtig waren, sowie einen Omega-3 Index unter 5 % hatten. Das durchschnittliche Alter aller Teilnehmer an der Studie betrug $26,0 \pm 6,3$ Jahre.

Der Hauptgrund für einen Ausschluss von der Studienteilnahme war ein Omega-3 Index über 5 % (etwa 83 %). Eine Teilnehmerin der Screening-Untersuchung mit einem Omega-3 Index < 5 % war nicht bereit für acht Wochen täglich Wurstprodukte zu essen. Zwei Interessenten mussten aufgrund eines Body-Mass-Index größer als 30 kg/m^2 von der Teilnahme ausgeschlossen werden. Sechs Teilnehmer mit einem Omega-3 Index < 5 % konnten aus terminlichen Gründen nicht an der Studie teilnehmen. Zur genauen Übersicht des Studienverlaufs inklusive aller Ausschlussursachen siehe Abbildung 3.3.

22 der geeigneten Studienteilnehmer wurden per Zufall der Placebo-Gruppe zugeteilt. Diese bestand aus 16 männlichen und 6 weiblichen Probanden, wobei das Durchschnittsalter bei $25,6 \pm 4,1$ Jahren lag. Einer der Probanden dieser Gruppe litt an einer leichten Depression (mit einer niedrigen Dosis Escitalopram behandelt) und einer Hypothyreose (mit L-Thyroxin behandelt). Vier weitere Probanden gaben als Allergie bzw. Unverträglichkeit verschiedene Pollenallergien, einer eine Insektenallergie, zwei eine Lactoseintoleranz und einer eine Hausstaubmilbenallergie an.

Die Verum-Gruppe bestand aus 13 Männern und 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $26,4 \pm 8,0$ Jahren. Diese erhielten im Verlauf der acht Wochen verschiedene Wurstprodukte, die mit EPA und DHA angereichert waren. Einer der Probanden aus dieser Gruppe gab ein heterozygoten Faktor-V-Leiden, zwei eine leichte Hypertonie (einer mit Betablocker und einer mit ACE-Inhibitoren behandelt), drei eine Pollenallergie, einer eine Lactoseintoleranz und einer eine Hühnereiweißunverträglichkeit an.

Abbildung 3.4 zeigt die gleichmäßige Verteilung sowohl das Alter als auch das Geschlecht betreffend in den zwei Behandlungsgruppen.

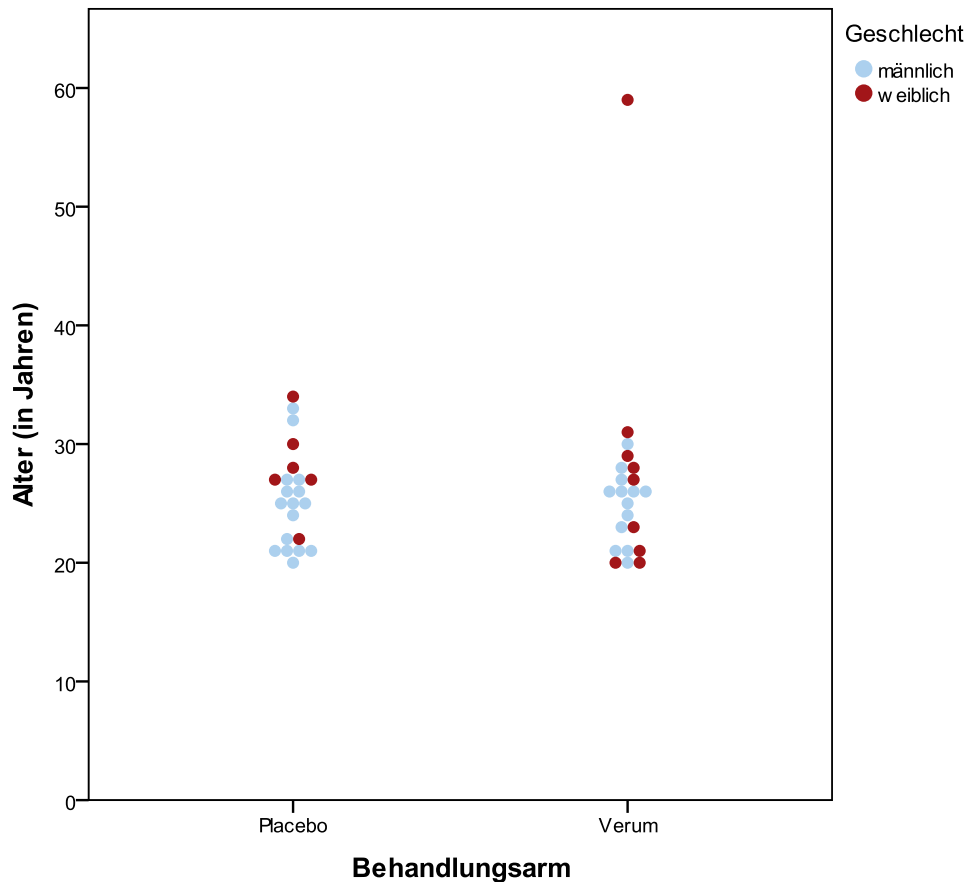


Abbildung 3.4: Darstellung der Verteilung von Alter und Geschlecht in Placebo- bzw. Verum-Gruppe

Zu Beginn der Studie war, die klinischen und biochemischen Parameter betreffend, kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar. Die wichtigsten Punkte dazu sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten, welche den Omega-3 Index mitbeinhaltet, zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Tabelle 3.4). Der Omega-3 Index zeigte zu Beginn der Studie mit $4,18 \pm 0,54$ % in der Verum-Gruppe und $4,32 \pm 0,35$ % in der Placebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied ($p=0,31$).

Tabelle 3.2: Einige demographische und klinische Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie

Merkmals	Verum	Placebo
weiblich	9	6
männlich	13	16
Alter (in Jahren; MW ± SA)	26,4 ± 8,0	25,6 ± 4,1
BMI (in kg/m ²)	24,27 ± 2,71	23,47 ± 1,99
WHR	0,81 ± 0,09	0,78 ± 0,05
Omega-3 Index (in %)	4,18 ± 0,54	4,32 ± 0,35

Alle Probanden, sowohl aus der Placebo- als auch aus der Verum-Gruppe, beendeten die Studie wie vorgesehen nach acht Wochen. Ebenfalls bei allen Probanden wurde die Zwischenbefragung nach vier Wochen und die Abschlussuntersuchung am Ende der Studie fristgerecht durchgeführt.

3.2.1 Primärer Endpunkt

Die tägliche Aufnahme von ungefähr 250 mg EPA und DHA als Ethylester und 240 mg ALA in verschiedenen Wurstprodukten für den Zeitraum von acht Wochen steigerte den durchschnittlichen Omega-3 Index in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant ($1,54 \pm 0,75$ % vs. $0,18 \pm 0,47$ %; $p < 0,001$) (Tabelle 3.3). Abbildung 3.5 zeigt den signifikanten Anstieg des Omega-3 Index der Verum-Gruppe (grün) nach der achtwöchigen Studie im Vergleich zur Placebo-Gruppe (orange).

Tabelle 3.3: Omega-3 Index zu Beginn der Studie (Screening) und zu Ende der Studie (Woche 8) verglichen zwischen Verum- und Placebo-Gruppe

Parameter	Behandlungsarm	Mittelwert	Standardabweichung
Omega-3 Index (Screening) (in %)	Placebo	4,32	0,35
	Verum	4,18	0,54
Omega-3 Index (Ende der Studie) (in %)	Placebo	4,50	0,51
	Verum	5,72	0,66

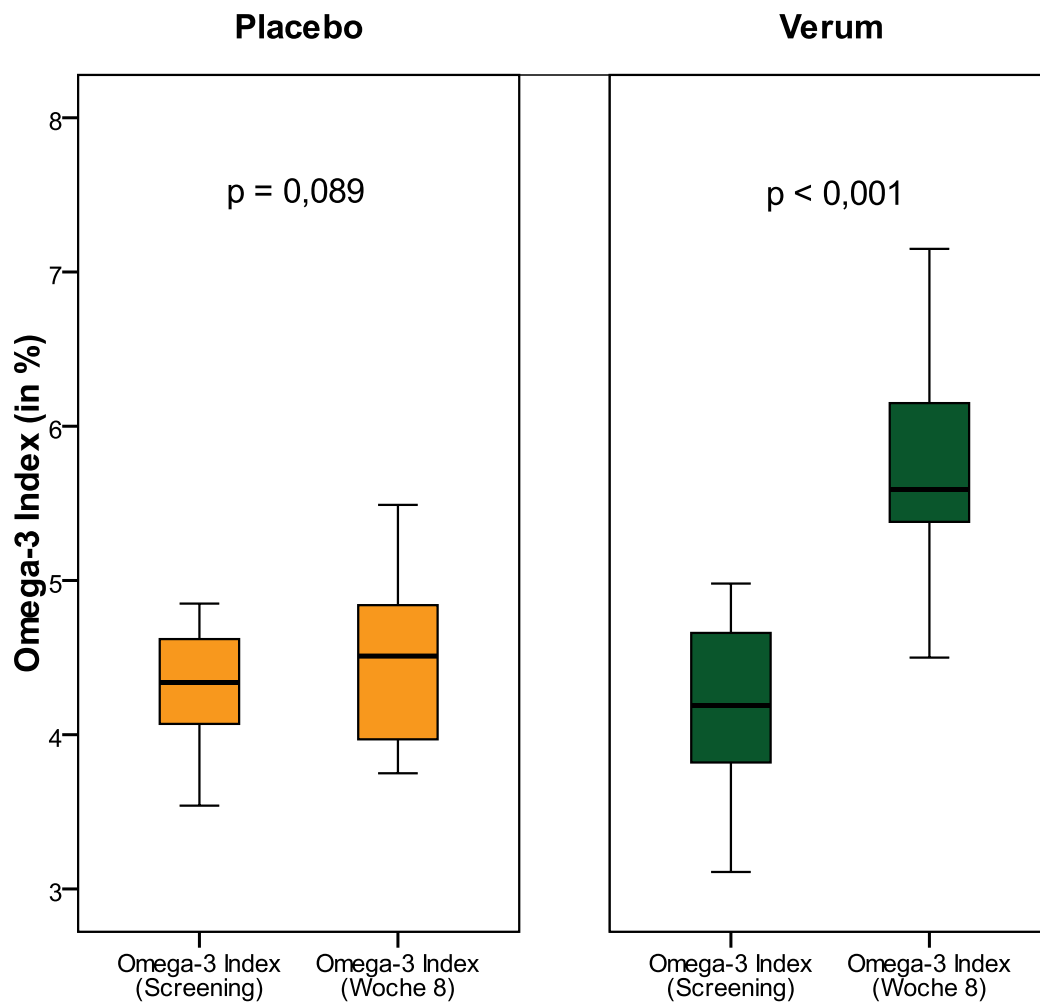


Abbildung 3.5: Mittelwerte des Omega-3 Index am Anfang und am Ende der Studie aufgeteilt in Placebo-Gruppe (orange) und Verum-Gruppe (grün)

Der durchschnittliche Anstieg des Omega-3 Index in der Verum-Gruppe betrug $1,54 \pm 0,75$ %, wobei eine große interindividuelle Variabilität festzustellen war (Minimum = 0,36 %, Maximum = 3,07 %). Es zeigte sich hierbei weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Omega-3 Index und dem BMI ($r = -0,09$; $p = 0,699$), noch zwischen dem Anstieg und dem Alter ($r = -0,40$; $p = 0,063$) oder dem Geschlecht (männlich Δ Omega-3 Index = $1,47 \pm 0,55$; weiblich Δ Omega-3 Index = $1,63 \pm 1,01$; $p = 0,637$).

In der Placebo-Gruppe, deren Probanden mit 257 mg ALA angereicherte Wurstwaren, erhielten, stieg der Wert in den acht Wochen Studiendauer ebenfalls leicht, allerdings nicht signifikant ($p=0,089$) von $4,32 \pm 0,35$ % auf $4,50 \pm 0,51$ % an.

Der durchschnittliche Anstieg betrug $0,18 \pm 0,47$ % und zeigte zusätzlich eine deutlich geringere Variabilität (-0,90 % - 1,14 %) verglichen mit der Verum-Gruppe. Abbildung 3.6 zeigt diese deutliche interindividuelle Variabilität vor allem in der Verum-Gruppe.

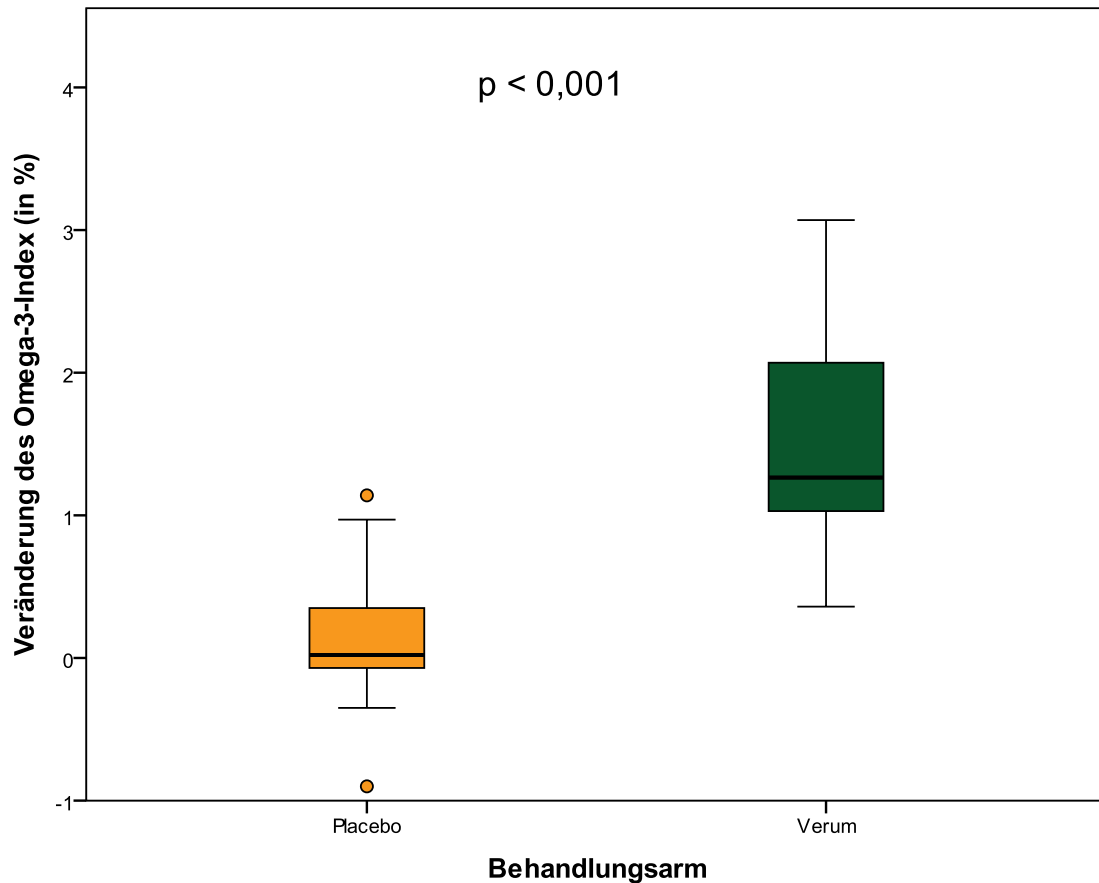


Abbildung 3.6: Darstellung des unterschiedlich starken Anstiegs des Omega-3 Index innerhalb der Gruppen (links: Placebo-, rechts: Verum-Gruppe), mit deutlich größerer Spannweite in der Verum-Gruppe.

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der Studie wurden, wie bereits in Kapitel 2.2 erwähnt, auch verschiedene sekundäre Endpunkte, wie die Verträglichkeit der Wurstprodukte oder die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran untersucht.

Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran

Die Analyse und der Vergleich der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran in der Placebo- und Verum-Gruppe ist in Tabelle 7 dargestellt. Nur in der Verum-Gruppe stiegen die EPA- und die DHA-Level signifikant im Vergleich zum Ausgangswert an. Die DPA-Level (C22:5 ω 3) stiegen in beiden Gruppen signifikant an (Placebo $p = 0,002$; Verum $p = 0,005$).

Ergebnisse

Tabelle 3.4: Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran zum Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum-Gruppe (angegeben ist der Mittelwert mit Standardabweichung in Prozent). Die signifikanten Werte sind fett gedruckt.

	Placebo (Visite 1)	Verum (Visite 1)	p	Placebo (Visite 2)	Verum (Visite 2)	p
Ω-3-Index	4,32 ± 0,35	4,18 ± 0,54	0,318	4,50 ± 0,51	5,72 ± 0,66	< 0,001
Ω-3-Fettsäuren						
C22:6ω3	3,71 ± 0,40	3,64 ± 0,45	0,609	3,87 ± 0,45	4,75 ± 0,60	< 0,001
C20:5ω3	0,61 ± 0,16	0,54 ± 0,18	0,175	0,63 ± 0,19	0,97 ± 0,27	< 0,001
C18:3ω3	0,14 ± 0,04	0,17 ± 0,06	0,056	0,18 ± 0,08	0,15 ± 0,05	0,170
C22:5ω3	2,41 ± 0,47	2,43 ± 0,42	0,868	2,69 ± 0,44	2,69 ± 0,43	0,995
Ω-6-Fettsäuren						
C20:4ω6	15,64 ± 1,59	15,40 ± 1,57	0,625	16,49 ± 1,35	15,54 ± 1,55	0,036
C18:2ω6	11,14 ± 1,98	10,86 ± 1,36	0,579	11,96 ± 1,46	11,33 ± 1,68	0,187
C18:3ω6	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,04	0,745	0,09 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,046
C20:2ω6	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,04	0,397	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,04	0,261
C20:3ω6	1,88 ± 0,41	1,93 ± 0,50	0,712	1,97 ± 0,36	1,82 ± 0,44	0,240
C22:4ω6	3,54 ± 0,60	3,52 ± 0,62	0,931	3,49 ± 0,68	3,14 ± 0,73	0,113
C22:5ω6	0,77 ± 0,19	0,80 ± 0,16	0,510	0,73 ± 0,16	0,64 ± 0,23	0,165
Gesättigte Fettsäuren						
C14:0	0,46 ± 0,33	0,38 ± 0,09	0,299	0,30 ± 0,10	0,33 ± 0,11	0,268
C16:0	21,67 ± 0,96	21,83 ± 0,80	0,555	21,66 ± 1,11	22,44 ± 1,16	0,029
C18:0	18,39 ± 3,77	18,40 ± 3,81	0,987	16,27 ± 1,13	16,69 ± 2,82	0,526
C20:0	0,14 ± 0,05	0,14 ± 0,04	0,947	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,504
C22:0	0,26 ± 0,10	0,25 ± 0,09	0,708	0,40 ± 0,11	0,36 ± 0,10	0,187
C24:0	0,89 ± 0,46	0,73 ± 0,43	0,242	0,64 ± 0,28	0,64 ± 0,33	0,938
Cis-einfach-ungesättigte Fettsäuren						
C16:1ω7	0,37 ± 0,16	0,58 ± 0,74	0,195	0,37 ± 0,17	0,41 ± 0,15	0,447
C18:1ω9	15,41 ± 1,28	15,95 ± 1,47	0,200	16,06 ± 0,65	15,92 ± 1,13	0,628
C20:1ω9	0,28 ± 0,06	0,28 ± 0,04	0,903	0,30 ± 0,06	0,28 ± 0,05	0,070
C24:1ω9	0,92 ± 0,29	0,80 ± 0,29	0,192	0,77 ± 0,17	0,78 ± 0,25	0,910
Trans-Fettsäuren						
C18:2ω6tt	0,16 ± 0,13	0,19 ± 0,13	0,454	0,06 ± 0,05	0,07 ± 0,06	0,695
C18:2ω6ct	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,722	0,03 ± 0,04	0,02 ± 0,01	0,578
C18:2ω6tc	0,09 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,969	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,889
C18:1ω9t	0,47 ± 0,24	0,60 ± 0,31	0,152	0,47 ± 0,15	0,45 ± 0,14	0,542
C16:1ω7t	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,702	0,15 ± 0,05	0,13 ± 0,04	0,136

Ergebnisse

Obwohl beide Wurstwaren ALA (C18:3 ω 3) in ähnlicher Dosierung enthielten (Placebo 257 mg, Verum 240 mg), zeigte sich nur in der Placebo-Gruppe nach den acht Wochen Studiendauer ein signifikanter Anstieg der ALA-Werte (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Differenz des ALA-Wertes zwischen Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum-Gruppe

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung	p
ALA-Differenz Placebo					
Woche 8- Woche 1 (in %)	0,04	0,31	-0,08	0,08	0,038
ALA-Differenz Verum					
Woche8 –Woche 1 (in %)	-0,02	0,13	-0,18	0,06	0,141

Abbildung 3.7 zeigt die Veränderung des ALA-Wertes zwischen Anfang und Ende der Studie sowohl in der Placebo-(oranger Boxplot) als auch in der Verum-Gruppe (grüner Boxplot). Hierbei lässt sich erstens ein höherer Anstieg in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Verum-Gruppe feststellen. Als zweiter Punkt zeigt sich eine größere interindividuelle Variabilität dieses Wertes in der Placebo-Gruppe. Diese größere Variabilität in der Veränderung des ALA-Wertes zeigt sich in der breiteren Box der Placebo-Gruppe (orange) im Vergleich zur Verum-Gruppe (grün).

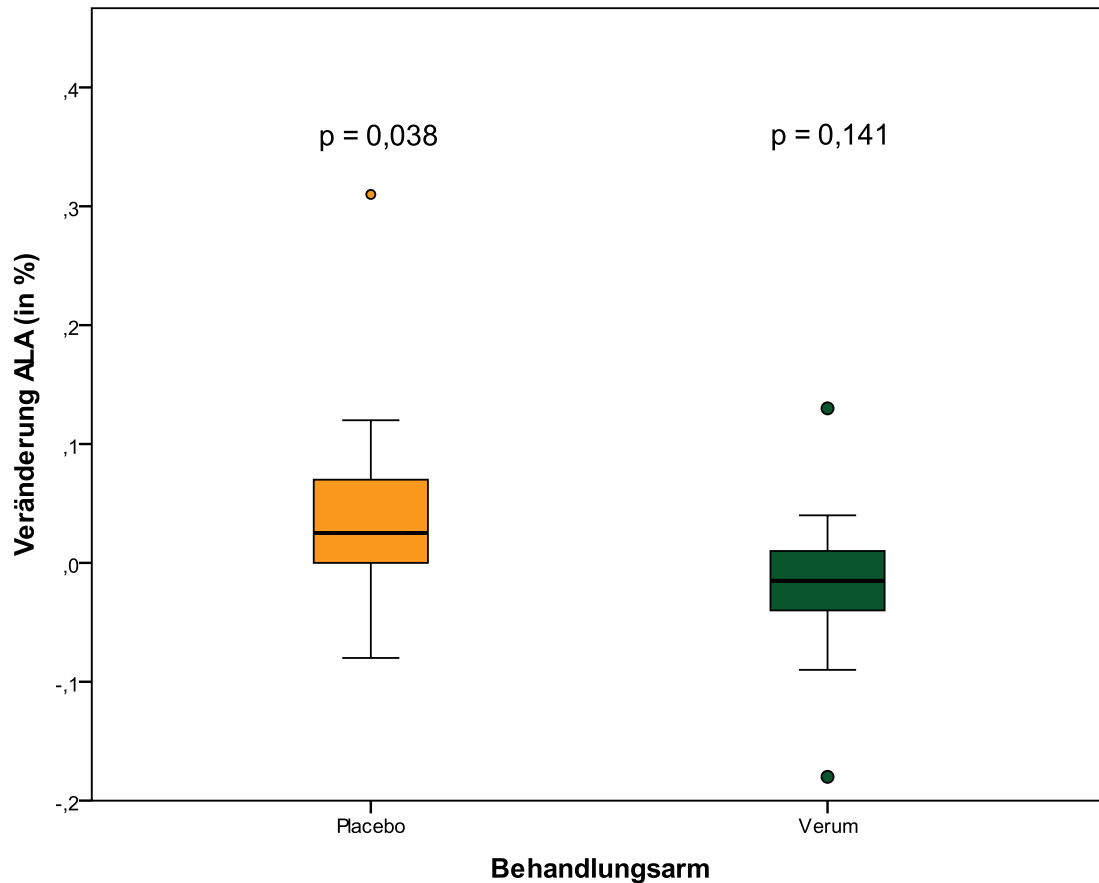


Abbildung 3.7: Darstellung der Entwicklung des ALA-Wertes im Verlauf der Studie (links: Placebo-Gruppe, rechts: Verum-Gruppe; p-Wert bezieht sich auf die Veränderung innerhalb der Gruppen)

Erkrankungen und Änderung der Medikation

In dem Telefon-Interview nach der Hälfte der Studienzeit (t4) litt ein Proband der Verum-Gruppe an einer Influenza und drei Probanden an milden Symptomen einer Erkältung. Dagegen wurde von einem Probanden Sinupret forte als Medikation eingenommen. Ein anderer Proband nahm Minoxidil gegen Alopecia androgenetica ein.

In der Placebo-Gruppe schilderte ein Teilnehmer milde gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, wogegen er Iberogast einnahm. Ein anderer Proband gab eine virale Infektion mit Fieber, Diarrhoe und Erbrechen an, welche er mit Nexium, Ibuprofen und Vapriano behandelte. Kein Teilnehmer der Studie benötigte antivirale oder antibiotische Medikation.

Am Ende der achtwöchigen Studie gab kein Proband der Verum-Gruppe Beschwerden an. In der Placebo-Gruppe litten zwei Probanden an einer leichten Erkältung und ein weiterer gab Verdauungsprobleme an. Diese gastrointestinalen Beschwerden wurden möglicherweise durch die Studienprodukte hervorgerufen.

Zusammengefasst wurden sowohl nach der Hälfte der Studiendauer als auch am Ende der Studie lediglich leichte Beschwerden angegeben, von denen nur bei einem Probanden (Verdauungsbeschwerden) eine Verbindung zum Studienprodukt vermutet wurde.

Geschmack

In der Befragung zum Geschmack nach vier Wochen gaben in der Verum-Gruppe neun und in der Placebo-Gruppe fünf Personen an, dass die *Weißwurst* nicht gut schmecke. Des Weiteren wurde von einem Probanden in der Verum-Gruppe die *Bratwurst* und der *Leberkäse* und von einem in der Placebo-Gruppe die *Bratwurst* als nicht gut schmeckend befunden. In der Verum-Gruppe gaben zwei Probanden an, dass ihre Produkte zum Teil einen Fischgeschmack aufwiesen.

Nach Beendigung der Studie gab zusätzlich ein Proband der Verum-Gruppe an einen Fischgeschmack wahrgenommen zu haben, ein weiterer gab einen „Eigengeschmack“ der Wurstprodukte an.

Der Geschmack der Wurstprodukte, der anhand einer zehnstufigen Skala (0 = sehr schlecht – 10 = sehr gut) bewertet wurde, war zum Zeitpunkt des Telefon-Interviews 7,0 [4,0; 10,0] in der Verum-Gruppe und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zur Placebo-Gruppe mit 7,0 [3,0; 10,0] ($p = 0,922$). Zum Abschluss der Studie wurde diese Befragung nochmals durchgeführt, dabei wurde wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum-Gruppe (7,0 [4,0; 9,0]) und der Placebo-Gruppe (7,0 [3,0; 10,0]; $p = 0,465$) festgestellt.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit, die, wie der Geschmack, mithilfe einer analogen zehnstufigen Skala gemessen wurde, zeigte zum Zeitpunkt des Telefon-Interviews ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Verum: 10,0 [7,0; 10,0], Placebo: 10,0 [7,0; 10,0]; $p=0,870$).

Am Ende der Studie klagte ein Proband in der Placebo-Gruppe über leichte Verdauungsprobleme, welche als mögliche Folge des Verzehrs der Wurstprodukte gewertet wurden. Dagegen berichtete niemand aus der Verum-Gruppe über unerwünschte Ereignisse oder Beschwerden nach acht Wochen.

Auch bei Studienabschluss zeigten sich bezüglich der Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede (Verum: 10,0 [6,0; 10,0], Placebo: 10,0 [7,0; 10,0]; $p = 0,816$) zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe.

3.2.3 Unerwünschte Nebenwirkungen, Compliance und Sicherheitsparameter

Weder in der Verum- noch in der Placebo-Gruppe änderte ein Teilnehmer während der Studie seine Essensgewohnheiten, insbesondere nicht seinen Fischkonsum. Ein Proband der Verum-Gruppe nahm am Ende der Studie Minoxidil ein, alle anderen Probanden beider Gruppen änderten ihre bestehende Dauermedikation nicht. Die Befragung über Geschmack und Verträglichkeit der Wurstprodukte liefert einen guten Hinweis über die Compliance der Teilnehmer, da die Wahrscheinlichkeit auf mangelnde Compliance bei schlechtem Geschmack oder Verträglichkeit deutlich höher liegt. Da

beides sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe als gut bis sehr gut bewertet wurde und keiner der Probanden andere schwerwiegende Probleme angab, konnte man auch eine gute bis sehr gute Compliance annehmen. Alle Teilnehmer beendeten die Studie nach den geplanten acht Wochen, in denen keine ernsthaften negativen Ereignisse aufgetreten waren.

Wie Tabelle 3.6 zeigt, wurde in keinem Laborwert, insbesondere nicht die Sicherheitsparameter betreffend, ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen nach acht Wochen Intervention gemessen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass AST, ALT und γ GT nur bei 21 Probanden der Placebo-Gruppe und der Nüchtern-Glukose-Wert in der Verum-Gruppe ebenfalls nur bei 21 Probanden zu Studienbeginn bestimmt wurde.

Ergebnisse

Tabelle 3.6: Übersicht aller Laborparameter zum Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum-Gruppe

	Placebo (V1)	Verum (V1)	p	Placebo (V2)	Verum (V2)	p
Syst. RR (in mmHg)	127,1 ± 9,7	129,4 ± 13,3	0,516	130,3 ± 10,0	128,9 ± 14,9	0,728
Diast. RR (in mmHg)	75,9 ± 7,4	79,8 ± 10,0	0,143	76,2 ± 6,8	81,2 ± 10,5	0,068
Herzfrequenz (in bpm)	67,0 ± 10,5	68,1 ± 11,6	0,745	70,3 ± 11,3	71,3 ± 11,7	0,770
BMI (in kg/m ²)	23,47 ± 1,99	24,27 ± 2,71	0,269	23,60 ± 1,99	24,24 ± 2,76	0,379
WHR	0,78 ± 0,05	0,81 ± 0,09	0,120	0,77 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,127
Cholesterin, gesamt (in mg/dl)	162,6 ± 22,2	163,3 ± 33,4	0,941	165,3 ± 28,2	168,4 ± 37,2	0,754
LDL Cholesterin (in mg/dl)	90,6 ± 25,3	88,4 ± 30,0	0,787	91,7 ± 27,2	91,1 ± 32,3	0,944
HDL Cholesterin (in mg/dl)	60,7 ± 12,3	61,1 ± 9,9	0,904	59,7 ± 10,3	61,4 ± 11,6	0,623
Triglyceride (in mg/dl)	72,3 ± 26,4	87,2 ± 35,4	0,122	87,0 ± 42,0	100,8 ± 55,8	0,360
Kreatinin (in mg/dl)	0,94 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,907	0,94 ± 0,11	0,93 ± 0,13	0,903
Blutzucker (in mg/dl)	86,4 ± 6,8	85,5 ± 4,9 ^a	0,646	84,0 ± 8,1	86,7 ± 10,6	0,345
HbA1c (in %)	4,93 ± 0,21	4,92 ± 0,28	0,952	5,03 ± 0,25	5,04 ± 0,28	0,955
AST (in U/l)	23,8 ± 5,5 ^a	29,3 ± 24,6	0,318	21,8 ± 4,5	23,2 ± 6,2	0,393
ALT (in U/l)	25,1 ± 9,6 ^a	24,7 ± 9,8	0,889	22,5 ± 7,9	24,2 ± 11,1	0,544
γGT (in U/l)	20,2 ± 10,1 ^a	28,3 ± 26,5	0,198	20,9 ± 10,8	26,5 ± 18,5	0,232
Erythrozyten (in Mio./μl)	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,3	0,452	4,9 ± 0,4	4,9 ± 0,4	0,822
Hb (in g/dl)	14,3 ± 1,1	14,4 ± 1,4	0,796	14,5 ± 1,3	14,8 ± 1,6	0,536
Hkt (in %)	0,42 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,931	0,42 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,770
Leukozyten (in Tsd./μl)	6,0 ± 1,3	5,6 ± 1,6	0,369	6,1 ± 1,6	5,8 ± 1,4	0,566
Thrombozyten (in Tsd./μl)	222,7 ± 23,0	226,9 ± 58,3	0,756	223,6 ± 33,6	240,4 ± 64,5	0,286

^a Nur bei 21 Probanden bestimmt

Ergebnisse

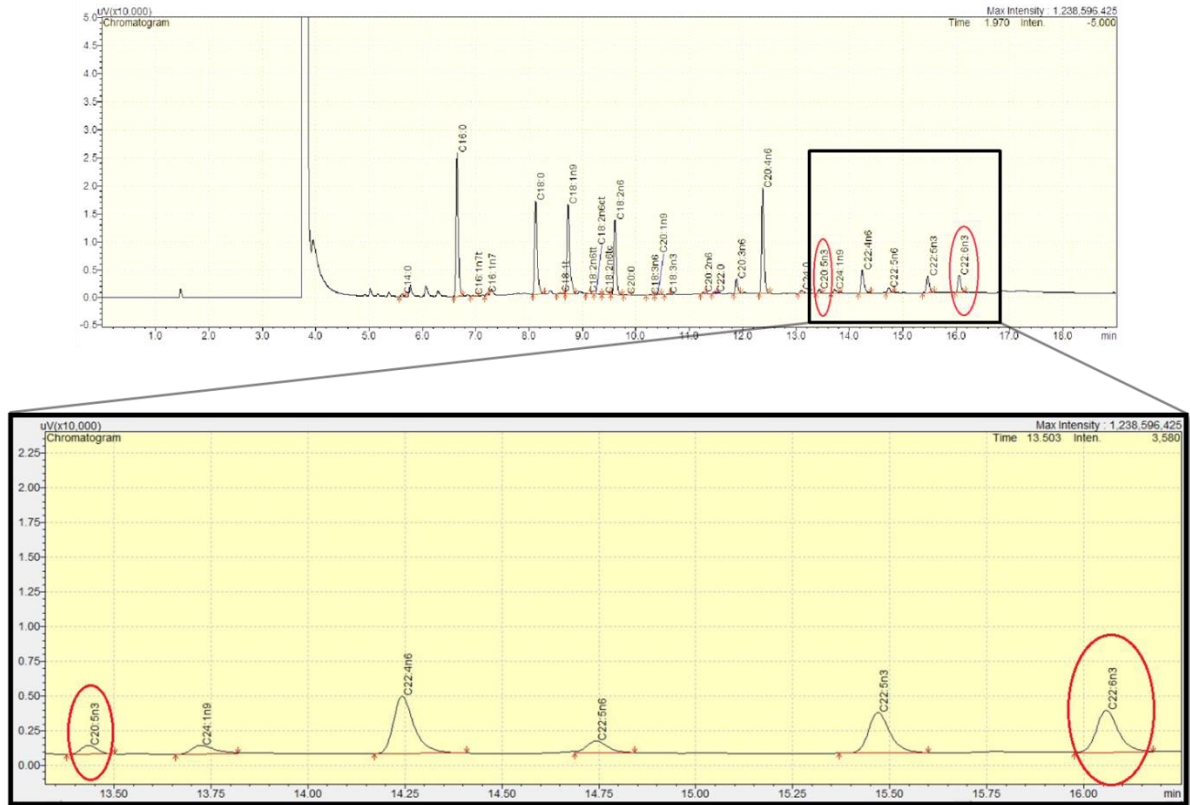


Abbildung 3.10: Gaschromatogramm eines weiteren Probanden (2) zu Beginn der Studie

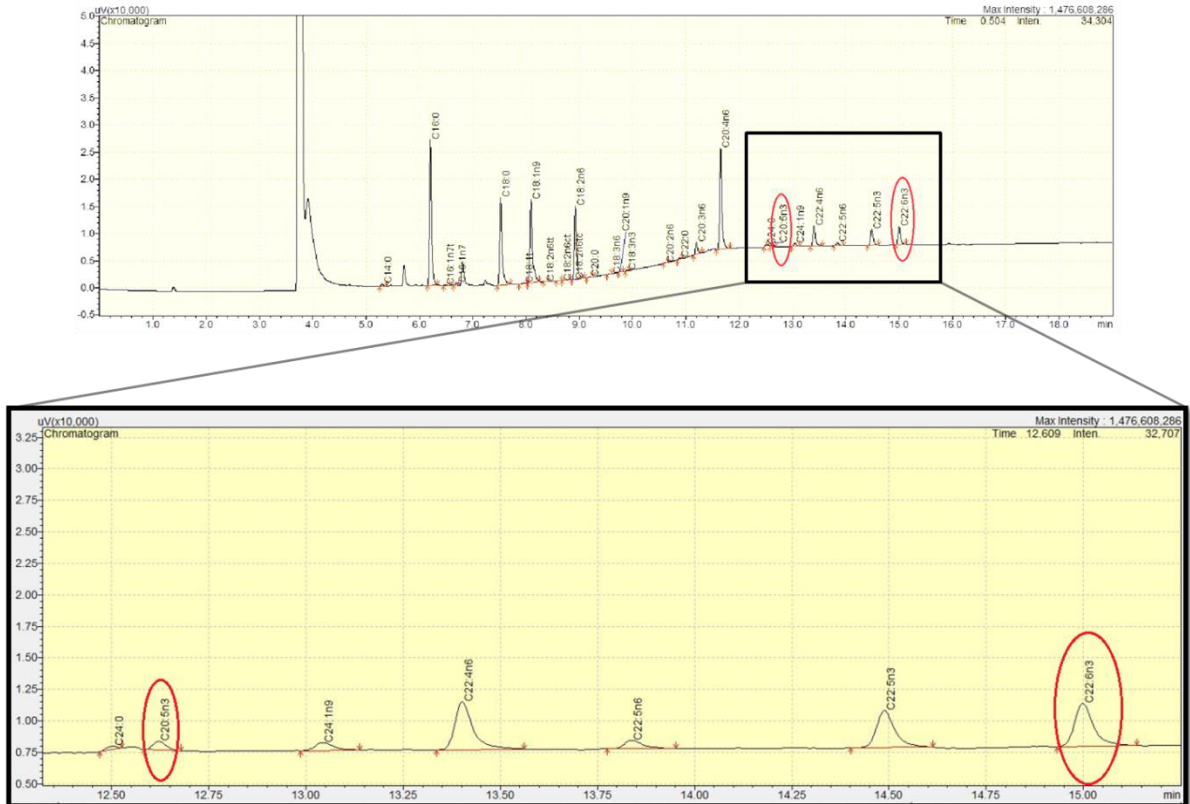


Abbildung 3.11: Gaschromatogramm des zweiten Probanden (2) zu Studienende

4 Diskussion

In der hier beschriebenen Interventionsstudie wurde der Einfluss einer täglichen Aufnahme von Wurstwaren, die mit 250 mg EPA und DHA angereichert waren, für einen Zeitraum von acht Wochen auf den Omega-3 Index untersucht. Der Omega-3 Index stieg in der Verum-Gruppe signifikant von $4,18 \pm 0,54 \%$ auf $5,72 \pm 0,66 \%$ ($p < 0,001$) und in der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung ($4,32 \pm 0,35 \%$ auf $4,50 \pm 0,51\%$, $p = 0,089$). Die Verträglichkeit und der Geschmack der Produkte wurden im Durchschnitt als gut bis sehr gut beschrieben. Im Verlauf der Studie traten keine relevanten Nebenwirkungen oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, so dass die Produkte als sicher und verträglich einzustufen sind. Trotz der homogenen Auswahl von Probanden mit einem Omega-3 Index $< 5\%$ zeigte sich eine große interindividuelle Variabilität im Anstieg des Omega-3 Index (Minimum = $0,36 \%$, Maximum = $3,07 \%$). Obwohl alle Probanden ALA in vergleichbaren Mengen über die Wurstwaren aufnahmen (Verum 240mg, Placebo 257mg), kam es nur in der Placebo-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg ($0,04 \pm 0,08 \%$, $p = 0,038$).

4.1 Diskussion der Methodik

Als primären Endpunkt der vorliegenden Interventionsstudie wurde eine Änderung des Omega-3 Index nach achtwöchiger Substitution der „triOMEG“-Wurstprodukte festgelegt. Das hierfür verwendete Messverfahren wurde in Kapitel 2.7.1 besprochen.

Um zu verdeutlichen, wie wichtig eine einheitliche Messung des individuellen Omega-3-Levels ist, wurden von Harris et al. eine Blutprobe an fünf verschiedene Labore in Nordamerika versendet, welche jeweils ihre eigene Methode der Messung des EPA und DHA-Gehalts der Erythrozytenmembran anwendeten. In diesen Laboren wurden stark differierende Omega-3 Indexe mit Werten zwischen $3,8$ und $13,7 \%$ bestimmt. Mit dem HS-Omega-3 Index-Verfahren wurde ein Omega-3 Index von $10,4 \%$ ermittelt, was einem Unterschied von bis zu Faktor 3,5 entspricht (Harris et al. 2013a). Dieses Verfahren wurde auch in der hier besprochenen „triOMEG“-Studie verwendet. Für die Einstellung eines optimalen kardioprotektiven Omega-3-Fettsäure-Levels ist es für die behandelnden Mediziner aber absolut essentiell, dass die Messung des Omega-3-Wertes reproduzierbar, standardisiert und einheitlich stattfindet.

Der HS-Omega-3 Index ist deswegen mittlerweile als Goldstandard bei der Bestimmung des Omega-3-Levels etabliert. Vergleichbar zur HbA1c-Bestimmung bei Diabetikern spiegelt er einen Langzeitwert wider und unterliegt keinen kurzfristigen nahrungsabhängigen Schwankungen wie die Bestimmung der Omega-3-Fettsäuren aus dem Plasma. So zeigte sich in einer Studie, dass die einmalige Aufnahme von EPA und DHA zum Frühstück zwar die EPA- und DHA-Werte im Plasma,

nicht jedoch in den Membranen der Erythrozyten steigert (Harris et al. 2013c). Wie in Abbildung 4.1 zu sehen, zeigt die Konzentration von EPA- und DHA im Plasma (oben und Mitte) durch eine einmalige Aufnahme eine deutliche Zunahme, wohingegen sich in der Erythrozytenmembran (unten) kaum eine Veränderung zeigt. Der HS-Omega-3 Index zeigt somit die geringste Variabilität innerhalb eines Individuums und die geringste Beeinflussbarkeit in Bezug auf eine kurzfristige Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren (Harris 2013b).

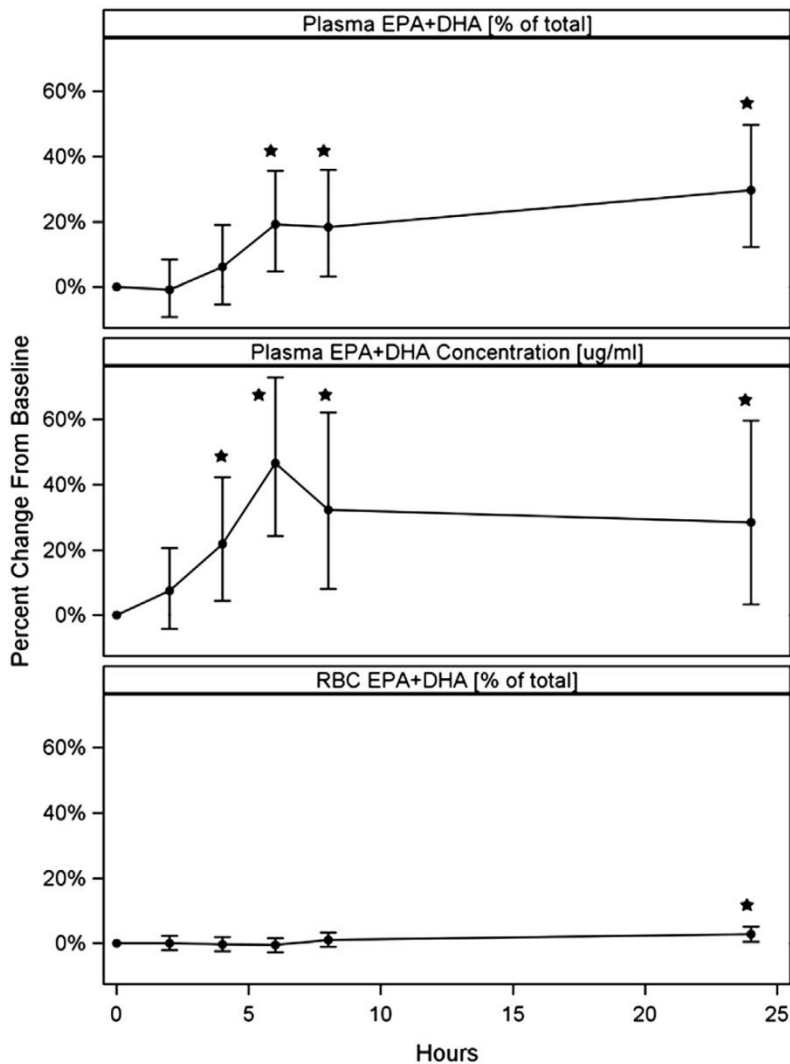


Abbildung 4.1: Effekt einer einmaligen Aufnahme von EPA und DHA (3,4 g) auf die Konzentration von EPA und DHA im Plasma (oben und mittig) verglichen mit der Konzentration in der Erythrozytenmembran (RBC) (unten) (Harris et al. 2013c)

4.2 Screeningkollektiv

Der Omega-3 Index der 96 Teilnehmer an dieser Screeninguntersuchung stellte sich, wie in bisher allen untersuchten Populationen, als eine Gauß'sche-Glockenkurve mit Normalverteilung dar (siehe Abbildung 3.1) (von Schacky 2011).

Innerhalb des Screeningkollektivs lag lediglich eine Teilnehmerin im empfohlenen Bereich des Omega-3 Index und der durchschnittliche Omega-3 Index lag bei $4,93 \pm 1,00$ %. Der empfohlene Bereich für den Omega-3 Index, um als optimaler kardioprotektiver Faktor zu wirken, befindet sich zwischen 8 und 11 %; ein Wert ≤ 4 % ist mit dem größten Risiko, an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung zu versterben, assoziiert (Harris 2008). Demnach befinden sich die Teilnehmer an dieser Studie zwar nicht im Hochrisiko-, aber auch nicht im empfohlenen Bereich für den Omega-3 Index. Der Omega-3 Index im Screeningskollektiv zeigte eine breite Streuung mit einem Minimum von 1,92 % und einen Maximum von 8,16 %. Schon in früheren Untersuchungen konnte eine große Spannweite, abhängig von der untersuchten Population nachgewiesen werden. Tabelle 4.1 fasst den durchschnittlichen Omega-3 Index verschiedener Populationen, nach Ländern und Studienkollektiv unterteilt, zusammen (von Schacky 2011). Dabei zeigt sich, dass der Omega-3 Index zwischen und innerhalb den Populationen stark variiert und die höchsten Werte in Korea gemessen wurden. Auch Harris et al. zeigten diese großen Unterschiede auf; in einer amerikanischen Kohorte beispielsweise betrug der durchschnittliche Omega-3-Wert 3,40 %, in einer koreanischen Gruppe hingegen 13,10 %. Dies verwundert unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten mit wenig bzw. viel Omega-3-Fettsäure reichem Fisch nicht (Harris et al. 2013a). In einer Studie mit 106 deutschen Leistungssportlern, die in einem ähnlichen Alter wie das hier untersuchte Screeningkollektiv sind, zeigte sich ebenfalls nur ein Teilnehmer im Zielbereich des Omega-3 Index, und der durchschnittliche Omega-3 Index war mit $4,97 \pm 1,19$ % nur gering höher als in der hier durchgeführten Studie (von Schacky et al. 2014).

Tabelle 4.1: Übersicht des Omega-3 Index in verschiedenen Populationen (von Schacky 2011)

Population	Durchschnittlicher Omega-3 Index (± Standardabweichung)
Deutschland	
Unselektierte Personen (n = 1000)	6,14 (± 1,83) %
Patienten mit Atherosklerose (n = 190)	5,94 (± 1,41) %
Schwangere Frauen (24. Woche) ^b	7,06 (± 2,03) %
Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (n = 895)	3,47 (± 1,20) %
Patienten mit schwerer Depression (n = 90)	3,93 (± 1,50) %
Spanien	
Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne KHK (n = 198)	7,1 % ^a
Norwegen	
Patienten mit Myokardinfarkt	
Mit Kammerflimmern (n = 10)	4,88 % ^a
Ohne Kammerflimmern (n = 185)	6,08 % ^a
USA	
Gesunde in Kansas City (n = 163)	4,90 (± 2,10) %
Framingham-Offspring (n = 3216)	5,30 (± 1,20) %
Inuit in Alaska ^b	Über 20 % ^a
Korea	
Gesunde (n = 50)	11,81 % ^a
Patienten mit Myokardinfarkt (n = 50)	9,57 % ^a
Saudi-Arabien	
Personen, häufig mit Diabetes (n = 69)	3,47 (± 1,20) %

^a Standardabweichung nicht angegeben; ^b Teilnehmerzahl nicht angegeben

4.2.1 Geschlecht

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Omega-3 Index und dem Geschlecht untersucht. Dabei konnte ein, wenn auch nicht signifikanter Unterschied zwischen dem Omega-3 Index der männlichen und weiblichen Screening-Teilnehmer festgestellt werden (Weiblich: $5,13 \pm 1,11$ %; Männlich: $4,81 \pm 0,92$ %, $p = 0,130$). Dies deckt sich mit einigen Studien, in denen ebenfalls ein höherer Omega-3 Index in der weiblichen Bevölkerung gemessen wurde (Harris et al. 2012; Sarter et al. 2015). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde beispielsweise bei Frauen zwischen 10 und 30 Jahren ein höherer Omega-3 Index als in einer männlichen Vergleichsgruppe festgestellt (Harris et al. 2013b). Trotz einiger konträrer Ergebnisse, beispielsweise in einer japanischen Studie von Itomura et al., scheint es einen Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und höheren Omega-3-Werten zu geben, dessen Ursache bisher jedoch noch nicht vollständig geklärt werden konnte (Itomura et al. 2008). Giltay et al. stellten beispielsweise in einer Studie fest, dass Östrogen höhere DHA-Spiegel bei Frauen bewirkte und stellten die Vermutung auf, dass dies an einer höheren Synthese liegen könnte (Giltay et al. 2004). Eine mögliche Ursache für den geschlechtsabhängigen Unterschied ist die höhere Konversion von ALA zu DHA bei jungen Frauen durch die höheren Östrogenspiegel. Mit dieser These übereinstimmend wurde in einer großen Beobachtungsstudie mit 160 000 Patienten kein geschlechtsspezifischer Unterschied des Omega-3 Index zwischen älteren Männern und Frauen beobachtet (Harris et al. 2013b).

4.2.2 Bildungsstand

Auch der Einfluss des Bildungsstandes auf die Ernährung und damit den Omega-3 Index wurde hier betrachtet. Der durchschnittliche Omega-3 Index der Teilnehmer an einer großen Beobachtungsstudie mit 160.000 Probanden von Harris et al. lag bei 4,5 %, welcher dem Wert von 4,3 % einer Studie mit 115 jungen (durchschnittliches Alter von 26 Jahren) und gesunden Amerikaner/-innen sehr ähnlich ist (Harris et al. 2013b)(Flock et al. 2013b). Damit verglichen ist der hier bestimmte Wert von 4,9 % etwas höher, wofür es verschiedene Erklärungen gibt. Eine mögliche ist, dass die Teilnehmer an dieser Studie zum Großteil Studenten waren. Ein höheres Bildungsniveau scheint mit einem höheren Omega-3 Index vergesellschaftet zu sein (Cohen et al. 2008).

4.2.3 Alter

In diversen Studien wurde gezeigt, dass der Omega-3 Index mit höherem Alter zunimmt. Im Folgenden wird auf einige dieser Forschungsergebnisse und die Bedeutung dieser Erkenntnisse im Hinblick auf die hier durchgeführte Studie eingegangen.

Der durchschnittlich relativ niedrige Ausgangs-Omega-3 Index von $4,93 \pm 1,00$ % in der hier untersuchten jungen Bevölkerungsgruppe ($27,3 \pm 7,2$ Jahre) deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie, die das Essverhalten der deutschen Bevölkerung untersucht hat. Dabei stellten die Autoren fest, dass die jüngere Bevölkerung (< 50 Jahre) weniger Fisch, eine Hauptquelle für Omega-3-

Fettsäuren, konsumiert als die ältere Generation (Heuer et al. 2015). Dieses Ergebnis bestätigt auch eine Studie in Japan. Interessanterweise war dort das Alter aber auch unabhängig von der Omega-3-Fettsäure-Aufnahme ein signifikanter Prädiktor für einen höheren Omega-3 Index (Itomura et al. 2008).

In einer von Köhler et al. durchgeführten Interventionsstudie mit 190 Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung und einem Durchschnittsalter von 65 Jahren zeigte sich ebenfalls ein höherer durchschnittlicher Omega-3 Index von 5,9 % (Köhler et al. 2010). Ebenso wie in einer Studie von Harris et al., die bei 3196 Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren einen durchschnittlichen Omega-3 Index von 5,6 % maßen (Harris et al. 2012).

Wie in Kapitel 4.2 bereits aufgeführt zeigte sich in einer Studie mit 106 deutschen Leistungssportlern, mit ähnlicher Altersstruktur ($26,6 \pm 6,5$ Jahre), ein vergleichbarer Omega-3 Index von $4,97 \pm 1,19$ % (von Schacky et al. 2014). Diese Studie, die keinen Unterschied in Bezug auf den Omega-3 Index im Vergleich zwischen Leistungssportlern und den in der „triOMEG“-Studie untersuchten normalgewichtigen Freizeitsportlern zeigt, legt die Vermutung nahe, dass der Metabolismus allenfalls einen geringen Einfluss auf den Omega-3 Index hat. Einschränkend bleibt festzuhalten, dass das hier untersuchte Studienkollektiv nicht explizit nach sportlichen Aktivitäten befragt wurde und beide verglichenen Studien eine geringe Fallzahl aufwiesen.

So lässt sich abschließend zusammenfassen, dass ein möglicher Grund für die im Vergleich zu älteren Bevölkerungsgruppen geringeren Omega-3-Werte, neben dem Alter, eine fisch- und somit Omega-3-Fettsäure-arme Ernährung ist. Weitere Ursachen, wie beispielsweise ein erhöhter Metabolismus (siehe Kapitel 4.3.1), müssen in zukünftigen Studien mit passendem Studiendesign und Teilnehmerzahl untersucht werden.

4.2.4 Vegane/Vegetarische Ernährung

Der niedrigste in der hier durchgeführten Studie gemessene Omega-3 Index lag bei 1,92 % bei einer 25-jährigen Frau, die zwar an dem Screening, nicht aber an der Studie teilnehmen wollte. Sie war eine Vollkostesserin gewesen, bis sie 6-12 Monate vor Studienbeginn ihre Ernährung auf strikt vegan umstellte. Die am häufigsten aufgenommene Omega-3-Fettsäure bei veganer Ernährung ist ALA, welche beispielsweise in Sojabohnen, Leinsamen und Walnüssen enthalten ist. ALA wird wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, nur in geringem Ausmaß in EPA und in vernachlässigbarer Menge in DHA umgewandelt. Dies erklärt den sehr niedrigen Omega-3 Index der Probandin.

Welch et al. zeigten in einer Studie mit 14 422 Teilnehmern allerdings, dass zwar die Aufnahme an Omega-3-Fettsäuren bei Nicht-Fisch-Essern um 57–80 % geringer als bei Fisch-Essern war, sich jedoch die im Plasma gemessenen Werte an Omega-3-Fettsäuren nicht in dem Ausmaß voneinander unterschieden. Die Autoren erklärten sich diese Diskrepanz mit einer womöglich größeren Synthese an Omega-3-Fettsäuren aus deren Vorläufern innerhalb der nicht-Fisch-essenden Studiengruppe (Welch et al. 2010).

Im Gegensatz dazu wurden in mehreren Studien bei Vegetariern deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen an Omega-3-Fettsäuren gemessen als bei Personen, die regelmäßig Fisch bzw. Fleisch konsumierten (Kornsteiner et al. 2008; Mann et al. 2006; Rosell et al. 2005). Auch in Bezug auf die Probandin aus der „triOMEG“-Studie wurde 2005 eine interessante Erkenntnis gewonnen. Rosell et al. stellten fest, dass die Omega-3-Werte nicht signifikant von der Dauer der vegetarischen oder veganen Ernährung beeinflusst werden. Demnach lässt sich vermuten, dass die endogene Produktion von EPA und DHA bei völlig tierloser Ernährung auf einem geringen aber stabilen Niveau bleibt (Rosell et al. 2005). Demzufolge wird der Omega-3-Wert der Probandin vermutlich auch bei Beibehaltung ihrer Ernährungsgewohnheiten nicht noch weiter absinken. Durch eine mit 98 Österreichern durchgeführte Studie ließ sich ebenfalls zeigen, dass eine vegetarische oder vegane Ernährung zu einem niedrigeren Omega-3-Wert und einem deutlich höheren Quotient aus Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Fleischkonsumenten führt (Kornsteiner et al. 2008).

Doch selbst verglichen mit Studien, die sich im Speziellen mit den Omega-3-Werten von Vegetariern und Veganern beschäftigten, ist der Wert der Probandin immer noch sehr gering. In einer Interventionsstudie mit 165 Vegetariern beispielsweise ließ sich nur bei 1 % der Teilnehmer ein Omega-3 Index von weniger als 2 % messen (Sarter et al. 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die strikt vegane Ernährung mit Verzicht auf jegliche Tierprodukte als einer der Hauptgründe für den extrem niedrigen Omega-3 Index von 1,92 % angesehen werden muss. Ein weiterer Faktor könnte eine im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung niedrigere Aktivität der Enzyme Δ -5- und Δ -6-Desaturase sein. Hierbei ist eine Varianz in der Expression der betreffenden Gene FADS 1 (fatty acid desaturase 1) und FADS 2 (fatty acid desaturase 2) beschrieben, was eine trotz hoher ALA- Zufuhr geringere Synthese von EPA (und DHA) zur Folge hätte (Rzehak et al. 2009).

4.3 Bioverfügbarkeit

Im Laufe der letzten Jahre wurden, wie schon erwähnt, viele Studien zur Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt. Dabei spielt vermutlich die Bioverfügbarkeit der Fettsäuren eine entscheidende Rolle. Die Bioverfügbarkeit ist das Maß, in dem ein Nährstoff in den Körperkreislauf aufgenommen und an die Stelle seiner physiologischen Aktivität transportiert werden kann (Schuchardt und Hahn 2013). In Abbildung 4.2 wird der natürliche Weg der Omega-3-Fettsäuren von der oralen Aufnahme über die Absorption im Gastrointestinal-Trakt bis zu ihrem Wirkungsort dargestellt.

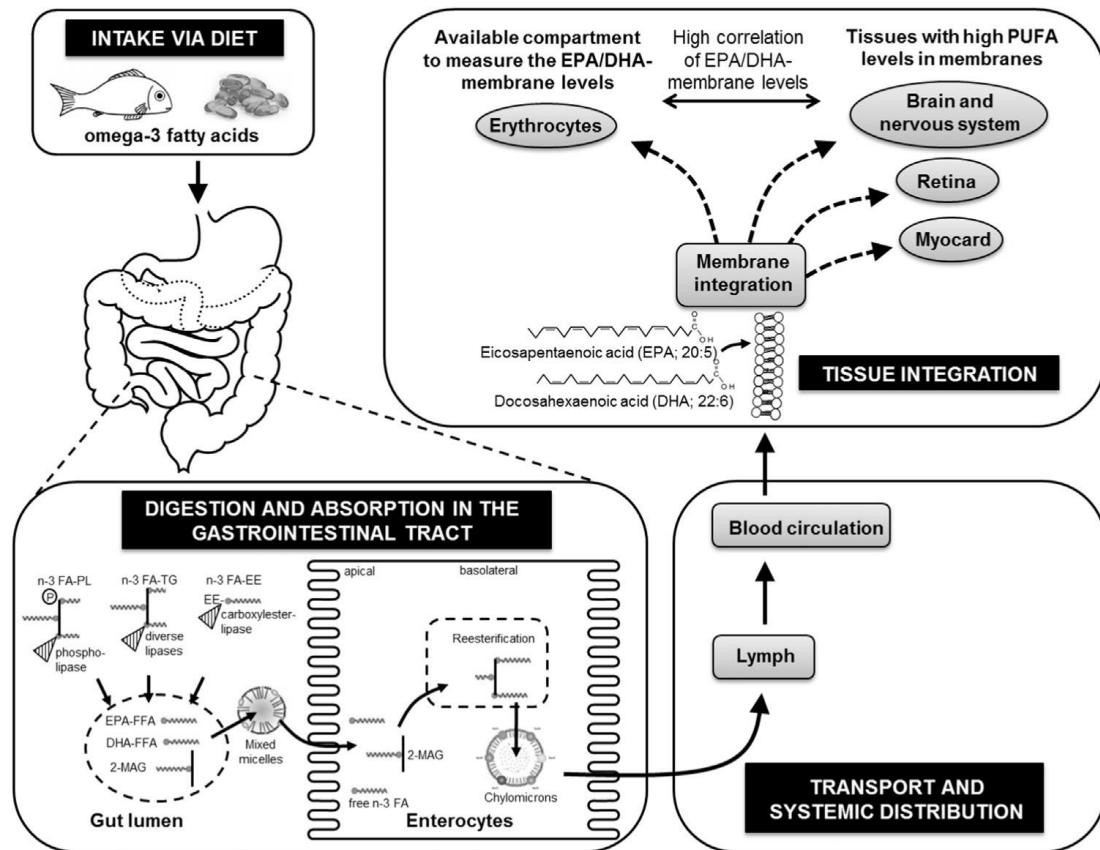


Abbildung 4.2: Der Weg der Omega-3-Fettsäuren von der Aufnahme in Form von Nahrung, über die Absorption im Darm und den Weg über Blut und Lymphe zu den Zielorganen, wo sie meist in die Membranen eingebaut werden (Schuchardt und Hahn 2013).

Die Bioverfügbarkeit der hier betrachteten Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA ist von einer Reihe an Faktoren abhängig, wie beispielsweise der spezifischen Emulgierung, interindividuellen Unterschieden, mit welchem Nahrungsmittel zusammen sie aufgenommen werden oder der vorliegenden chemischen Form der Fettsäuren (Schuchardt und Hahn 2013). Auf einige dieser Faktoren und deren möglichen Einfluss auf die hier beschriebene Interventionsstudie wird in diesem Kapitel detailliert eingegangen.

Es wird angenommen, dass die Bioverfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren abhängig von der chemischen Form, wie Abbildung 4.3 zeigt, differiert.

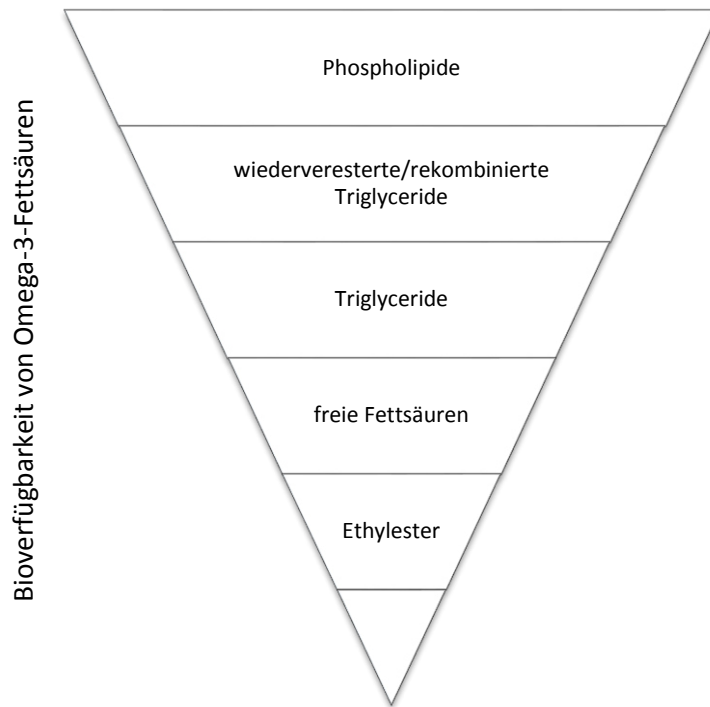


Abbildung 4.3: Bioverfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren abhängig von deren chemischen Form in absteigender Reihenfolge (nach (Schuchardt und Hahn 2013; Dyerberg et al. 2010))

Auch Offman et al. zeigten in einer Studie, dass die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA im Rahmen einer fettreduzierten Diät in Form von freien Fettsäuren signifikant höher ist als in Form von Ethylester, welche in der „triOMEG“-Studie verwendet wurden (Offman et al. 2013). Dyerberg et al. stellten ebenfalls fest, dass die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in Form von Ethylestern unterhalb der von natürlichem Fischöl oder wiederveresterten Triglyceriden liegt (Dyerberg et al. 2010). Die niedrigere Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in Form von Ethylestern im Vergleich zur Triglycerid-Form erklärt sich durch die geringere und langsamere Hydrolyse der Ethylester durch die Pankreaslipase (Lawson und Hughes 1988; El Boustani et al. 1987; Krokan et al. 1993).

Ob die chemische Form der einzige Grund für die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit ist untersuchten Köhler et al 2015 in einer Studie mit einer Einzeldosis von Krillöl, Krill-Mahlzeit oder Fischöl. Hierfür nahm das Probandenkollektiv eine vergleichbare Menge an Omega-3-Fettsäuren mittels einer der drei Möglichkeiten auf und die Bioverfügbarkeit der Fettsäuren wurde im Anschluss gemessen. Dabei zeigte sich, dass die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in der Krillöl-Gruppe höher als die in den beiden anderen Gruppe war, wohingegen die Bioverfügbarkeiten von EPA und DHA in der Krill-Mahlzeit-Gruppe und der Fischöl-Gruppe vergleichbar waren (Köhler et al. 2015). Beachtenswert ist hierbei, dass in Krill-Öl und Krill-Mahlzeit EPA und DHA in Phospholipid-Form vorliegen, während in Fischöl diese Fettsäuren als Triglycerid gebunden sind. Dieses Ergebnis zeigt, dass wohl nicht allein die chemische Form die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA beeinflusst. Auch

Hussey et al. zeigten dies indem sie die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in gewöhnlicher Ethylester-Form und in emulgierter Ethylester-Variante verglichen. Hierbei zeigte sich eine um ein Vielfaches höhere Bioverfügbarkeit der emulgierten Form (Hussey et al. 2012).

Eine Arbeit von West et al. hat im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Punkten keinen nennenswerten Unterschied in der Bioverfügbarkeit von wiederveresterten Triglyceriden, unmodifizierten Triglyceriden und Ethylestern gefunden. Die Ergebnisse basieren auf Messungen im Plasma (Triglyceride, freie Fettsäuren und Phosphatidylcholin) nach 12-wöchiger Substitution (West et al. 2016).

Die Substitution von täglich 250 mg EPA und DHA in Form von Ethylestern führte in der „triOMEG“-Studie zu einem Anstieg des Omega-3 Index von durchschnittlich $1,54 \pm 0,75$ % oder relativ betrachtet um 36,8 %. Dieser Anstieg war, auch in Anbetracht der verwendeten Ethylester, um ein Vielfaches größer als die erwartete Steigerung von 0,6 % (Kapitel 2.4).

Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich sehr gute Resorption von EPA und DHA als Ethylester in der vorliegenden Arbeit liefern die als Matrix verwendeten Wurstprodukte. Schon 1988 wurde in einer Studie gezeigt, dass EPA und DHA in Form von Ethylestern im Rahmen eines fettreichen Essens deutlich besser vom Körper aufgenommen werden als mit einer fettarmen Mahlzeit (Lawson und Hughes 1988). Auch eine weitere Studie bestätigte, dass Omega-3-Fettsäuren, wenn sie mit einer fettreichen Mahlzeit zugeführt werden, in Triglycerid- oder Ethylester-Form gleich gut resorbiert werden (Nordøy et al. 1991) Diese Bedingung ist mit den relativ fettreichen Wurstprodukten erfüllt. Der deutliche Anstieg des Omega-3 Index in der hier durchgeführten Studie zeigt, dass die Omega-3-Fettsäuren trotz einer nicht optimalen chemischen Darreichungsform durchaus eine gute Bioverfügbarkeit haben können, wenn andere Parameter, wie beispielsweise die Matrix geeignet gewählt sind.

Ein weiterer Faktor für den beobachteten guten Anstieg des Omega-3 Index besteht in dem ausgewählten Studienkollektiv. So wurden nur Probanden mit einem niedrigen Ausgangs-Omega-3 Index von < 5 % und einem normalen BMI eingeschlossen. Es ist beschrieben, dass Personen mit einem niedrigen Omega-3 Index und Personen mit niedrigerem Körpergewicht besser auf eine Supplementation von EPA und DHA ansprechen (Flock et al. 2013a; Keenan et al. 2012; Cao et al. 2006). Weitere Einflussfaktoren auf die Höhe des Omega-3 Index, neben der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren, stellen u. a. ein Diabetes mellitus, Adipositas und das Alter dar (von Schacky 2011). Sands et al. zeigten in einer Studie mit 163 Erwachsenen, dass der Omega-3 Index bei Diabetes und Adipositas sinkt, mit steigendem Alter hingegen zunimmt (Sands SA et al. 2005). Um die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie nicht dadurch zu beeinflussen, wurden (insulinpflichtige) Diabetiker und Personen mit einem BMI > 30 kg/m² von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Zwei der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Wurstprodukte (Weißwurst und Bratwurst) mussten vor dem Essen noch erhitzt werden. Der trotzdem hohe Anstieg des Omega-3 Index und die dadurch gezeigte gute Bioverfügbarkeit bestätigt frühere Ergebnisse, dass Erhitzen im Allgemeinen nicht den

Gehalt von EPA und DHA verringert (Gladyshev et al. 2006). Einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit durch Erhitzen von mit Omega-3 Fettsäuren angereicherten Lebensmitteln lässt sich durch die vorliegende Arbeit jedoch nicht ausschließen. Zur Abklärung dieser Fragestellung sind in Zukunft weitere Studien nötig.

Die in der hier durchgeführten Interventionsstudie erhobenen Daten verdeutlichen die Wichtigkeit einer Analyse der Bioverfügbarkeit der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA, wenn diese über neue Quellen, wie beispielsweise „Functional Food“, aufgenommen werden.

4.3.1 Interindividuelle Variabilität

Bei der Auswertung der erhobenen Daten fiel auf, dass die Probanden mit einem sehr unterschiedlich starken Anstieg des Omega-3 Index auf die Gabe von 250 mg EPA und DHA reagierten. Trotz eines homogenen Omega-3 Index-Ausgangswertes variierte der Anstieg stark zwischen 0,36 % und 3,07 %. In einer früheren Interventionsstudie von Köhler et al. konnte eine um den Faktor 13 interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit gezeigt werden (Köhler et al. 2010). Dies wurde in der Zwischenzeit auch durch weitere Studien bestätigt (Köhler et al. 2015; Schuchardt und Hahn 2013).

Es erscheint unwahrscheinlich, dass diese starke Variabilität einzig durch eine möglicherweise mangelnde Compliance einiger Teilnehmer zu erklären sein sollte. Einerseits, da bei der Auswahl der Probanden auf gute Compliance geachtet wurde und diese nach vier und acht Wochen zudem erfragt wurde und andererseits, da die Schwankung so deutlich ist, dass sie nicht auf einige Male des „Nicht-Essens“ zurückgeführt werden kann. Auf weitere mögliche Ursachen wird im Folgenden eingegangen.

Es gibt mehrere Faktoren, die die interindividuelle Bioverfügbarkeit der Omega-3-Fettsäuren beeinflussen. Einer, der von mehreren Autoren bestätigt wurde, ist der Ausgangs-Omega-3-Wert. Personen mit einem ohnehin schon höheren Omega-3-Basislevel zeigen ein langsames Ansteigen und mit steigender Dosis stellt sich eine mögliche Sättigung ein. So zeigte sich beispielsweise in einer Studie von Cao et al., dass bei Zufuhr von DHA der Anstieg dieser Fettsäure bei Personen mit höheren Ausgangswerten langsamer als bei Personen mit niedrigeren Ausgangswerten ist (Cao et al. 2006). Auch in der hier durchgeführten Studie zeigte sich bei den Probanden mit einem niedrigeren Ausgangswert des Omega-3 Index ein größerer Anstieg dessen. Abbildung 4.4 zeigt eben diesen Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert des Omega-3 Index und dem Anstieg nach achtwöchiger Studiendauer. Hierfür wurde der Omega-3 Index aller Teilnehmer der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt des Studienanfangs auf die X-Achse und den dazugehörigen Anstieg des Wertes durch die Studie auf die Y-Achse aufgetragen. Die abfallende Gerade zeigt die Tendenz, dass Probanden mit einem höheren Ausgangswert einen geringeren Anstieg des Omega-3 Index zeigen. Eingrenzend muss allerdings festgehalten werden, dass sich lediglich eine Tendenz zeigt und bei dem kleinen Probandenkollektiv von 22 in der Verum-Gruppe keine generelle Aussage zulässig ist. Des Weiteren zeigen sich bei Einzelnen auch deutliche Abweichungen von der Geraden, was unter anderem auch auf die hohe interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit und somit auf weitere Einflussfaktoren hinweist.

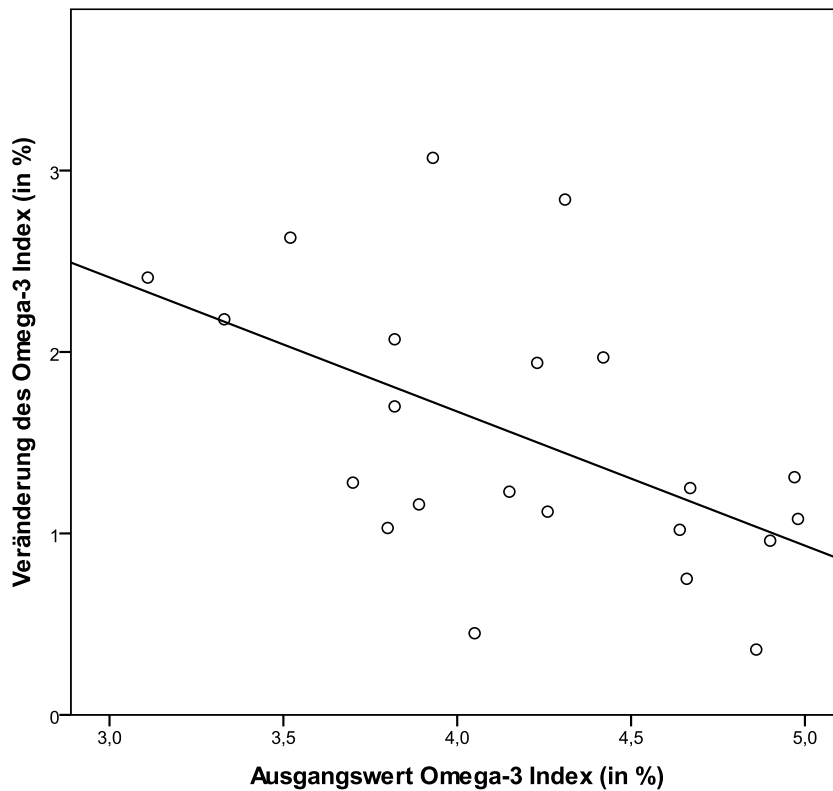


Abbildung 4.4: Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert des Omega-3 Index und dem Anstieg nach acht-wöchiger Substitution mit 250 mg EPA und DHA

Bei der weiteren Suche nach Ursachen für die interindividuelle Variabilität stößt man auf das Körpergewicht. Flock et al. zeigte in einer Placebo-kontrollierten Interventionsstudie mit jungen, gesunden Teilnehmern, die wenig bis keinen Fischkonsum angaben, dass ein niedriges Körpergewicht mit einem besseren Ansprechen auf die Omega-3-Fettsäuregabe assoziiert war (Flock et al. 2013b). Da auch in der „triOMEG“-Studie ein BMI-Wert über 30 kg/m² ein Ausschlusskriterium darstellte, ist das Probandenklientel in der Verum-Gruppe mit einem Durchschnitts-BMI von 24,3 kg/m² normalgewichtig und zeigte mit einer Standardabweichung von 2,7 kg/m² zudem keine großen Schwankungen. Das erklärt das gute Ansprechen auf die zugeführten Omega-3-Fettsäuren, allerdings nicht die großen interindividuellen Unterschiede. Ein Zusammenhang zwischen BMI und Veränderung des Omega-3 Index konnte nicht nachgewiesen werden, bei allerdings auch nur eingeschränktem BMI-Bereich (< 30 kg/ m²).

Wie bereits in Kapitel 4.3 erläutert, stellt die Matrix der zugeführten Omega-3-Fettsäuren einen weiteren wichtigen Faktor in Bezug auf die Bioverfügbarkeit dar. In der hier untersuchten Interventionsstudie erhielten alle Probanden die gleiche fettreiche Mahlzeit (Wurst), weswegen dies in diesem Fall wohl keinen relevanten Faktor in der Untersuchung der Ursachen für die interindividuelle Variabilität darstellt.

Auch Nikotinkonsum hat vermutlich einen Einfluss auf den Omega-3 Index. Hibbeln et al. zeigten in einer placebo-kontrollierten Studie mit schizophrenen bzw. schizoaffektiven Patienten, dass

Nikotinkonsum invers mit dem Ausgangs-Omega-3 Index assoziiert ist (Hibbeln et al. 2003). Wohingegen sich in einer mit 456 Teilnehmern in Japan durchgeführten Studie keine signifikante Korrelation zwischen Nikotin und dem Omega-3 Index zeigte (Itomura et al. 2008). In der hier durchgeführten Screeninguntersuchung wurde keine Frage zum Nikotinkonsum der Probanden gestellt, so dass darüber keine Aussage möglich ist.

In der eben erwähnten japanischen Studie zeigte sich außerdem, dass physische Aktivität invers mit dem Omega-3 Index verknüpft war. Es gibt dafür noch keine sichere Erklärung, aber eine mögliche besteht in der Annahme, dass EPA und DHA bevorzugt für die Energieproduktion abgebaut werden. EPA und DHA eignen sich vermutlich nicht gut für die Einlagerung im Fettgewebe, weshalb sie bevorzugt bei Bedarf abgebaut werden (Itomura et al. 2008). In der bereits erwähnten Studie mit 106 Leistungswintersportlern zeigte sich passend hierzu ein niedriger Omega-3 Index von $4,97 \pm 1,19$ % (von Schacky et al. 2014). Dieser Ansatz bietet eine mögliche Erklärung für die relativ niedrigen Ausgangswerte des Omega-3 Index bei dem „triOMEG“-Probandenkollektiv, in dem viele Freizeitsportler waren. Allerdings legt diese Studie, die keinen Unterschied in Bezug auf den Omega-3 Index im Vergleich zwischen Leistungssportlern und den in der „triOMEG“-Studie untersuchten normalgewichtigen Freizeitsportlern zeigt, die Vermutung nahe, dass der Metabolismus allenfalls einen geringen Einfluss auf den Omega-3 Index hat. Einschränkend bleibt festzuhalten, dass das hier untersuchte Studienkollektiv nicht explizit nach sportlichen Aktivitäten befragt wurde und die zwei verglichenen Studien jeweils eine geringe Fallzahl aufwiesen.

In einer Studie mit 198 Teilnehmern in Spanien zeigte sich die EPA- und DHA-Aufnahme als der Haupteinflussfaktor auf den Omega-3 Index, aber überraschenderweise erklärte er nur 12 % der Variabilität. Wie in der zuvor erwähnten Studie konnte auch hier ein inverser Zusammenhang zu Nikotinkonsum, allerdings ein direkter zu physischer Aktivität festgestellt werden (Sala-Vila et al. 2011). Wie es hier in Bezug auf den Einflussfaktor Aktivität zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt, kann nicht abschließend geklärt werden. Mögliche Gründe sind die unterschiedlichen Populationen mit japanischen bzw. spanischen Teilnehmern, sowie relativ geringe Fallzahlen.

Als letzte Einflussgröße wird hier noch kurz auf einen bei weitem noch nicht vollständig erforschten und verstandenen Punkt eingegangen: der genetische Einfluss auf die Stoffwechselwege der Omega-3-Fettsäuren. Lemaitre et al. zeigten in einer groß angelegten Studie mit 8866 Teilnehmern, dass bekannte Variationen in den Stoffwechsel-Genen und in einem Glucokinase-Regulator (GCKR) die Plasmaphospholipid-Level der Omega-3-Fettsäuren bei Teilnehmern mit europäischen Wurzeln beeinflussen (Lemaitre et al. 2011). Da in der hier durchgeführten Studie keine genetischen Tests durchgeführt wurden, kann in diesem Fall keine Aussage über den Zusammenhang zwischen der interindividuellen Variabilität und den genetischen Voraussetzungen getroffen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Aussage über die durchschnittliche Dosis-Wirkungs-Beziehung durch eine Supplementation mit EPA und DHA auf den Omega-3 Index einer ganzen Bevölkerung gemacht werden kann. Für ein Individuum ist diese Aussage aber wegen der hohen interindividuellen Variabilität faktisch unmöglich. Weitere Studien sind nötig um die Größe

des Einfluss der hier aufgezählten Faktoren zu klären und somit eine Vorhersage für die individuelle Antwort des Omega-3 Index in qualitativer Weise machen zu können.

4.3.2 Vergleich zu anderen Bioverfügbarkeitsstudien

Um den mittels der „triOMEG“-Wurstwaren erreichten Anstieg des Omega-3 Index besser einordnen zu können, wurde das Ergebnis mit 34 Interventionsstudien verglichen. In Kapitel 2.7.3 wurden bereits die Einschlusskriterien in diesen Vergleich aufgezählt. Trotz der nach diesen Kriterien sorgfältig durchgeführten Recherche und Auswahl der Studien ist es kaum möglich eine absolut korrekte Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeiten zu erreichen. Gründe hierfür sind u. a. die Unterschiede im Ausgangs-Omega-3 Index, in der Dosierung, in den Komorbiditäten, in der Altersstruktur, im Geschlecht, im Nikotinkonsum, im körperlichen Aktivitätsniveau, der Darreichungsform und Begleitmahlzeit und in den sehr unterschiedlich großen Studienpopulationen. In Tabelle 4.2 sind die wichtigsten Parameter der in den Vergleich einbezogenen Studien aufgeführt.

Tabelle 4.2: Die wichtigsten Punkte der verglichenen Interventionsstudien

Chemische Form	Studiendauer (in Wochen)	N ¹	Ausgangswert O-3-I (in % ± SA)	Dosis EPA+DHA (in mg/Tag)	Δ O-3-I (in %)	Δ O-3-I (in %)		Studie
						/ 100 mg EPA+DHA		
Ethylester	2	9	3,30 ^a	3320	0,87	0,03		(Hussey et al. 2012)
Ethylester	8	22	4,18 ± 0,54	250	1,54	0,62		„triOMEG“-Studie
Ethylester	8	40	6,50 ± 1,46	3084	3,80	0,12		(Hedengran et al. 2015)
Ethylester	8	24	5,1 ^a	3320	3,5	0,11		(Metkus et al. 2013)
Ethylester	8	26	4,46 ± 1,13	907	2,03	0,22		(Skulas-Ray et al. 2011)
Ethylester	8	26	4,46 ± 1,13	3630	4,33	0,12		(Skulas-Ray et al. 2011)
Ethylester	8,6	44	3,50 ^a	2500	3,20	0,13		(Dretsch et al. 2014)
Ethylester	10	62	4,6 ± 1,5	1680	3	0,18		(Carney et al. 2009)
Ethylester	10	36	4,6 ± 1,6	1680	2,9	0,17		(Carney et al. 2010)
Ethylester	12	15	3,91 ± 0,3	440	0,2	0,05		(Krul et al. 2012)
Ethylester	12	18	3,54 ± 0,26	1300	1,69	0,13		(Krul et al. 2012)
Ethylester	12	16	3,81 ± 0,23	2700	2,94	0,11		(Krul et al. 2012)
Ethylester	12	11	7,9 ± 3,7	2520	3,4	0,13		(Lee et al. 2015)
Ethylester	12	12	8,27 ± 0,77	1740	2,51	0,14		(Park et al. 2015)
Ethylester	16	122	3,74 ^a	3360	7,24	0,22		(Maki et al. 2011)
Ethylester	16	30	3,7 ^a	3360	5,4	0,16		(Shearer et al. 2012a)
Ethylester	16	43	4,13 ^a	720	3,69 ^a	0,51		(Widenhorn-Muller et al. 2014)
Ethylester	26,1	45	7,4 ± 1,76	1680	4,82	0,29		(Neubronner et al. 2011)
Ethylester	26,1	39	^c	1680	4,84	0,29		(Schuchardt et al. 2011)
Ethylester	26,1	39	7,6 ± 1,8	1680	4,83	0,29		(Schuchardt et al. 2014a)
Fischöl	4	40	5,2 ± 1,7	4400	4,0	0,09		(Grenon et al. 2015)
Fischöl	8	20	4,92 ^a	1200	2,80	0,23		(Dewell et al. 2011)
Fischöl	8	20	6,77 ^a	3600	6,30	0,18		(Dewell et al. 2011)
Fischöl	8	21	4,04 ^a	3360	4,14	0,12		(Gidding et al. 2014)
Fischöl	8	21	4,35 ^a	3360	3,58	0,11		(Gidding et al. 2014)
Fischöl	12	7	9,16 ± 1,74	2520	5,08	0,20		(An et al. 2012a)

Diskussion

Fischöl	12	12	5,74 ± 1,37	2700	5,17	0,19	(Schmidt et al. 2015)
Fischöl	12	10	5,24 ± 0,7	2700	5,46	0,20	(Schmidt et al. 2012a)
Fischöl	12	10	4,90 ± 1,8	2700	4,94	0,18	(Schmidt et al. 2012a)
Fischöl	12	9	5,32 ± 0,74	2700	5,45	0,20	(Schmidt et al. 2012b)
Fischöl	12	7	4,87 ± 1,83	2700	5,05	0,19	(Schmidt et al. 2012b)
Fischöl	16	12	4,33 ^a	485	1,83	0,38	(Harris et al. 2007a)
Fischöl	21,7	23	4,29 ± 0,22	300	1,90	0,63	(Flock et al. 2014)
Fischöl	21,7	21	4,28 ± 0,23	600	2,54	0,42	(Flock et al. 2014)
Fischöl	21,7	24	4,31 ± 0,22	900	3,22	0,36	(Flock et al. 2014)
Fischöl	21,7	24	4,28 ± 0,22	1800	5,21	0,29	(Flock et al. 2014)
Fischöl	21,7	22	4,7 ± 0,9	500	3,2	0,64	(Harris und von Schacky 2004)
Fischöl	24	64	5,03 ± 0,22	1200	3,38	0,28	(DeFina et al. 2011)
Fischöl	26,1	25	3,74 ± 2,02	2520	8,39	0,33	(An et al. 2012b)
Fischöl	26,1	20	4,7 ± 1,1	1000	4,3	0,43	(Harris et al. 2004)
Fischöl	26,1	180	5,5 ± 1,8	3360	4,46	0,13	(Heydari et al. 2016)
Krillöl	12	53	3,66 ± 0,90	100	0,31	0,31	(Berge et al. 2014)
Krillöl	12	53	3,56 ± 0,82	200	0,63	0,32	(Berge et al. 2014)
Krillöl	12	51	4,00 ± 0,88	400	1,17	0,29	(Berge et al. 2014)
Krillöl	12	58	3,65 ± 0,70	800	2,65	0,33	(Berge et al. 2014)
Triglycerid	8	40	4,37 ± 0,51	500	2,43	0,49	(Köhler et al. 2010)
reTG ^d	12	10	5,24 ^a	2700	5,45	0,20	(Schuchardt et al. 2014b)
reTG ^d	12	10	4,87 ^a	2700	5,22	0,19	(Schuchardt et al. 2014b)
reTG ^d	26,1	41	7,0 ± 1,9	1680	6,25	0,37	(Neubronner et al. 2011)
reTG ^d	26,1	34	^c	1680	6,20	0,37	(Schuchardt et al. 2011)
reTG ^d	26,1	34	7,11 ± 1,91	1680	6,20	0,37	(Schuchardt et al. 2014a)
Emulsion	2	10	3,15 ^a	657	0,95	0,14	(Hussey et al. 2012)
Emulsion	2	8	3,34 ^a	1314	1,22	0,09	(Hussey et al. 2012)
Emulsion	2	10	3,14 ^a	2628	2,18	0,08	(Hussey et al. 2012)
Acylglycerol	8	39	6,80 ± 1,93	2697	4,30	0,16	(Hedengran et al. 2015)
Mikroalgen	16	160	6,5 ^a	1600	3,7	0,23	(Singhal et al. 2013)
Fischmahlzeit	16	11	4,02 ^a	485	2,15	0,44	(Harris et al. 2007a)

¹ N = Anzahl der Studienteilnehmer; ^a Standardabweichung nicht angegeben; ^b Keine genauere Bezeichnung angegeben;

^c Keine Werte angegeben; ^d wiederverestertes Triglycerid

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 4.5 die Veränderung des Omega-3 Index abhängig von der Menge an zugeführten Omega-3-Fettsäuren gruppiert nach der chemischen Struktur. Die hier untersuchten „triOMEG“-Wurstprodukte sind als grüne Raute dargestellt. Der Einfluss der Dosis auf den Anstieg des Omega-3 Index aller hier verglichenen Studien zeigt die eingefügte schwarze Regressionsgerade. Die grüne Gerade zeigt diesen Zusammenhang nur für die Studien, in denen die Omega-3-Fettsäuren in Ethylesterform zugeführt wurden, die „triOMEG“-Studie inbegriffen. Hierbei sieht man, dass es bei diesen Studien zu einem etwas geringeren Anstieg des HS-Omega-3 Index kam, verglichen mit allen Studien. Nicht berücksichtigt wurden in dieser Darstellung jedoch Unterschiede in der Dauer der Intervention und im Ausgangs-HS-Omega-3 Index.

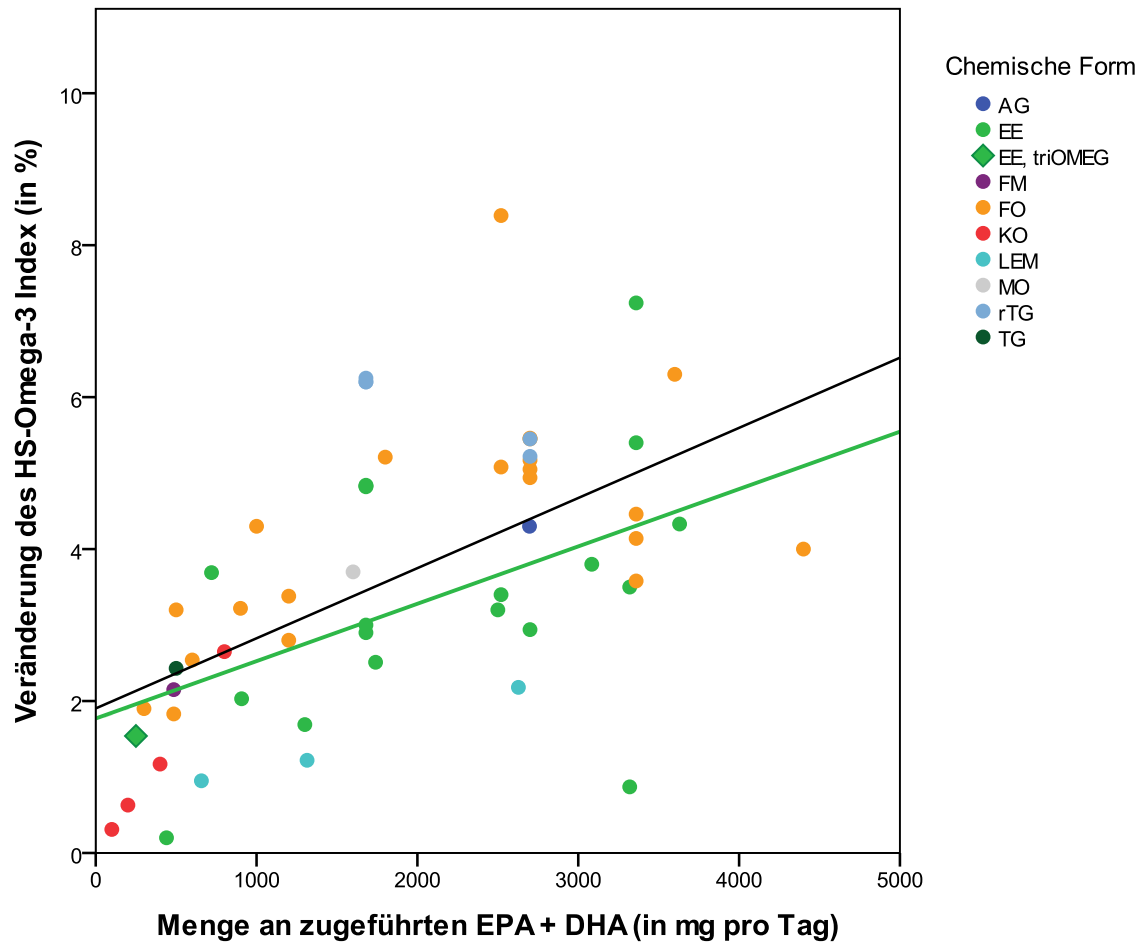


Abbildung 4.5: Darstellung der absoluten Veränderung des Omega-3 Index abhängig von der zugeführten Menge an Omega-3-Fettsäuren gruppiert nach der chemischen Struktur („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Abbildung 4.6 zeigt daher den Zusammenhang zwischen der Veränderung des HS-Omega-3 Index und der Dauer der Studie gruppiert nach der chemischen Form ohne jedoch auf die zugeführte Menge einzugehen. In dieser Abbildung liegt die „triOMEG“-Studie wiederum etwas unterhalb des Durchschnitts, der mithilfe der schwarzen Gerade für alle verglichenen Studien, und mit der grünen Gerade, die nur die Studien mit Ethylester einschließt, dargestellt ist. Außerdem zeigt sich, dass die Studien, welche die Omega-3-Fettsäuren in Form von Ethylestern zugeführt haben mit zunehmender Dauer der Studie zu einer etwas größeren Veränderung des HS-Omega-3 Index führt (steilere grüne Gerade).

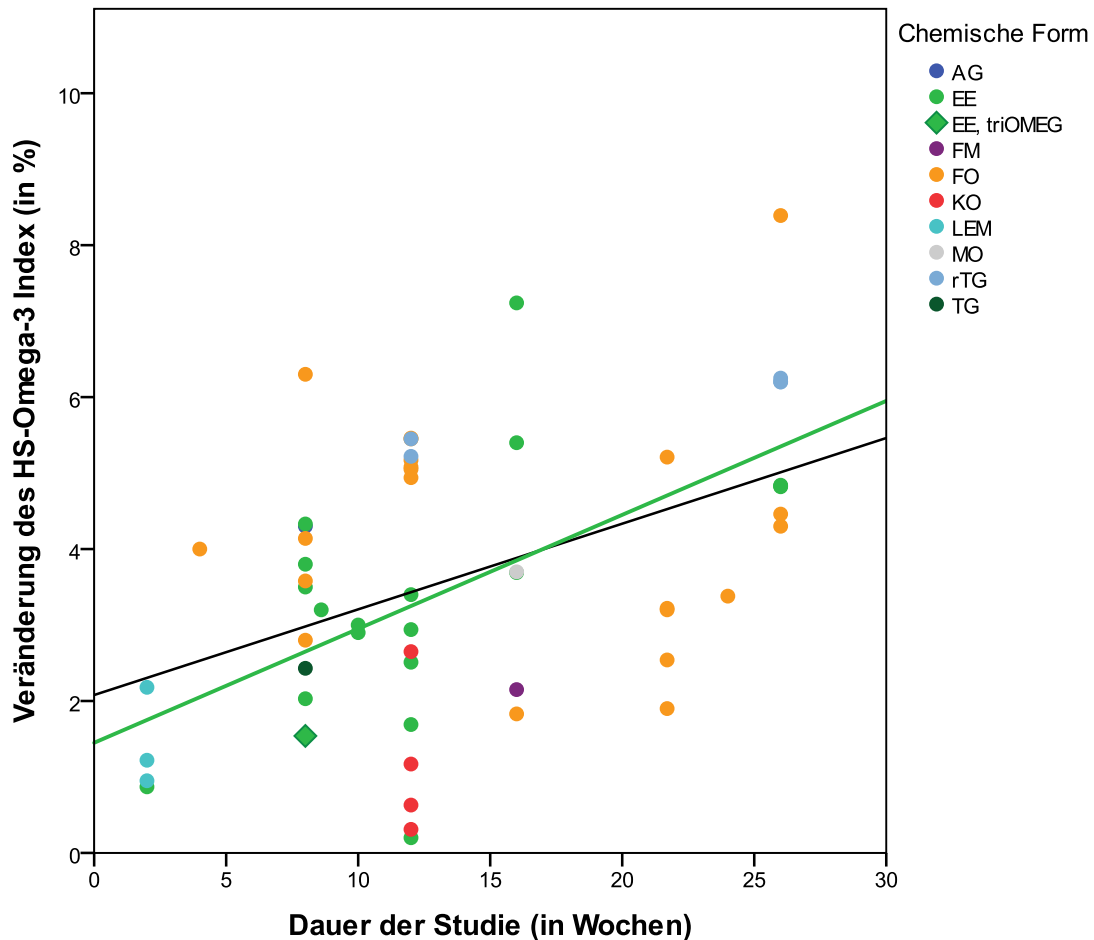


Abbildung 4.6: Veränderung des HS-Omega-3 Index abhängig von der Dauer der Studie, gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Um nun die Menge und die Dauer der verglichenen Studien in einer Graphik darzustellen, wurde die Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg an zugeführten Omega-3-Fettsäuren in Abhängigkeit von der Dauer der Studie in Abbildung 4.7 aufgetragen. Dabei zeigt sich, dass die „triOMEG“-Wurstprodukte zu einem überdurchschnittlich hohen Anstieg des Omega-3 Index führten, da der Omega-3 Index in Bezug zur geringen Dosis von 250 mg EPA und DHA überproportional anstieg (grüne Raute). Da andere Interventionsstudien, die ebenfalls Omega-3-Fettsäuren in Ethylester-Form zuführten, nicht zu einem ebenso hohen Anstieg des Index führten scheint die chemische Form nicht der entscheidende Faktor zu sein. Es zeigte sich sogar, dass die Studien, die Ethylester verwendeten einen durchschnittlich etwas geringeren Anstieg des HS-Omega-3 Index pro 100 mg EPA+DHA zeigten als alle untersuchten Studien (grüne Gerade mit geringerer Steigung als schwarze Gerade). Ein möglicher Grund für den überdurchschnittlichen Anstieg in der „triOMEG“-Studie ist, dass die hier untersuchten Wurstprodukte eine gute Matrix für die Supplementation von Omega-3-Fettsäuren

bieten. Außerdem führten die strengen Ein- und Ausschlusskriterien (u. a. Omega-3 Index < 5 %) der „triOMEG“-Studie für ein nahezu optimales Studienkollektiv einer Bioverfügbarkeitsstudie.

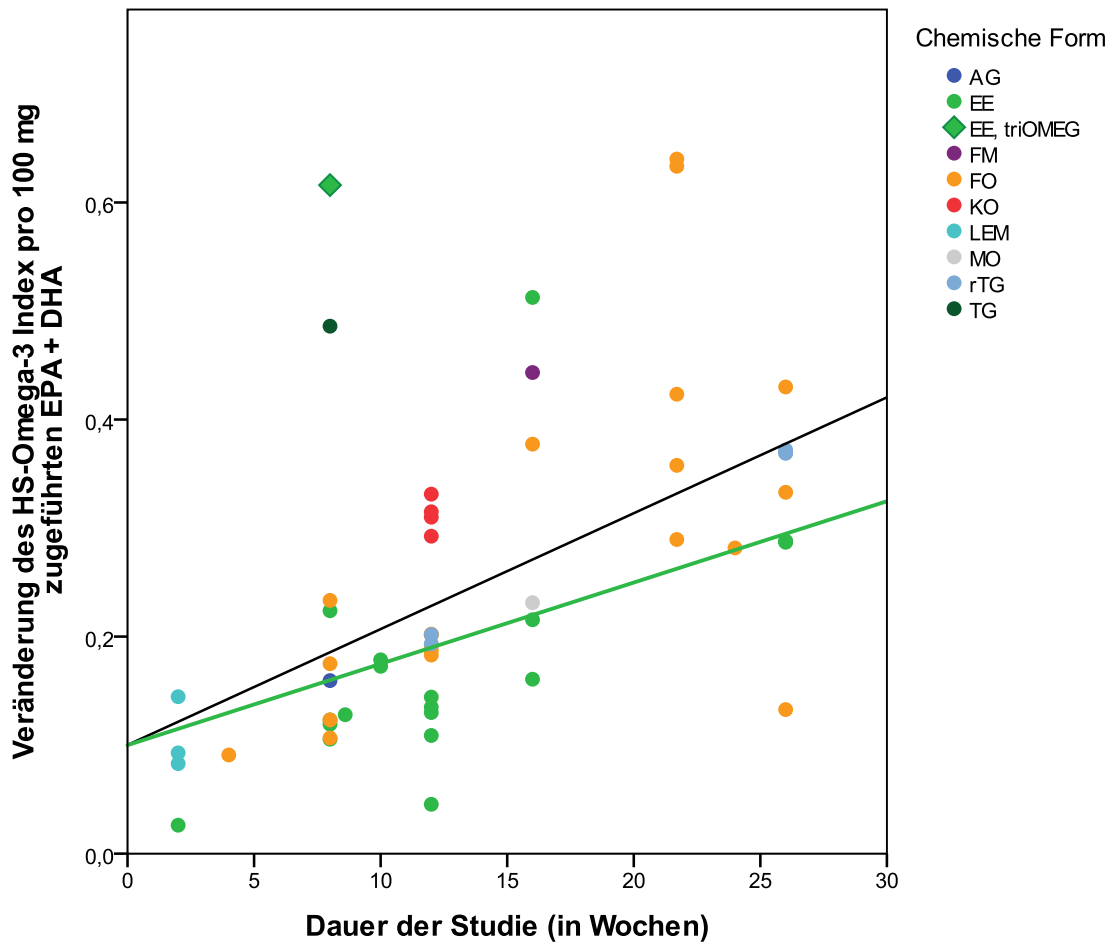


Abbildung 4.7: Veränderung des „HS-Omega-3 Index“ pro 100 mg zugeführten EPA und DHA pro Tag abhängig von der Dauer der Studie gruppiert nach der chemischen Form der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Ein ebenso interessantes Ergebnis zeigt sich beim Auftragen der Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg an EPA und DHA-Aufnahme zur zugeführten Menge an EPA und DHA in Abbildung 4.8. Hier liegt die als grüne Raute eingezeichnete „triOMEG“-Studie wiederum deutlich über dem Durchschnitt aller verglichener Studien (schwarze Gerade). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass das Optimum des HS-Omega-3 Index, wie bereits in Kapitel 4.2 beschrieben, zwischen 8 und 11 % liegt und bisher keine Werte über 21 % gemessen wurden (von Schacky 2011). Daraus lässt sich folgern, dass der HS-Omega-3 Index einer Sättigung unterliegt.

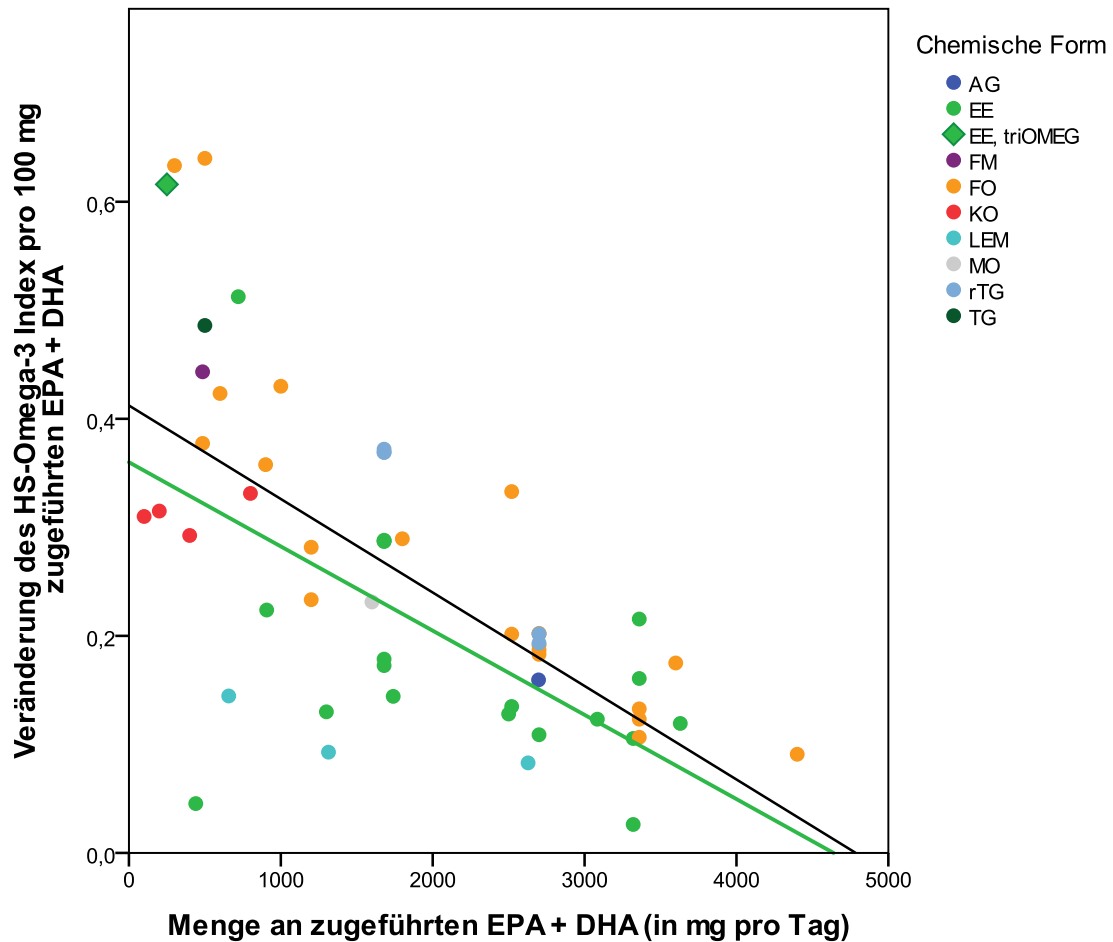


Abbildung 4.8: Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg zugeführten EPA und DHA in Bezug auf die Menge an zugeführten EPA und DHA gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Eine ebenfalls schon erwähnte Ursache, die für den starken Anstieg mitverantwortlich sein kann, ist der niedrige Ausgangs-Omega-3 Index, der zu einem hohen Anstieg dessen führt. Um die Einwirkung dieses Punktes zu untersuchen wurde in Abbildung 4.9 die Veränderung des HS-Omega-3 Index in Bezug auf dessen Ausgangswert dargestellt. Hierbei zeigt sich die Veränderung des HS-Omega-3 Index durch die „triOMEG“-Studie (grüne Raute) wiederum unterhalb des Durchschnitts sowohl aller verglichene Studien (schwarze Gerade) als auch nur der Studien, die Omega-3-Fettsäuren als Ethylester zuführten (grüne Gerade).

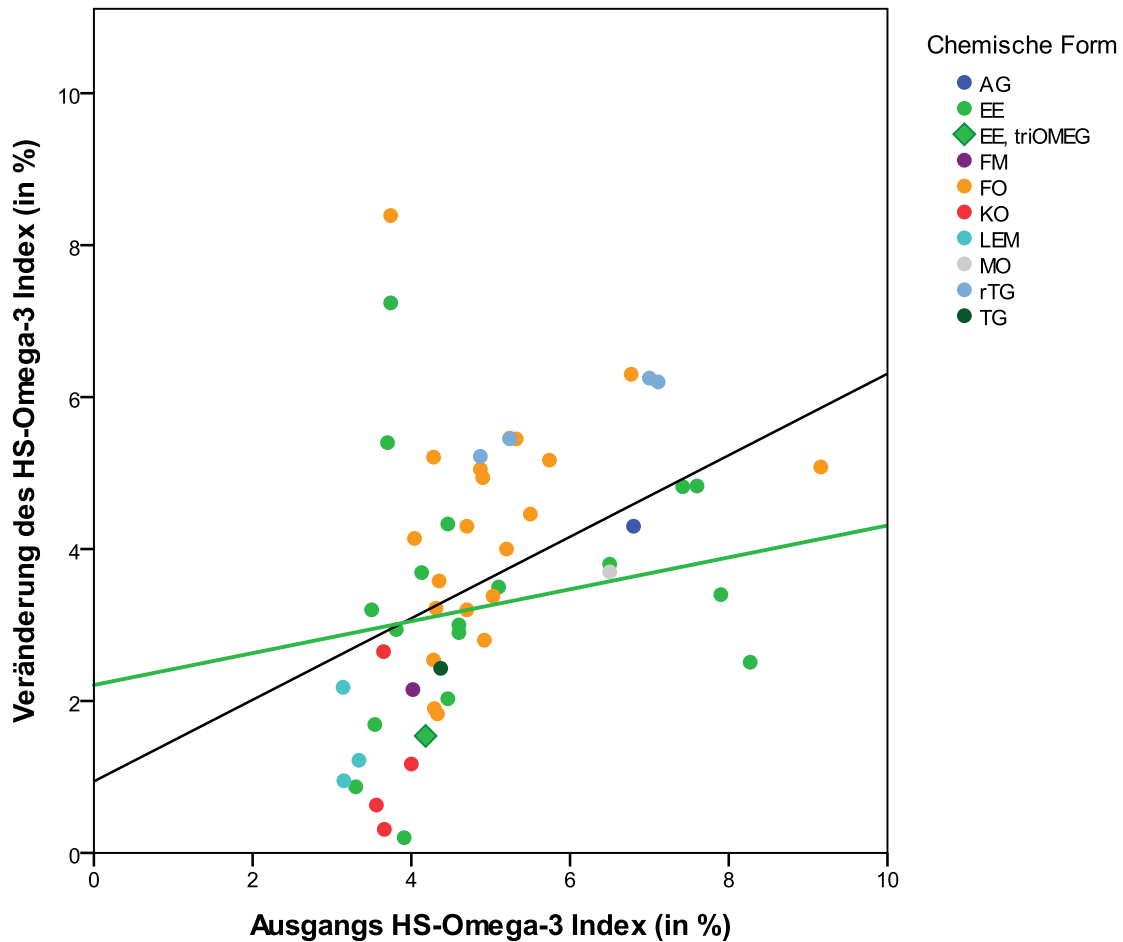


Abbildung 4.9: Veränderung des HS-Omega-3 Index (absolut, in %) in Bezug auf den Ausgangs-Omega-3 Index (in %) gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Abbildung 4.10 zeigt das Ergebnis, wenn der Ausgangs-Omega-3 Index wiederum zur Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg zugeführtem EPA und DHA aufgetragen wird. Hierbei zeigt die „triOMEG“-Studie im Vergleich zu den Interventionsstudien, die ebenfalls einen Ausgangs-Omega-3 Index < 5 % hatten, eine deutlich größere Veränderung des HS- Omega-3 Index pro 100 mg EPA und DHA (grüne Raute). Ebenfalls in der Abbildung 4.10 zu sehen ist, dass sich auch bei den hier ausgewählten Studien eine mit zunehmendem Ausgangs-Omega-3 Index geringere Steigerung dessen erzielen ließ (vgl.Kapitel 4.3.1). Interessanterweise zeigt sich beim Blick ausschließlich auf Studien, in denen die Omega-3-Fettsäuren in Ethylesterform zugeführt wurden, dass ein höherer Ausgangs-Omega-3 Index nicht zu einem geringeren Anstieg pro 100 mg zugeführten Omega-3-Fettsäuren führte (leicht steigende grüne Gerade). Einschränkend muss erwähnt werden, dass für eine abschließende Aussage zu diesem Thema zu wenige Studien in den Vergleich eingeschlossen werden konnten.

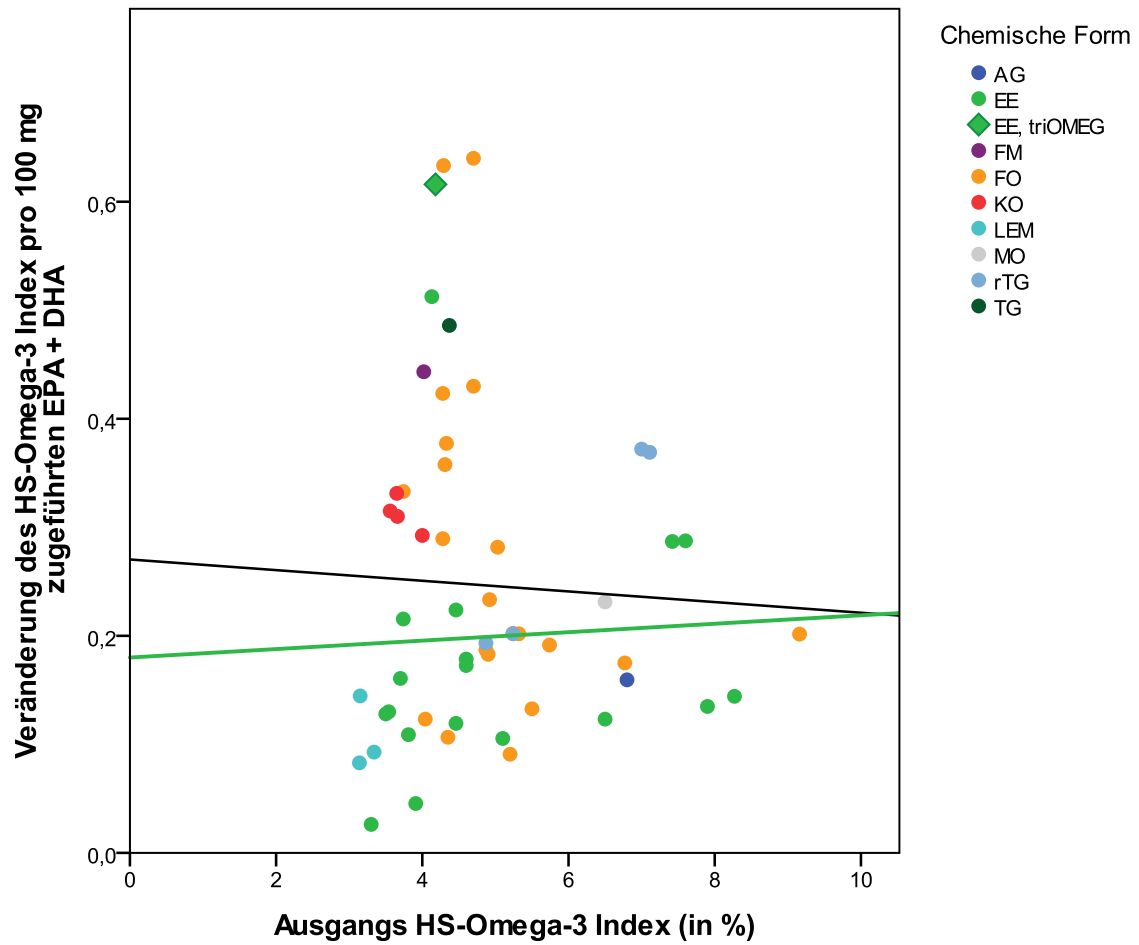


Abbildung 4.10: Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg in Bezug auf den Ausgangswert (in %) gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)

Als letzten Punkt im Vergleich der Interventionsstudien wird noch auf die unterschiedliche Dauer der Studien eingegangen. Die Messung des HS-Omega-3 Index wird, wie in Kapitel 2.7.1 erläutert, in den Erythrozyten durchgeführt, die eine Lebensdauer von in etwa 120 Tagen, ergo 17 Wochen, haben. Zur vereinfachten Darstellung wurde in Tabelle 4.3 und Abbildung 4.11 die Studiendauer in drei Gruppen (< 8 Wochen, 8-16 Wochen und > 16 Wochen) unterteilt.

Tabelle 4.3: Übersicht über den Anstieg des HS-Omega-3 Index der verglichenen Interventionsstudien unterteilt in Studiendauer < 8 Wochen, 8-16 Wochen und > 16 Wochen

Studiendauer	Anzahl	Median	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
< 8 Wochen	5	1,2	1,8	4,0	0,9	1,3
8- 16 Wochen	37	3,5	3,5	7,2	0,2	1,7
> 16 Wochen	15	4,8	4,6	8,4	1,9	1,7

Aufgrund der Lebensdauer der Erythrozyten erwartet man in der Gruppe mit einer Studiendauer länger als 16 Wochen den größten Anstieg des HS-Omega-3 Index, wie sich auch in Abbildung 4.11 zeigt. Studien mit einer Dauer länger als 16 Wochen (grauer Boxplot) zeigen den größten Anstieg des HS-Omega-3 Index, der Median liegt jedoch, wie Tabelle 4.3 zeigt, nur um 1,3 höher als der Median der Studien mit einer Dauer zwischen 8 und 16 Wochen (grüner Boxplot). In Abbildung 4.11 sieht man zudem deutlich, dass Studien mit einer Dauer weniger als 8 Wochen nur eine sehr geringe Veränderung des HS-Omega-3 Index zeigen (blauer Boxplot). In der Planung der „triOMEG“-Studie wurde die Studiendauer mit 8 Wochen festgelegt, da man sich in dieser Zeit bereits eine klinisch relevante Veränderung des HS-Omega-3 Index erwartete ohne jedoch die Compliance der Probanden zu gefährden. Wie Abbildung 4.11 bestätigt, ist der Unterschied in der Veränderung des HS-Omega-3 Index zwischen den zwei Studiendauern 8 bis 16 Wochen und länger als 16 Wochen gering.

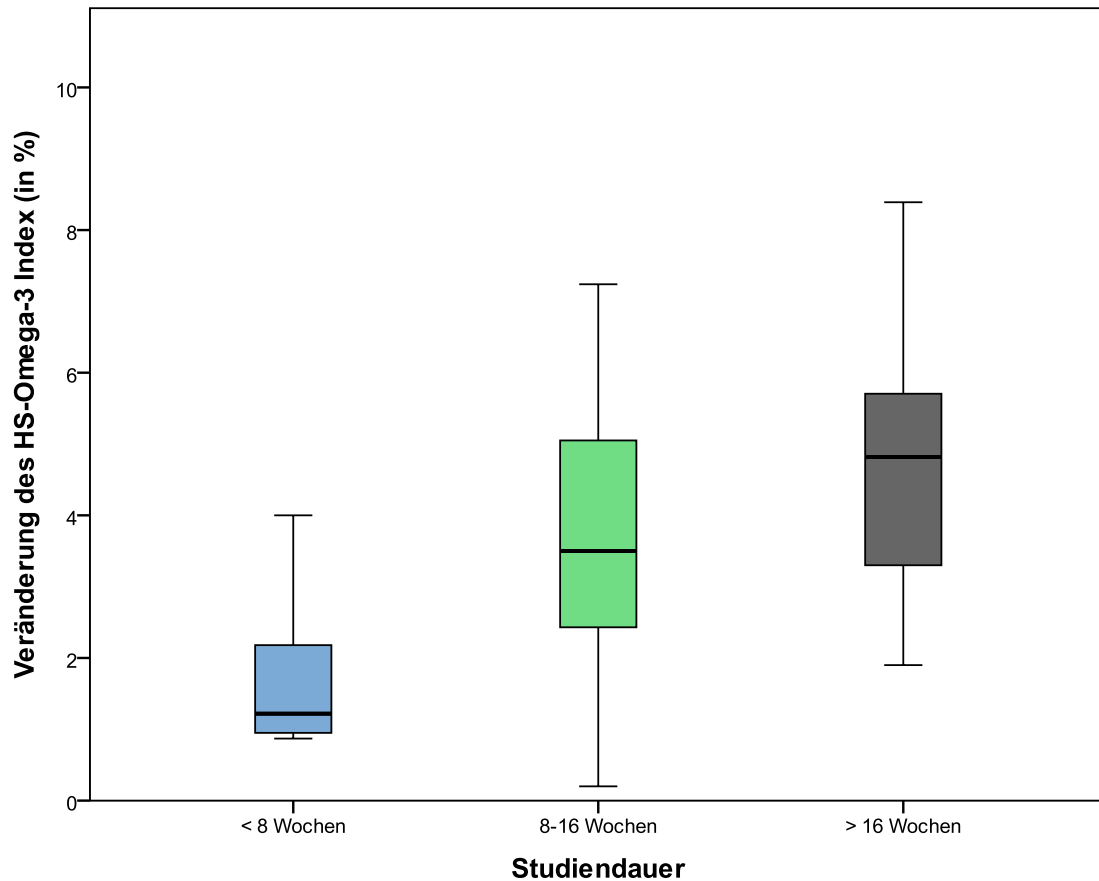


Abbildung 4.11: Darstellung der Veränderung des HS-Omega-3 Index (in %), wobei die 34 Interventionsstudien in Bezug zu ihrer Studiendauer in 3 Gruppen (< 8 Wochen, 8-16 Wochen, >16 Wochen) zusammengefasst wurden.

4.4 Weitere Möglichkeiten zur Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren

Die Wahl, Wurstprodukte als Trägerstoff für Omega-3-Fettsäuren, die natürlicherweise hauptsächlich in Fisch vorkommen, zu verwenden, erscheint auf den ersten Blick überraschend. Doch bei genauerer Betrachtung der Ernährungsweise in Deutschland mit der beachtlichen Anzahl von etwa 1200 verschiedenen Wurstsorten, erklärt sich der Ansatz mit den Wurstprodukten durchaus. Diese Ernährungsgewohnheiten verleiteten einige Historiker sogar zu der Aussage, das „Wurstessen“ als ein beinahe definierendes Element des Deutscheins zu bezeichnen (MacGregor 2014). Eine bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland, die Nationale Verzehrsstudie II (2008), ergab einen durchschnittlichen Verbrauch von Fleisch, Wurstwaren und Fleischerzeugnissen von 103 g pro Tag bei den Männern und 53 g pro Tag bei den Frauen. Wohingegen der mittlere Verzehr von Fisch, Fischerzeugnissen und Krustentieren bei den männlichen Teilnehmer bei 15 g pro Tag und bei den weiblichen bei 13 g pro Tag lag und somit deutlich geringer war (Max Rubner-Institut 2008). Die Menge der in dieser Interventionsstudie

verwendeten Wurstprodukte lag mit 80 g pro Tag in etwa zwischen der durchschnittlichen Verzehrmenge an Fleisch und Wurst von Männern und Frauen.

Als weiterer Faktor musste natürlich auch die Bioverfügbarkeit einbezogen werden, die wie schon in Kapitel 4.3 erwähnt, durch gleichzeitige Aufnahme von fettiger Nahrung besser ist. Auch dieses Kriterium erfüllte der Trägerstoff Wurst.

Die hier besprochene Studie zeigte des Weiteren, dass es durchaus eine gute Möglichkeit ist, EPA und DHA mittels Wurstprodukten in die tägliche Mahlzeit der deutschen Bevölkerung zu integrieren, da auch die Compliance während der Studie kein Problem darstellte. Wie schon in Kapitel 3.2 beschrieben wurde, konnte die Compliance auch mithilfe der Sicherheitsparameter, des Geschmacks und der Verträglichkeit überprüft werden. Die natürlichen Quellen der beiden Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA, wie beispielsweise Fischprodukte, haben in den letzten Jahren jedoch abgenommen. Da der Preis für Fischöl in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist, wurde dieses zum Beispiel in der Fischzucht durch andere, billigere Öle ersetzt. So kam es zu einem Rückgang des Gehalts von EPA und DHA in Zuchtlachs. Zuchtlachs hat jedoch einen insgesamt höheren Fettgehalt als natürlich vorkommender Lachs, so dass Zuchtlachs insgesamt durchaus die gleiche Menge an Omega-3-Fettsäuren wie Wildlachs aufweisen kann (Henriques et al. 2014). Dies bestätigte auch eine andere Studie, wobei man allerdings die ungünstigere Fettsäure-Aufteilung bei Zuchtfischen nennen muss (Strobel et al. 2012). Eine weitere natürliche Quelle dieser Fettsäuren war früher beispielsweise auch Rinderhirn, welches aufgrund der Angst vor spongiformer Enzephalitis allerdings nahezu komplett vom europäischen Speiseplan verschwunden ist. Da EPA und DHA, wie in Kapitel 1.2. erklärt wird, direkt über Nahrungsmittel vom Menschen aufgenommen werden müssen und die natürlichen Quellen wie beschrieben immer geringer werden, müssen neue Möglichkeiten der Zufuhr gefunden und entwickelt werden. Das Medium Wurst erscheint hierbei, besonders im Hinblick auf den geringen Fischkonsum in Deutschland (besonders in Bayern), als ein guter Vektor zur Steigerung der Omega-3-Fettsäureaufnahme. Neben dem Rückgang der natürlichen Quellen von Omega-3-Fettsäuren bestehen weitere Probleme, so werden Fische aufgrund einer möglichen Quecksilberbelastung von Kontrollbehörden Schwangeren und Kindern nur eingeschränkt empfohlen (Kris-Etherton et al. 2003). Der Konsum von Fischöl bzw. Fischölkapseln stellt hingegen u. a. aufgrund der eingeschränkten Verträglichkeit (z. B. fischiges Aufstoßen) nur für eine Minderheit der Bevölkerung eine Möglichkeit zur Steigerung der Omega-3-Fettsäure-Aufnahme dar.

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass es Grenzen für diese Möglichkeit der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren gibt. Sowohl in anderen Ländern, in denen weniger Fleisch verarbeitet und konsumiert wird, oder in anderen Bevölkerungsgruppen, wie beispielsweise unter Vegetariern/ Veganern, ist das untersuchte Produkt keine Option.

4.5 Veränderungen des ALA-Wertes

Alle Studienprodukte, sowohl der Verum- als auch der Placebo-Gruppe, waren mit ALA angereichert. Die Wurstwaren der Verum-Gruppe enthielten circa 240 mg und die der Placebo-Gruppe circa 257 mg ALA (für die genauere Auflistung der Zusammensetzung der Wurstprodukte siehe Kapitel 2.3). Überraschenderweise stieg der ALA-Wert in der Placebo-Gruppe, wohingegen sich in der Verum-Gruppe keine Veränderung zeigte. Wie schon in Kapitel 4.3.1 im Zusammenhang mit den Veränderungen des Omega-3 Index beschrieben, zeigte sich auch eine große interindividuelle Variabilität in der Antwort auf die ALA-Zufuhr (siehe Abbildung 3.7). EPA oder DHA in der Placebo-Gruppe blieben durch die Studie unbeeinflusst, während DPA in beiden Gruppen gleichermaßen anstieg. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien. Hier wurde unter anderem beschrieben, dass selbst hohe Konzentrationen an ALA (11,4 g pro Tag) nur zu einem Anstieg von DPA und EPA, jedoch nicht DHA führten (Karvonen et al. 2002). Die in der „triOMEG“-Interventionsstudie verwendete ALA-Konzentration ist zu gering um einen EPA-Anstieg zu erwarten. In einer anderen Studie konnte bei einer zugeführten Menge von 2,2 g bzw. 6,6 g pro Tag an ALA zwar ein Anstieg von EPA jedoch keine Veränderung des Omega-3 Index gemessen werden (Dewell et al. 2011).

Die im Rahmen der „triOMEG“-Studie erhobenen Daten stützen zudem die Meinung, dass eine Umwandlung von ALA in EPA gering und in DHA zu vernachlässigen ist (Plourde und Cunnane 2007).

Allerdings konnte mithilfe der hier durchgeführten Studie nicht erklärt werden, warum ALA bei gleichzeitiger Gabe von EPA und DHA nicht ansteigt. Diese hier aufgetretene Interaktion im Omega-3-Fettsäuren-Metabolismus bedarf weiterer Untersuchungen in zukünftigen Studien.

4.6 Sicherheit, Verträglichkeit und Geschmack

Um die hier untersuchten Wurstprodukte zur Steigerung der Omega-3-Aufnahme der Bevölkerung empfehlen zu können, muss auch auf die Verträglichkeit, den Geschmack und die Sicherheit der Produkte Wert gelegt werden.

In Placebo-kontrollierten Interventionsstudien zeigte sich, dass die unerwünschten Effekte der Omega-3-Supplementation auf Placeboniveau liegen (Bosch et al. 2012; GISSI-HF investigators 2008). So überraschte es nicht, dass auch in der hier durchgeführten Studie keine schweren unerwünschten Ereignisse auftraten. Lediglich ein unerwünschtes Ereignis (leichte gastrointestinale Beschwerden) wurde in der Placebo-Gruppe dokumentiert und als mögliche Reaktion auf das Testprodukt gewertet. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die Teilnehmerzahl an der Studie mit 44 Probanden zu gering war um seltene unerwünschten Effekte zu detektieren. Die Auswertung der Fragen bezüglich Geschmack und Verträglichkeit zeigten ein gutes Ergebnis für den Geschmack und ein sehr gutes Ergebnis für die Verträglichkeit. Somit gibt es in Bezug auf Verträglichkeit, Geschmack oder Sicherheit der „triOMEG“-Wurstprodukte anhand der vorliegenden Daten keine Bedenken.

Mit täglich 80 g Wurstwaren wurden jedoch nur circa 250 mg EPA und DHA aufgenommen. Dies ist eine zu geringe Menge um einen angestrebten Omega-3 Index von 8-11 % zu erreichen. Somit können die hier untersuchten „triOMEG“-Wurstprodukte nur als mögliche zusätzliche Quelle von EPA und DHA in der täglichen Ernährung gesehen werden. Hierbei muss man jedoch bedenken, dass nicht jede Person 80 g Wurst pro Tag verzehrt oder überhaupt Wurstwaren zu sich nimmt (z. B. Vegetarier, Veganer).

4.7 Bedeutung der Studie und allgemeine Empfehlungen

Welche Bedeutung diese Studie für zukünftige Empfehlungen in Bezug auf Omega-3-Fettsäuren-Aufnahme oder weitere Studien haben könnte, wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Der Anstieg des Omega-3 Index in der Verum-Gruppe führt zu einer Risikoreduktion u. a. für kardiovaskuläre Ereignisse, schwere Depressionen oder kognitive Beeinträchtigung (siehe Kapitel 1.3). Auch wenn die Studienlage zu kardiovaskulären Ereignissen, wie in Kapitel 1.3.2 bereits erläutert, aufgrund methodischer Problematik uneinig bzw. neutral ist wird dennoch ein positiver Einfluss des erhöhten Omega-3 Index erwartet. Ebenfalls muss eingegrenzt werden, dass die Studienteilnehmer zu jung waren, um kardiovaskuläre Endpunkte oder einen kognitiven Abbau in der näheren Zukunft zu erwarten.

Es ist allerdings schwierig, diese Risikoreduktion in eine Verringerung der Anzahl an Ereignissen innerhalb einer Studie zu übersetzen. Möglicherweise sind die großen interindividuellen Schwankungen des Anstiegs des Omega-3 Index eine mögliche Erklärung für die neutralen Ergebnisse solcher Studien. Deshalb sollte der Omega-3 Index mittels individualisierter Dosen an EPA und DHA in einen bestimmten Zielbereich (z. B. 8-11 % zur Kardioprotektion) gebracht werden und so in zukünftigen Interventionsstudien zum gewünschten Effekt führen.

Von Bedeutung ist außerdem, dass die Korrelation von EPA und DHA mit klinischen Ereignissen (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Depression, kognitiver Abbau) größer ist, wenn die Konzentration der Fettsäuren in den Erythrozyten gemessen wird, als wenn sie im Plasma oder nur durch die Ernährungsgewohnheiten abgeschätzt wird (von Schacky 2015) (Chowdhury et al. 2014). Daher sollte in zukünftigen Studien am besten der Omega-3 Index als Standard für die Bestimmung des EPA- und DHA-Gehalts der Studienpopulation angewendet werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt einen wöchentlichen Konsum von 80 - 150 g fettarmen Seefischs (z. B. Kabeljau, Rotbarsch oder Scholle) und 70 g fettreichen Seefischs (z. B. Lachs, Makrele oder Thunfisch) (DGE 2016). Tabelle 4.4 zeigt den Omega-3-Fettsäure-Gehalt einiger Fische, wobei sich die Angaben dazu in der Literatur deutlich unterscheiden, da der Gehalt u. a. vom Fanggebiet abhängig ist und natürlichen Schwankungen unterliegt.

Orientierend an der DGE gelangt man zur Empfehlung von circa 250 - 300 mg EPA und DHA pro Tag für gesunde Menschen (Dinter et al. 2016). Schwangeren Frauen und Stillende wird des Weiteren

empfohlen, im Durchschnitt mindestens 200 mg DHA pro Tag zuzuführen, da sich dies positiv auf die neuronale Entwicklung des Ungeborenen und Säuglings auswirkt (<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett/>; Stand: 18.7.2016).

Tabelle 4.4: Omega-3-Fettsäure-Gehalt ausgewählter Fische (Souci et al. 2008)

Fischspezies	EPA-Gehalt (in g/100 g)	DHA-Gehalt (in g/100 g)	EPA und DHA (in g/100g)
Hering	0,7	1,2	1,9
Forelle	0,1	0,5	0,6
Kabeljau	0,1	0,2	0,3
Lachs	0,7	1,9	2,6
Makrele	0,6	1,1	1,7
Thunfisch	1,4	1,2	1,9

Die Empfehlung der DGE scheint mit einem Blick auf die in Kapitel 4.3.2 untersuchten Interventionsstudien deutlich zu gering. Die in den Vergleich eingeflossenen Studien führten den Probanden durchschnittlich 1894 mg/Tag an EPA und DHA zu, um einen durchschnittlichen Omega-3 Index von 8,43 % zu erreichen. Der erreichte Index liegt in dem empfohlenen Bereich von 8-11 %, so dass die von der DGE empfohlene Menge von circa 300 mg EPA und DHA- Aufnahme pro Tag als deutlich zu gering einzustufen ist.

Kris-Etherton et al. empfehlen Patienten mit bekannter KHK sogar eine tägliche Aufnahme von 1 g EPA und DHA pro Tag (Kris-Etherton et al. 2003), wohingegen eine Analyse von 20 Studien zu dem Ergebnis kam, dass die Aufnahme von 250 mg EPA und DHA pro Tag zur primären Prävention von KHK-bedingten Todesfällen wirksam ist (Günther et al. 2015).

In Zusammenschau der Ergebnisse spricht nichts gegen eine Empfehlung der „triOMEG“-Wurstwaren als eine mögliche Quelle für Omega-3-Fettsäuren. Die natürlichen Quellen wie Fisch sind nicht jedermanns Geschmack und auch im Hinblick auf eine mögliche Quecksilberbelastung bei zu hohem Fischkonsum nicht uneingeschränkt zu empfehlen (Kris-Etherton et al. 2003). Kritisch sollte die Empfehlung fester Tagesdosen an EPA und DHA zur Prävention von Erkrankungen gesehen werden und der Schwerpunkt auf eine individualisierte Dosierung auch in zukünftigen Studien gesetzt werden.

4.8 Kritische Beurteilung der Studie

Im Folgenden wird auf die Stärken und Schwächen und somit auf die Aussagekraft der Studie eingegangen.

4.8.1 Stärken der Studie

Schon vor Beginn der Probandenrekrutierung wurde mit dem randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studiendesign das dem aktuellen Standard entsprechende und mit der höchsten Aussagekraft belegte Studienformat gewählt (Welch et al. 2011). Außerdem wurde die Studie nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und der GCP durchgeführt, unter clinicaltrials.gov registriert (NCT02148835) und der lokalen Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt. Der Sponsor der Studie, die Südbayerische Fleischwaren GmbH in Ingolstadt, stellten das Studienprodukt, hatten aber keinen Einfluss auf die Studienplanung/-durchführung oder Auswertung der erhobenen Daten. Außerdem wurde vor Beginn der Studie vereinbart, die Ergebnisse unabhängig von deren Ausgang zu veröffentlichen. Die verwendeten Wurstwaren sind bereits im Handel frei verfügbar und nach Lebensmittelrecht für den freien Verkauf zugelassen, so dass keine Gesundheitsgefahr für die Studienteilnehmer bestand.

Die Zielsetzung der Studie mit dem Titel „Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen „triOMEG“-Wurstwaren auf den Omega-3 Index“ wurde ohne längere Unterbrechungen von Beginn der Probandenrekrutierung bis zur Auswertung der Daten verfolgt, was eine gute Datenqualität zur Folge hatte. Als weitere Stärken sind die homogene Studienpopulation, sowie der gute Geschmack und die sehr gute Verträglichkeit der Studienprodukte zu erwähnen, die zu einer guten Compliance geführt haben. Diese äußert sich auch in der Tatsache, dass es keinen Studienabbruch durch Probanden gab. Um auch die Vergleichbarkeit zu anderen Studien oder Messwerten des Omega-3-Fettsäure-Spiegels im Körper zu gewährleisten wurde ein standardisiertes Verfahren, der Omega-3 Index, zur Messung angewandt.

Auch bei der Datenauswertung, die erst nach Abschluss der Studie durchgeführt wurde, wurde auf die aktuellen Standards wertgelegt, um so eine größtmögliche Aussagekraft zu erreichen.

4.8.2 Schwächen und Einschränkungen der Studie

Einschränkungen der Studie sind hingegen neben der Monozentrität auch die relativ kurze Studiendauer von nur acht Wochen, in der sich nicht die volle Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf den Omega-3 Index zeigen dürfte, da eine Sättigung ungefähr nach 16 Wochen eintritt. Somit konnten möglicherweise auch die inter-individuellen Unterschiede deutlicher hervortreten als bei einer längeren Studiendauer. Als ein weiterer negativer Aspekt ist die geringe Fallzahl von 44 Probanden anzumerken, da so die Möglichkeit besteht, seltene unerwünschte Effekte übersehen zu haben. Auch könnten die Ergebnisse durch die Problematik der „Entblindung“ einzelner Probanden der Verumgruppe durch den als „fischig“ beschriebenen Geschmack der Weißwürste beeinflusst worden sein.

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurden nur gesunde Erwachsene eingeschlossen, wobei v. a. junge Probanden teilgenommen haben. Dies lässt somit keine repräsentative Aussage über die Auswirkungen der Studienprodukte auf die gesamte Bevölkerung, inklusive älterer Personen, Kranker und Kinder zu.

Eine Probandin gab zudem einen Ausfall einer Packung Wurstprodukte an, da dieser aufgrund von Schimmelbefall nicht mehr essbar war.

Bei der relativ hohen Menge von 80 g Wurst pro Tag könnte dies bei einigen Probanden zu einer verringerten Compliance geführt haben. Dem entgegen zu halten ist allerdings, dass bei der Auswahl der Probanden auf deren Zuverlässigkeit Wert gelegt wurde und die Teilnehmer durch die Telefonvisite und durch die Abschlussvisite eng begleitet wurden und dabei keine größeren Compliance-Einschränkungen eruiert wurden. Als weiterer Kritikpunkt muss erwähnt werden, dass den Probanden vor Beginn der Studie keine Testprodukte zu Verfügung gestellt wurden. Dies ist allerdings bei handelsüblichen Wurstprodukten und deren als bekannt vorauszusetzenden Geschmacks als nicht allzu großes Problem anzusehen.

5 Zusammenfassung

In der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie wurde der Einfluss einer achtwöchigen täglichen Aufnahme von 250 mg EPA und DHA durch „triOMEG“-Wurstwaren auf den Omega-3 Index eines jungen, gesunden Probandenkollektivs (Durchschnittsalter des Screeningkollektivs: $27,3 \pm 7,2$ Jahre) untersucht. Das Primärziel der Studie lag in der Messung des Omega-3 Index vor und nach der Studie, um die Bioverfügbarkeit der den Wurstprodukten zugeführten Omega-3-Fettsäuren zu bestimmen. Außerdem wurden Sicherheitsaspekte wie Serumlipide, Blutbild, Blutdruckwerte und BMI gemessen, sowie die Verträglichkeit und der Geschmack der Produkte untersucht. Da sich bereits in einer früheren Studie eine hohe interindividuelle Variabilität des Anstiegs des Omega-3 Index auf zugeführte Omega-3-Fettsäuren zeigte, wurde auch in dieser Studie hierauf geachtet. Um eine hohe Aussagekraft zu erhalten wurde diese Studie placebo-kontrolliert und doppelt-verblindet durchgeführt. Das Ergebnis wurde anschließend mit 34 Interventionsstudien, die ebenfalls die Veränderung des HS-Omega-3 Index durch die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren untersuchten, verglichen.

Nach Beendigung der Studie konnte ein signifikanter Anstieg ($1,54 \pm 0,75\%$, $p < 0,001$) des Omega-3 Index bei den 22 Probanden der Verum- im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt werden. Obwohl bei der Auswahl der Probanden auf einen niedrigen Ausgangswert des Omega-3 Index ($< 5\%$) geachtet wurde, konnte in dieser Studie ein deutlich interindividueller Unterschied des Anstiegs des Omega-3 Index und somit der Bioverfügbarkeit festgestellt werden. Der durchschnittliche Omega-3 Index der gescreenten Probanden betrug $4,93 \pm 1,00\%$ und lag damit deutlich unter dem empfohlenen Wert von 8 - 11 %. Dieses Ergebnis deckt sich mit vergleichbaren Studien und ist u.a. durch einen niedrigeren Fischkonsum dieser Altersgruppe und evtl. höherem Metabolismus bei sportlicher Aktivität zu erklären. Trotz Substitution von vergleichbaren Mengen ALA in beiden Gruppen kam es überraschenderweise nur in der Placebo-Gruppe zu einem Anstieg des ALA-Wertes. Dieses Ergebnis bedarf weiterer Untersuchungen durch zukünftige Studien. Im Vergleich mit 34 Interventionsstudien zeigte sich ein überdurchschnittlicher Anstieg des HS-Omega-3 Index. Dies lässt sich u.a. durch den guten Trägerstoff und den niedrigen Ausgangs-Omega-3 Index erklären. Einschränkend bleibt festzuhalten, dass die Studiendauer von 8 Wochen zu kurz ist, um die längerfristige Veränderung festzustellen. Zusammengefasst stärken diese Ergebnisse die Forderung nach individualisierten Mengen an Omega-3-Fettsäuren mit einem Ziel-Omega-3 Index von 8 - 11 % für zukünftige Studien und zur Prävention von Erkrankungen, u. a. im kardiovaskulären oder psychiatrischen Bereich. Im Hinblick auf die Sicherheit, Verträglichkeit sowie des Geschmacks der Produkte gab es keine negativen Auffälligkeiten. Somit sind „triOMEG“-Wurstwaren, beispielsweise als Ersatz herkömmlicher Wurstwaren, durchaus eine Möglichkeit zur Steigerung der täglichen DHA- und EPA-Aufnahme.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Chemische Struktur der Omega-3-Fettsäuren ALA, EPA und DHA.....	2
Abbildung 1.2:	Biosynthese der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA aus ALA (Welch et al. 2010)	3
Abbildung 1.3:	Antiinflammatorische Wirkung von DHA und EPA: Senkung der verfügbaren Menge an Arachidonsäure, welche als Substrat der Synthese von u. a. Prostaglandinen und Leukotrienen eine Entzündung fördert, und Verhinderung des weiteren Stoffwechsels der Arachidonsäure (COX = Cyclooxygenase; LOX = Lipoxygenase) (nach Calder 2006).....	10
Abbildung 1.4:	Die Gesundheit des Gehirns ist abhängig von der Struktur, der Funktion und dem Zustand des Blutkreislaufs. Ernährungsbestandteile, wie beispielsweise langkettige mehrfach-ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (grüne Pfeile) oder gesättigte Fettsäuren (rote Pfeile), scheinen diese Parameter zu beeinflussen (Haast und Kiliaan 2015).	12
Abbildung 3.1:	Omega-3 Index aller Teilnehmer an der Screening-Untersuchung.....	26
Abbildung 3.2:	Unterschied des Omega-3 Index zum Screening-Zeitpunkt zwischen männlichen (links) und weiblichen Probanden (rechts).....	27
Abbildung 3.3:	Flussdiagramm des Studienverlaufs.....	28
Abbildung 3.4:	Darstellung der Verteilung von Alter und Geschlecht in Placebo- bzw. Verum-Gruppe.....	30
Abbildung 3.5:	Mittelwerte des Omega-3 Index am Anfang und am Ende der Studie aufgeteilt in Placebo-Gruppe (orange) und Verum-Gruppe (grün).....	32
Abbildung 3.6:	Darstellung des unterschiedlich starken Anstiegs des Omega-3 Index innerhalb der Gruppen (links: Placebo-, rechts: Verum-Gruppe), mit deutlich größerer Spannweite in der Verum-Gruppe.....	33
Abbildung 3.7:	Darstellung der Entwicklung des ALA-Wertes im Verlauf der Studie (links: Placebo-Gruppe, rechts: Verum-Gruppe; p-Wert bezieht sich auf die Veränderung innerhalb der Gruppen).....	36
Abbildung 3.8:	Gaschromatogramm eines Probanden (1) zu Beginn der Studie	40
Abbildung 3.9:	Gaschromatogramm eines Probanden (1) zum Abschluss der Studie	41
Abbildung 3.10:	Gaschromatogramm eines weiteren Probanden (2) zu Beginn der Studie.....	42
Abbildung 3.11:	Gaschromatogramm des zweiten Probanden (2) zu Studienende	42
Abbildung 4.1:	Effekt einer einmaligen Aufnahme von EPA und DHA (3,4 g) auf die Konzentration von EPA und DHA im Plasma (oben und mittig) verglichen mit	

	der Konzentration in der Erythrozytenmembran (RBC) (unten) (Harris et al. 2013c)	44
Abbildung 4.2:	Der Weg der Omega-3-Fettsäuren von der Aufnahme in Form von Nahrung, über die Absorption im Darm und den Weg über Blut und Lymphe zu den Zielorganen, wo sie meist in die Membranen eingebaut werden (Schuchardt und Hahn 2013).....	50
Abbildung 4.3:	Bioverfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren abhängig von deren chemischen Form in absteigender Reihenfolge (nach (Schuchardt und Hahn 2013; Dyerberg et al. 2010).....	51
Abbildung 4.4:	Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert des Omega-3 Index und dem Anstieg nach acht-wöchiger Substitution mit 250 mg EPA und DHA.....	54
Abbildung 4.5:	Darstellung der absoluten Veränderung des Omega-3 Index abhängig von der zugeführten Menge an Omega-3-Fettsäuren gruppiert nach der chemischen Struktur („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)	58
Abbildung 4.6:	Veränderung des HS-Omega-3 Index abhängig von der Dauer der Studie, gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)	59
Abbildung 4.7:	Veränderung des „HS-Omega-3 Index“ pro 100 mg zugeführten EPA und DHA pro Tag abhängig von der Dauer der Studie gruppiert nach der chemischen Form der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)	60
Abbildung 4.8:	Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg zugeführten EPA und DHA in Bezug auf die Menge an zugeführten EPA und DHA gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)	61

- Abbildung 4.9: Veränderung des HS-Omega-3 Index (absolut, in %) in Bezug auf den Ausgangs-Omega-3 Index (in %) gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)62
- Abbildung 4.10: Veränderung des HS-Omega-3 Index pro 100 mg in Bezug auf den Ausgangswert (in %) gruppiert nach der chemischen Struktur der zugeführten Omega-3-Fettsäuren („triOMEG“-Studie mit Ethylester als grüne Raute markiert; schwarze Gerade beinhaltet alle Studien; grüne Gerade nur Studien mit Ethylester; AG = Acylglycerol; EE = Ethylester; FM = Fischmahlzeit; FO = Fischöl; KO = Krillöl; LEM = Emulsion; MO = Mikroalgenöl; rTG = wiederverestertes Triglycerid; TG = Triglycerid)63
- Abbildung 4.11: Darstellung der Veränderung des HS-Omega-3 Index (in %), wobei die 34 Interventionsstudien in Bezug zu ihrer Studiendauer in 3 Gruppen (< 8 Wochen, 8-16 Wochen, >16 Wochen) zusammengefasst wurden.65

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Gehalt der verschiedenen „triOMEG“-Wurstwaren an mg EPA+DHA/100g.....	19
Tabelle 2.2:	Durchschnittliche Zusammensetzung pro 80 g „triOMEG“-Wurstwaren	20
Tabelle 2.3:	Verwendete Materialien (nach Bittner 2011)	22
Tabelle 3.1:	Übersicht über das Alter und den Omega-3 Index des Screeningkollektivs	28
Tabelle 3.2:	Einige demographische und klinische Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie	31
Tabelle 3.3:	Omega-3 Index zu Beginn der Studie (Screening) und zu Ende der Studie (Woche 8) verglichen zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.....	31
Tabelle 3.4:	Fettsäurezusammensetzung in der Erythrozytenmembran zum Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum- Gruppe (angegeben ist der Mittelwert mit Standardabweichung in Prozent). Die signifikanten Werte sind fett gedruckt.	34
Tabelle 3.5:	Differenz des ALA-Wertes zwischen Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum-Gruppe.....	35
Tabelle 3.6:	Übersicht aller Laborparameter zum Zeitpunkt der Visite 1 (Woche 1) und Visite 2 (Woche 8) der Placebo- und Verum-Gruppe.....	39
Tabelle 4.1:	Übersicht des Omega-3 Index in verschiedenen Populationen (von Schacky 2011).....	46
Tabelle 4.2:	Die wichtigsten Punkte der verglichenen Interventionsstudien	56
Tabelle 4.3:	Übersicht über den Anstieg des HS-Omega-3 Index der verglichenen Interventionsstudien unterteilt in Studiendauer < 8 Wochen, 8-16 Wochen und > 16 Wochen	64
Tabelle 4.4:	Omega-3-Fettsäure-Gehalt ausgewählter Fische (Souci et al. 2008).....	69

8 Literaturverzeichnis

- Agren, J. J.; Väisänen, S.; Hänninen, O.; Muller, A. D.; Hornstra G. (1997): Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. In: *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 57, S. 419–421.
- Albert, Christine M.; Campos, Hannia; Stampfer, Meir J.; Ridker, Paul M.; Manson, JoAnn E.; Willett, Walter C.; Ma, Jing (2002): Blood Levels of Long-Chain n–3 Fatty Acids and the Risk of Sudden Death. In: *New England Journal of Medicine* 346 (15), S. 1113–1118.
- Amin, Alpesh A.; Menon, Rishi A.; Reid, Kimberly J.; Harris, William S.; Spertus, John A. (2008): Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. In: *Psychosomatic medicine* 70 (8), S. 856–862.
- Ammann, Eric M.; Pottala, James V.; Harris, William S.; Espeland, Mark A.; Wallace, Robert; Denburg, Natalie L. et al. (2013): ω -3 fatty acids and domain-specific cognitive aging: secondary analyses of data from WHISCA. In: *Neurology* 81 (17), S. 1484–1491.
- An, W. S.; Lee, S. M.; Son, Y. K.; Kim, S. E.; Kim, K. H.; Han, J. Y. et al. (2012a): Effect of omega-3 fatty acids on the modification of erythrocyte membrane fatty acid content including oleic acid in peritoneal dialysis patients. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 86, S. 29–34.
- An, Won Suk; Lee, Su Mi; Son, Young Ki; Kim, Seong Eun; Kim, Ki Hyun; Han, Jin Yeong et al. (2012b): Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. In: *Nutrition research (New York, N.Y.)* 32 (7), S. 495–502.
- Arnold, Cosima; Markovic, Marija; Blossey, Katrin; Wallukat, Gerd; Fischer, Robert; Dechend, Ralf et al. (2010): Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of {omega}-3 fatty acids. In: *J. Biol. Chem.* 285 (43), S. 32720–32733.
- Baghai, Thomas C.; Varallo-Bedarida, Gabriella; Born, Christoph; Häfner, Sibylle; Schüle, Cornelius; Eser, Daniela et al. (2011): Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. In: *The Journal of clinical psychiatry* 72 (9), S. 1242–1247.
- Balanescu, Serban; Dan Corlan, Alexandru; Dorobantu, Maria; Gherasim, Leonida (2004): Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. In: *Medical Science Monitor* 10 (7), S. CR 307-315.
- Bang, H. O.; Dyerberg, J.; Nielsen, Aase Brøndum (1971): Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. In: *The Lancet* 297, S. 1143–1146.
- Berge, Kjetil; Musa-Veloso, Kathy; Harwood, Melody; Hoem, Nils; Burri, Lena (2014): Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in

adults with borderline high or high triglyceride levels. In: *Nutrition research (New York, N.Y.)* 34 (2), S. 126–133.

Bittner, Daniel (2011): Der Einfluss eines mit Omega-3 Fettsäuren angereicherten Nahrungsmittels auf den Omega-3 Index bei Patienten mit Atherosklerose.

Block, Robert C.; Harris, William S.; Reid, Kimberly J.; Sands, Scott A.; Spertus, John A. (2008): EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. In: *Atherosclerosis* 197 (2), S. 821–828.

Bosch, Jackie; Gerstein, Hertzell C.; Dagenais, Gilles R.; Díaz, Rafael; Dyal, Leanne; Jung, Hyejung et al. (2012): n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. In: *The New England journal of medicine* 367 (4), S. 309–318.

Brasky, Theodore M.; Darke, Amy K.; Song, Xiaoling; Tangen, Catherine M.; Goodman, Phyllis J.; Thompson, Ian M. et al. (2013): Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 105 (15), S. 1132–1141.

Bucher, H. C.; Hengstler, P.; Schindler, C.; Meier, G. (2002): N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The American Journal of Medicine* 112, S. 298–304.

Burr, M. L. (2000): Lessons from the story of n-3 fatty acids. In: *Am J Clin Nutr* 71, S. 397S–398S.

Calder, Philip C. (2006): n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. In: *Am J Clin Nutr* 83, S. 1505S–1519S.

Cao, Jing; Schwichtenberg, Kerry A.; Hanson, Naomi Q.; Tsai, Michael Y. (2006): Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. In: *Clinical chemistry* 52 (12), S. 2265–2272.

Carney, Robert M.; Freedland, Kenneth E.; Rubin, Eugene H. (2009): Omega-3 Augmentation of Sertraline in Treatment of Depression in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Controlled Trial. In: *JAMA* 302 (15), S. 1651–1657.

Carney, Robert M.; Freedland, Kenneth E.; Stein, Phyllis K.; Steinmeyer, Brian C.; Harris, William S.; Rubin, Eugene H. et al. (2010): Effect of omega-3 fatty acids on heart rate variability in depressed patients with coronary heart disease. In: *Psychosomatic medicine* 72 (8), S. 748–754.

Chowdhury, R.; Warnakula, S.; Kunutsor, S.; Crowe, F.; Ward, H. A.; Johnson, L. et al. (2014): Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. In: *Annals of Internal Medicine* 160, S. 398–406.

Cohen, Beth E.; Garg, Sachin K.; Ali, Sadia; Harris, William S.; Whooley, Mary A. (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. In: *Journal of nutrition* 138 (6), S. 1135–1140.

Davidson, Michael H. (2006): Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. In: *The American journal of cardiology* 98 (4A), S. 27i-33i.

Deckelbaum, R. J.; Worgall, T. S.; Seo, T. (2006): n3 Fatty acids and gene expression1-. In: *Am J Clin Nutr* 83, S. 1520–1525.

DeFina, Laura F.; Marcoux, Lucille G.; Devers, Susan M.; Cleaver, Joseph P.; Willis, Benjamin L. (2011): Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. In: *The American journal of clinical nutrition* 93 (2), S. 455–462.

Dewell, Antonella; Marvasti, Farshad Fani; Harris, William S.; Tsao, Philip; Gardner, Christopher D. (2011): Low- and high-dose plant and marine (n-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome. In: *The Journal of nutrition* 141 (12), S. 2166–2171.

DGE (2016): <http://www.dge-ernaehrungskreis.de/lebensmittelgruppen/fleisch-wurst-fisch-und-eier/>. Online verfügbar unter <http://www.dge-ernaehrungskreis.de/lebensmittelgruppen/fleisch-wurst-fisch-und-eier/>, zuletzt aktualisiert am 09.08.2016, zuletzt geprüft am 09.08.2016.

Dinter, Jessica; Bechthold, Angela; Boeing, Heiner; Ellinger, Sabine; Leschik-Bonnet, Eva; Linseisen, Jakob et al. (2016): Fischverzehr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. In: *Ernaehrungs Umschau* (7), S. 148–154.

Dretsch, Michael N.; Johnston, Daniel; Bradley, Ryan S.; Macrae, Holden; Deuster, Patricia A.; Harris, William S. (2014): Effects of omega-3 fatty acid supplementation on neurocognitive functioning and mood in deployed U.S. soldiers: a pilot study. In: *Military medicine* 179 (4), S. 396–403.

Dyerberg, J.; Bang H.O.; Hjørne N. (1975): Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 28, S. 958–966.

Dyerberg, J.; Madsen, P.; Møller, J. M.; Aardestrup, I.; Schmidt, E. B. (2010): Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. In: *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 83 (3), S. 137–141.

El Boustani, S.; Colette, C.; Monnier, L.; Descomps, B.; Crastes de Paulet, A.; Mendy, F. (1987): Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. In: *Lipids* 22 (10), S. 711–714.

Flock, Michael R.; Harris, William S.; Kris-Etherton, Penny M. (2013a): Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. In: *Nutr. Rev.* 71 (10), S. 692–707.

Flock, Michael R.; Skulas-Ray, Ann C.; Harris, William S.; Etherton, Terry D.; Fleming, Jennifer A.; Kris-Etherton, Penny M. (2013b): Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. In: *Journal of the American Heart Association* 2 (6).

Flock, Michael R.; Skulas-Ray, Ann C.; Harris, William S.; Gaugler, Trent L.; Fleming, Jennifer A.; Kris-Etherton, Penny M. (2014): Effects of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and erythrocyte

membrane fatty acid content on circulating inflammatory markers in a randomized controlled trial of healthy adults. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 91 (4), S. 161–168.

Fotuhi, Majid; Mohassel, Payam; Yaffe, Kristine (2009): Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. In: *Nature clinical practice. Neurology* 5 (3), S. 140–152.

Gidding, Samuel S.; Prospero, Carol; Hossain, Jobayer; Zappalla, Frances; Balagopal, Prabhakaran Babu; Falkner, Bonita; Kwiterovich, Peter (2014): A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. In: *The Journal of pediatrics* 165 (3), S. 497-503.e2.

Giltay, Erik J.; Gooren, Louis J. G.; Toorians, Arno WFT; Katan, Martijn B.; Zock, Peter L. (2004): Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 80, S. 1167–1174.

GISSI-HF investigators (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. In: *The Lancet* 372 (9645), S. 1223–1230.

Gladyshev, M.; Sushchik, N.; Gubanenko, G.; Demirchieva, S.; Kalachova, G. (2006): Effect of way of cooking on content of essential polyunsaturated fatty acids in muscle tissue of humpback salmon (*Oncorhynchus gorbuscha*). In: *Food Chemistry* 96 (3), S. 446–451.

Grenon, S. Marlene; Owens, Christopher D.; Nosova, Emily V.; Hughes-Fulford, Millie; Alley, Hugh F.; Chong, Karen et al. (2015): Short-Term, High-Dose Fish Oil Supplementation Increases the Production of Omega-3 Fatty Acid-Derived Mediators in Patients With Peripheral Artery Disease (the OMEGA-PAD I Trial). In: *Journal of the American Heart Association* 4 (8), S. e002034.

Grosso, Giuseppe; Pajak, Andrzej; Marventano, Stefano; Castellano, Sabrina; Galvano, Fabio; Bucolo, Claudio et al. (2014): Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. In: *PloS one* 9 (5), S. e96905.

Günther, Wolfram; Bechthold, Angela; Boeing, Heiner; Dinter, Jessica; Ellinger, Sabine; Hauner, Hans et al. (2015): Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten, zuletzt geprüft am 18.07.2016.

Haast, Roy A. M.; Kiliaan, Amanda J. (2015): Impact of fatty acids on brain circulation, structure and function. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 92, S. 3–14.

Harbaugh, Matthew P.; Manuck, Stephen B.; Jennings, J. Richard; Conklin, Sarah M.; Yao, Jeffrey K.; Muldoon, Matthew F. (2013): Long-chain, n-3 fatty acids and physical activity--independent and interactive associations with cardiac autonomic control. In: *International journal of cardiology* 167 (5), S. 2102–2107.

- Harris, W. S. (1997): n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. In: *Am J Clin Nutr* 65, S. 1645–1654.
- Harris, W. S. (2008): The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 87 (6), S. 1997–2002.
- Harris, W. S.; Pottala, J. V.; Sands, S. A.; Jones, P. G. (2007a): Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n–3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. In: *Am. J. Clin. Nutr.*, S. 1621–1625.
- Harris, W. S.; von Schacky, C.; Park, Y. (2013a): The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome. Standardizing Methods for Assessing Omega-3 Fatty Acid Biostatus. Editor: McNamara, Robert K., zuletzt geprüft am 12.10.2014.
- Harris, William S. (2007): Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. In: *Pharmacol. Res.* 55 (3), S. 217–223.
- Harris, William S. (2013a): Are n-3 fatty acids still cardioprotective? In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16 (2), S. 141–149.
- Harris, William S. (2013b): Assessing fatty acid biostatus: Red blood cells or plasma? In: *Lipid Technology* 25 (8), S. 179–181.
- Harris, William S.; DiRienzo, Maureen A.; Sands, Scott A.; George, Cherian; Jones, Philip G.; Eapen, Alex K. (2007b): Stearidonic acid increases the red blood cell and heart eicosapentaenoic acid content in dogs. In: *Lipids* 42 (4), S. 325–333.
- Harris, William S.; Gonzales, Michael; Laney, Nathan; Sastre, Antonio; Borkon, A. Michael (2006): Effects of omega-3 fatty acids on heart rate in cardiac transplant recipients. In: *Am. J. Cardiol.* 98 (10), S. 1393–1395.
- Harris, William S.; Pottala, James V.; Lacey, Sean M.; Vasan, Ramachandran S.; Larson, Martin G.; Robins, Sander J. (2012): Clinical correlates and heritability of erythrocyte eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid content in the Framingham Heart Study. In: *Atherosclerosis* 225 (2), S. 425–431.
- Harris, William S.; Pottala, James V.; Varvel, Stephen A.; Borowski, James J.; Ward, Jennie N.; McConnell, Joseph P. (2013b): Erythrocyte omega-3 fatty acids increase and linoleic acid decreases with age: observations from 160,000 patients. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 88 (4), S. 257–263.
- Harris, William S.; Sands, Scott A.; Windsor, Sheryl L.; Ali, Hakim A.; Stevens, Tracy L.; Magalski, Anthony et al. (2004): Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. In: *Circulation* 110 (12), S. 1645–1649.

Harris, William S.; Schacky, Clemens von (2004): The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? In: *Prev Med* 39 (1), S. 212–220.

Harris, William S.; Varvel, Stephen A.; Pottala, James V.; Warnick, G. Russell; McConnell, Joseph P. (2013c): Comparative effects of an acute dose of fish oil on omega-3 fatty acid levels in red blood cells versus plasma: implications for clinical utility. In: *J Clin Lipidol* 7 (5), S. 433–440.

Harris, William S.; von Schacky, Clemens (2004): The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? In: *Prev Med* 39 (1), S. 212–220.

Hedengran, Anne; Szecsi, Pal B.; Dyerberg, Jorn; Harris, William S.; Stender, Steen (2015): n-3 PUFA esterified to glycerol or as ethyl esters reduce non-fasting plasma triacylglycerol in subjects with hypertriglyceridemia: a randomized trial. In: *Lipids* 50 (2), S. 165–175.

Heuer, Thorsten; Krems, Carolin; Moon, Kilson; Brombach, Christine; Hoffmann, Ingrid (2015): Food consumption of adults in Germany: results of the German National Nutrition Survey II based on diet history interviews. In: *The British journal of nutrition* 113 (10), S. 1603–1614.

Heydari, Bobak; Abdullah, Shuaib; Pottala, James V.; Shah, Ravi; Abbasi, Siddique; Mandry, Damien et al. (2016): Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. In: *Circulation* 134 (5), S. 378–391.

Hibbeln, Joseph R.; Makino, Kevin K.; Martin, Catherine E.; Dickerson, Faith; Boronow, John; Fenton, Wayne S. (2003): Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. In: *Biological Psychiatry* 53 (5), S. 431–441.

Howe, P. R. C. (1997): Dietary Fats and Hypertension. Focus an Fish Oil. In: *Annals New York Academy of sciences* 827, S. 339–352.

Hussey, E. K.; Portelli, S.; Fossler, M. J.; Gao, F.; Harris, W. S.; Blum, R. A. et al. (2012): Relative Bioavailability of an Emulsion Formulation for Omega-3-Acid Ethyl Esters Compared to the Commercially Available Formulation. A Randomized, Parallel-Group, Single-Dose Study Followed by Repeat Dosing in Healthy Volunteers. In: *Clinical Pharmacology in Drug Development* 1 (1), S. 14–23.

Itomura, M.; Fujioka, S.; Hamazaki, K.; Kobayashi, K.; Nagasawa, T.; Sawazaki, S. et al. (2008): Factors influencing EPA+DHA levels in red blood cells in Japan. In: *In vivo* 22, S. 131–135.

Jacobsen TA (2008): Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 87, S. 1981–1990.

Jo, Sunyoung; An, Won-Suk; Park, Yongsoon (2013): Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of type 2 diabetes in Koreans: a case-control study. In: *Ann. Nutr. Metab.* 63 (4), S. 283–290.

Kannel, William B.; Kannel, Craig; Paffenbarger, Ralph S.; Cupples, L. Adrienne (1987): Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham study. In: *American heart journal* 113 (6), S. 1489–1494.

- Karvonen, Henna M.; Aro, Antti; Tapola, Niina S.; Salminen, Irma; Uusitupa, Matti I.J.; Sarkkinen, Essi S. (2002): Effect of [α]-linolenic acid-rich Camelina sativa oil on serum fatty acid composition and serum lipids in hypercholesterolemic subjects. In: *Metabolism* 51 (10), S. 1253–1260.
- Keenan, Alison H.; Pedersen, Theresa L.; Fillaus, Kristi; Larson, Mark K.; Shearer, Gregory C.; Newman, John W. (2012): Basal omega-3 fatty acid status affects fatty acid and oxylipin responses to high-dose n3-HUFA in healthy volunteers. In: *Journal of lipid research* 53 (8), S. 1662–1669.
- Knapp, H. R. (1997): Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. In: *Am J Clin Nutr* 65, S. 1687–1698.
- Köhler, Anton; Bittner, Daniel; Löw, Anja; von Schacky, Clemens (2010): Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. In: *Br. J. Nutr.* 104 (5), S. 729–736.
- Köhler, Anton; Sarkkinen, Essi; Tapola, Niina; Niskanen, Tarja; Bruheim, Inge (2015): Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects--a randomized, single-dose, cross-over trial. In: *Lipids in health and disease* 14, S. 19.
- Koletzko, Berthold; Cetin, Irene; Brenna, J. Thomas (2007): Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. In: *The British journal of nutrition* 98 (5), S. 873–877.
- Kornsteiner, Margit; Singer, Ingrid; Elmadfa, Ibrahim (2008): Very low n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in Austrian vegetarians and vegans. In: *Annals of nutrition & metabolism* 52 (1), S. 37–47.
- Kotwal, Sradha; Jun, Min; Sullivan, David; Perkovic, Vlado; Neal, Bruce (2012): Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. In: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (6), S. 808–818.
- Kris-Etherton, P. M.; Harris, W. S.; Appel L. J (2003): Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (2), S. 20e-30.
- Krokan, Hans. E.; Bjerve, Kristian S.; Mørk, Einar (1993): The enteral bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is as good from ethyl esters as from glyceryl esters in spite of lower hydrolytic rates by pancreatic lipase in vitro. In: *Biochimica et biophysica acta*.
- Krul, E. S.; Lemke, S. L.; Mukherjea, R.; Taylor, M. L.; Goldstein, D. A.; Su, H. et al. (2012): Effects of duration of treatment and dosage of eicosapentaenoic acid and stearidonic acid on red blood cell eicosapentaenoic acid content. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 86 (1-2), S. 51–59.
- Ladesich, James B.; Pottala, James V.; Romaker, Ann; Harris, William S. (2011): Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 7 (4), S. 391–396.

- Larsson, Susanna C.; Kumlin, Maria; Ingelman-Sundberg, Magnus; Wolk, Alicja (2004): Dietary long-chain n3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 79, S. 935–945.
- Lawson, L. D.; Hughes, B. G. (1988): Absorption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil triacylglycerols or fish oil ethyl esters co-ingested with a high-fat meal. In: *Biochemical and biophysical research communications* 156 (2), S. 960–963.
- Leaf, Alexander; Kang, Jing X.; Xiao, Yong-Fu; Billman, George E. (2003): Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. In: *Circulation* 107 (21), S. 2646–2652.
- Lee, Ae Li; Park, Yongsoon (2013): The association between n-3 polyunsaturated fatty acid levels in erythrocytes and the risk of rheumatoid arthritis in Korean women. In: *Ann. Nutr. Metab.* 63 (1-2), S. 88–95.
- Lee, Su Mi; Chung, Seuk Hee; Park, Yongjin; Park, Mi Kyung; Son, Young Ki; Kim, Seong Eun; An, Won Suk (2015): Effect of Omega-3 Fatty Acid on the Fatty Acid Content of the Erythrocyte Membrane and Proteinuria in Patients with Diabetic Nephropathy. In: *International journal of endocrinology* 2015, S. 208121.
- Lemaitre, R. N.; King, I. B.; Mozaffarian, D.; Kuller, L. H.; Tracy, R. P.; Siscovick, D. S. (2003): n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 77, S. 319–325.
- Lemaitre, Rozenn N.; Tanaka, Toshiko; Tang, Weihong; Manichaikul, Ani; Foy, Millennia; Kabagambe, Edmond K. et al. (2011): Genetic loci associated with plasma phospholipid n-3 fatty acids: a meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE Consortium. In: *PLoS genetics* 7 (7), S. e1002193.
- Li, Qiurong; Wang, Meng; Tan, Li; Wang, Chang; Ma, Jian; Li, Ning et al. (2005): Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. In: *Journal of lipid research* 46 (9), S. 1904–1913.
- MacGregor, Neil (2014): *Germany: Memories of a Nation*: Penguin.
- MacKay, Douglas; Ritz, Barry W. (2013): Do Fatty Acids Really Increase Risk of Prostate Cancer? In: *Natural Medicine Journal* 5.
- Maki, Kevin C.; Bays, Harold E.; Dicklin, Mary R.; Johnson, Susan L.; Shabbout, Mayadah (2011): Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in men and women with mixed dyslipidemia. In: *Journal of clinical lipidology* 5 (6), S. 483–492.
- Mann, Neil; Pirodda, Yvonne; O'Connell, Stella; Li, Duo; Kelly, Fiona; Sinclair, Andy (2006): Fatty Acid Composition of Habitual Omnivore and Vegetarian Diets. In: *Lipids* 41, S. 637–646.

- Marckmann, P.; Bladbjerg, E-M; Jespersen, J. (1997): Dietary fish oil (4 g daily) and Cardiovascular Risk Markers in Healthy Men. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, S. 3384–3391.
- Max Rubner-Institut (2008): Nationale Verzehrsstudie II, zuletzt geprüft am 13.08.2016.
- Metkus, T. S.; Timpone, J.; Leaf, D.; Bidwell Goetz, M.; Harris, W. S.; Brown, T. T. (2013): Omega-3 fatty acid therapy reduces triglycerides and interleukin-6 in hypertriglyceridemic HIV patients. In: *HIV Med.* 14 (9), S. 530–539.
- Moon, Hyoun-Jung; Kim, Tae-Hee; Byun, Dong-Won; Park, Yongsoon (2012): Positive correlation between erythrocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and bone mass in postmenopausal Korean women with osteoporosis. In: *Annals of nutrition & metabolism* 60 (2), S. 146–153.
- Morris, M. C.; Sacks, F.; Rosner, B. (1993): Does Fish Oil Lower Blood Pressure? A Meta-Analysis of Controlled Trials. In: *Circulation* 88, S. 523–533.
- Neubronner, J.; Schuchardt, J. P.; Kressel, G.; Merkel, M.; von Schacky, C.; Hahn, A. (2011): Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. In: *European journal of clinical nutrition* 65 (2), S. 247–254.
- Ninio, Daniel M.; Hill, Alison M.; Howe, Peter R.; Buckley, Jonathan D.; Saint, David A. (2008): Docosahexaenoic acid-rich fish oil improves heart rate variability and heart rate responses to exercise in overweight adults. In: *The British journal of nutrition* 100 (5), S. 1097–1103.
- Nordøy, Arne; Barstad, Louise; Connor, William E.; Hatcher, Lauren (1991): Absorption of the n-3 eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as ethyl esters and triglycerides by humans. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 53, S. 1185–1190.
- Offman, Elliot; Marenco, Ted; Ferber, Sandy; Johnson, Judith; Kling, Douglas; Curcio, Danielle; Davidson, Michael (2013): Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. In: *Vasc Health Risk Manag* 9, S. 563–573.
- Park, Yongsoon; Kim, Malgeunsinae; Baek, Dawon; Kim, Seok-Hyeon (2012): Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acid and seafood intake decrease the risk of depression: case-control study in Korea. In: *Annals of nutrition & metabolism* 61 (1), S. 25–31.
- Park, Yongsoon; Park, Yoo-Sin; Kim, Seok Hyeon; Oh, Dong Hoon; Park, Yong-Chon (2015): Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea. In: *Annals of nutrition & metabolism* 66 (2-3), S. 141–148.
- Plourde, Mélanie; Cunnane, Stephen C. (2007): Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. In: *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme* 32 (4), S. 619–634.

- Pottala, James V.; Yaffe, Kristine; Robinson, Jennifer G.; Espeland, Mark A.; Wallace, Robert; Harris, William S. (2014): Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study. In: *Neurology* 82 (5), S. 435–442.
- Ritch, Chad R.; Wan, Robert L.; Stephens, Leonard B.; Taxy, Jerome B.; Huo, Dezheng; Gong, Edward M. et al. (2007): Dietary fatty acids correlate with prostate cancer biopsy grade and volume in Jamaican men. In: *The Journal of urology* 177 (1), S. 97-101; discussion 101.
- Rosell, Magdalena S.; Lloyd-Wright, Zoué; Appleby, Paul N.; Sanders, Thomas A. B.; Allen, Naomi E.; Key, Timothy J. (2005): Long-chain n–3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 82, S. 327–334.
- Rzehak, Peter; Heinrich, Joachim; Klopp, Norman; Schaeffer, Linda; Hoff, Sebastian; Wolfram, Gunther et al. (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. In: *The British journal of nutrition* 101 (1), S. 20–26.
- Sala-Vila, Aleix; Harris, William S.; Cofán, Montserrat; Pérez-Heras, Ana M.; Pintó, Xavier; Lamuela-Raventós, Rosa M. et al. (2011): Determinants of the omega-3 index in a Mediterranean population at increased risk for CHD. In: *The British journal of nutrition* 106 (3), S. 425–431.
- Salisbury, Adam C.; Harris, William S.; Amin, Amit P.; Reid, Kimberly J.; O'Keefe, James H.; Spertus, John A. (2012): Relation between red blood cell omega-3 fatty acid index and bleeding during acute myocardial infarction. In: *The American journal of cardiology* 109 (1), S. 13–18.
- Sarter, Barbara; Kelsey, Kristine S.; Schwartz, Todd A.; Harris, William S. (2015): Blood docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in vegans: Associations with age and gender and effects of an algal-derived omega-3 fatty acid supplement. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 34 (2), S. 212–218.
- Sarwar, Nadeem; Danesh, John; Eiriksdottir, Gudny; Sigurdsson, Gunnar; Wareham, Nick; Bingham, Sheila et al. (2007): Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. In: *Circulation* 115 (4), S. 450–458.
- Schaefer, E. J.; Bongard, V.; Beiser, A. S.; Lamon-Fava, S.; Robins, S. J.; Au, R. et al. (2006): Plasma Phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease. In: *Arch.Neurol.* 63, S. 1545–1550.
- Schmidt, E. B.; Kristensen, S. D.; De Caterina, R.; Illingworth, D. R. (1993): The effects of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. In: *Atherosclerosis* 103, S. 107–121.
- Schmidt, Simone; Stahl, Frank; Mutz, Kai-Oliver; Scheper, Thomas; Hahn, Andreas; Schuchardt, Jan P. (2012a): Different gene expression profiles in normo- and dyslipidemic men after fish oil supplementation: results from a randomized controlled trial. In: *Lipids Health Dis* 11, S. 105.

- Schmidt, Simone; Stahl, Frank; Mutz, Kai-Oliver; Scheper, Thomas; Hahn, Andreas; Schuchardt, Jan Philipp (2012b): Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. In: *Nutrition & metabolism* 9 (1), S. 45.
- Schmidt, Simone; Willers, Janina; Riecker, Sabine; Möller, Katharina; Schuchardt, Jan P.; Hahn, Andreas (2015): Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the cytoskeleton: an open-label intervention study. In: *Lipids in health and disease* 14 (4).
- Schuchardt, J. P.; Neubronner, J.; Kressel, G.; Merkel, M.; Schacky, C. von; Hahn, A. (2011): Moderate doses of EPA and DHA from re-esterified triacylglycerols but not from ethyl-esters lower fasting serum triacylglycerols in statin-treated dyslipidemic subjects: Results from a six month randomized controlled trial. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 85 (6), S. 381–386.
- Schuchardt, Jan Philipp; Hahn, Andreas (2013): Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 89 (1), S. 1–8.
- Schuchardt, Jan Philipp; Neubronner, Juliane; Block, Robert C.; von Schacky, Clemens; Hahn, Andreas (2014a): Associations between Omega-3 Index increase and triacylglyceride decrease in subjects with hypertriglyceridemia in response to six month of EPA and DHA supplementation. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 91 (4), S. 129–134.
- Schuchardt, Jan Philipp; Schmidt, Simone; Kressel, Gaby; Willenberg, Ina; Hammock, Bruce D.; Hahn, Andreas; Schebb, Nils Helge (2014b): Modulation of blood oxylipin levels by long-chain omega-3 fatty acid supplementation in hyper- and normolipidemic men. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 90 (2-3), S. 27–37.
- Scorza, Fulvio A.; Cavalheiro, Esper A.; Scorza, Carla A.; Galduróz, José C F; Tufik, Sergio; Andersen, Monica L. (2013): Sleep Apnea and Inflammation - Getting a Good Night's Sleep with Omega-3 Supplementation. In: *Frontiers in neurology* 4.
- Shannon, Jackilen; King, Irena B.; Moshofsky, Rachel; Lampe, Johanna W.; Gao, Dao Li; Ray, Roberta M.; Thomas, David B. (2007): Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 85, S. 1090–1097.
- Shearer, Gregory C.; Pottala, James V.; Hansen, Susan N.; Brandenburg, Verdayne; Harris, William S. (2012a): Effects of prescription niacin and omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. In: *Journal of lipid research* 53 (11), S. 2429–2435.
- Shearer, Gregory C.; Savinova, Olga V.; Harris, William S. (2012b): Fish oil -- how does it reduce plasma triglycerides? In: *Biochimica et biophysica acta* 1821 (5), S. 843–851.
- Simopoulos, Artemis P. (2008): The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. In: *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 233 (6), S. 674–688.

Sinclair, H. M. (1965): Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. In: *The Lancet* 267 (6919), S. 381–383.

Singhal, Atul; Lanigan, Julie; Storry, Clare; Low, Sarah; Birbara, Toni; Lucas, Alan; Deanfield, John (2013): Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. In: *Journal of the American Heart Association* 2 (4), S. e000283.

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. In: *J. Am Med Assoc* 274, S. 1363–1367.

Sjoberg, Nicholas J.; Milte, Catherine M.; Buckley, Jonathan D.; Howe, Peter R. C.; Coates, Alison M.; Saint, David A. (2010): Dose-dependent increases in heart rate variability and arterial compliance in overweight and obese adults with DHA-rich fish oil supplementation. In: *The British journal of nutrition* 103 (2), S. 243–248.

Skulas-Ray, Ann C.; Kris-Etherton, Penny M.; Harris, William S.; Vanden Heuvel, John P; Wagner, Paul R.; West, Sheila G. (2011): Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. In: *The American journal of clinical nutrition* 93 (2), S. 243–252.

Skulas-Ray, Ann C.; Kris-Etherton, Penny M.; Harris, William S.; West, Sheila G. (2012): Effects of marine-derived omega-3 fatty acids on systemic hemodynamics at rest and during stress: a dose-response study. In: *Ann Behav Med* 44 (3), S. 301–308.

Souci, S. W.; Fachmann, W.; Kraut, H. (2008): Die Zusammensetzung der Lebensmittel - Nährwert-Tabellen. 7. revidierte und ergänzte Aufl. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, zuletzt geprüft am 15.08.2016.

Stillwell, William; Wassall, Stephen R. (2003): Docosahexaenoic acid. Membrane properties of a unique fatty acid. In: *Chemistry and Physics of Lipids* 126 (1), S. 1–27.

Udani, Jay K.; Ritz, Barry W. (2013): High potency fish oil supplement improves omega-3 fatty acid status in healthy adults: an open-label study using a web-based, virtual platform. In: *Nutr J* 12 (1), S. 112.

Valagussa, F. et al. (1999): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. GISSI Trial. In: *The Lancet* 354, S. 447–455.

von Schacky, Clemens (2006): A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. In: *Vascular Health and Risk Management* 2 (3), S. 251–262.

- von Schacky, Clemens (2011): The Omega-3 Index as a risk factor for cardiovascular diseases. In: *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 96, S. 94–98.
- von Schacky, Clemens (2012): Omega-3 Fatty acids: anti-arrhythmic, pro-arrhythmic, or both? In: *Front Physiol* 3, S. 88.
- von Schacky, Clemens (2012): Omega-3 Fatty acids: anti-arrhythmic, pro-arrhythmic, or both? In: *Front Physiol* 3, S. 88.
- von Schacky, Clemens (2013): Meta-analysing randomised controlled trials with omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. In: *Evid Based Med* 18 (4), S. e33.
- von Schacky, Clemens; Kemper, Maximilian; Haslbauer, Robert; Halle, Martin (2014): Low Omega-3 Index in 106 German elite winter endurance athletes: a pilot study. In: *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 24 (5), S. 559–564.
- von Schacky, Clemens (2015): Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease--an uphill battle. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 92, S. 41–47.
- Welch, Ailsa A.; Shakya-Shrestha, Subodha; Lentjes, Marleen A. H.; Wareham, Nicholas J.; Khaw, Kay-Tee (2010): Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio [corrected] of α -linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. In: *The American journal of clinical nutrition* 92 (5), S. 1040–1051.
- Welch, R. W.; Antoine, J. M.; Berta, J. L.; Bub, A.; Vries, J. de; Guarner, F. et al. (2011): Guidelines for the design, conduct and reporting of human intervention studies to evaluate the health benefits of foods. In: *British Journal of Nutrition* 106.
- West, Annette L.; Burdge, Graham C.; Calder, Philip C. (2016): Lipid structure does not modify incorporation of EPA and DHA into blood lipids in healthy adults: a randomised-controlled trial. In: *The British journal of nutrition* 116 (5), S. 788–797.
- Widenhorn-Muller, Katharina; Schwanda, Simone; Scholz, Elke; Spitzer, Manfred; Bode, Harald (2014): Effect of supplementation with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 91 (1-2), S. 49–60.
- Witte, A. Veronica; Kerti, Lucia; Hermannstädter, Henrike M.; Fiebach, Jochen B.; Schreiber, Stephan J.; Schuchardt, Jan Philipp et al. (2014): Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (11), S. 3059–3068.

9 Danksagung

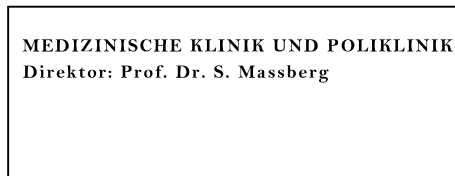
Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Clemens von Schacky bedanken, der mir dieses Thema überlassen hat und jederzeit bei Rückfragen beratend zur Verfügung stand. Des Weiteren möchte ich ein großes Dankeschön an meinen Betreuer Dr. Anton Köhler richten, der mich während der Studienplanung, -durchführung, -auswertung und Korrektur der Dissertation äußerst hilfsbereit und unkompliziert unterstützte. Außerdem bin ich dem Studienteam um Gabriele Büschges und Rosemarie Kiefl zu großem Dank verpflichtet, die mir sowohl bei der Durchführung der Studie, Betreuung der Probanden, als auch bei der Auswertung der Daten sehr geholfen haben. Ebenso danke ich allen Probanden für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich allen, die mir während dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen und/oder die Dissertation Korrektur gelesen haben Danke sagen. In diesem Zusammenhang möchte ich besonders Mathias Müller, Katrin König und Matthias Tonon erwähnen.

Ein großer Dank gilt zudem meiner Familie, die mich während des Studiums und der Anfertigung dieser Dissertation jederzeit unterstützte, und besonders meiner Schwester Petra Wolf, die mir bei allen statistischen Fragestellungen jederzeit weiterhalf.

10 Anhang

- Information für Studienteilnehmer mit Einwilligungserklärung
- Screening-Fragebogen
- Fragebogen der Visite 1 (Woche 1)
- Fragebogen der Telefonvisite (Woche 4)
- Fragebogen der Visite 2 (Woche 8)
- Analyse zweier Wurstprodukte



Information für Studienteilnehmer / innen

mit Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie Interesse an der Ernährungsstudie mit dem Titel

„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen triOMEG Wurstsorten auf den Omega-3 Index“

haben. Dieses Schreiben soll Sie über die Inhalte der oben genannten Studie informieren. Im Falle einer Teilnahme wird im Weiteren der Studienablauf beschrieben.

Alle gegenwärtigen ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an Studien werden berücksichtigt. Der Leiter dieser Studie, [REDACTED], 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 triOMEG Wurstwaren, die mit Eicosapentaen- und Docosahexaensäure (EPA+DHA) aus Fisch, angereichert wurden, 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 zwischen 8 und 11 % ein minimales Risiko anzeigt. Über die Höhe des Omega-3 Index entscheidet nicht nur 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 Dezember 2013 beginnt die Studienphase damit, dass Sie einmal eine Kostprobe einer triOMEG Wurst zu sich nehmen. Wenn Ihnen die Wurst schmeckt, und Sie einverstanden sind, die nächsten 8 Wochen täglich ca. 80 g Wurst zu sich zu nehmen, beginnt die eigentliche Studie. Alle Studienteilnehmer erhalten für jeden Tag der Studienteilnahme ausreichend Wurstwaren. Der Zufall entscheidet darüber, ob ein Studienteilnehmer Wurstwaren, die mit Omega-3 Fettsäuren angereichert wurden oder nicht, zugeteilt bekommt.

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.

Auftraggeber und Sponsor der Studie ist die Südbayerische Fleischwaren GmbH. Die in der Studie getesteten Wurstwaren sind bereits im Handel frei erhältlich. Der Sponsor übernimmt die entstehenden Kosten (Laborkosten, Personalkosten etc.), ist jedoch an der Studienplanung und Datenauswertung nicht beteiligt. Dies erfolgt ausschließlich durch wissenschaftliche Mitarbeiter der Universitätsklinik der LMU.

Die Studie wird in der Studienambulanz der Medizinischen Klinik I des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Für die Teilnehmer wird es insgesamt **drei Untersuchungstermine** geben. Zu zwei dieser Termine ist jeweils eine Abnahme von ca. 20 ml Blut 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 Wurstpackungen. Bitte nehmen Sie jeden Tag ca. 80 g dieser Wurstwaren zu sich. Wir wissen, dass Sie evtl. nicht in der Lage sind, die Menge für die gesamten 8 Wochen nach Hause zu transportieren. Gerne schicken wir Ihnen einen Teil der Packungen auch zu.

Während der Studie werden wir versuchen, mit Ihnen telefonisch Kontakt aufzunehmen, um uns mit Ihnen abzustimmen.

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: 20-60 Jahre) können teilnehmen, 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 einen Bestandteil des Prüfprodukts
- 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 den hier getesteten Wurstwaren **sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten**, da es sich um Lebensmittel handelt, denen natürlich vorkommende Inhaltsstoffe zugesetzt wurden. Bei der Blutentnahme 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, [REDACTED], die Study Nurse [REDACTED].

[REDACTED] und der Leiter der Präventiven Kardiologie, [REDACTED].

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 wird eine Wege-Unfall-Versicherung abgeschlossen. Die Informationen zur Versicherung werden Ihnen gesondert ausgehändigt. Der Versicherungsschutz erstreckt sich nur auf das Wegerisiko als Probanden auf

dem direkten Weg von der ständigen Wohnung/Arbeitsstätte/Hochschule zum Studienort und auf dem direkten Weg zu einem dieser Orte zurück.

Der Versicherungsschutz besteht nur, sofern Sie als Probanden den Studienort im Rahmen der Studie aufsuchen.

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:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 Studienleiter

Name in Druckbuchstaben

[REDACTED]

Screening-Fragebogen

zur Interventionsstudie

„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen triOMEG Wurstwaren auf den Omega-3-Index“

Datum der Untersuchung (t₀): ____, ____, _____

Persönliche Daten

Name, Vorname _____

Geburtsdatum _____

Straße Hausnummer _____

PLZ Wohnort _____

Telefonnummer _____

E-Mail-Adresse _____

Geschlecht: ♂ ♀

Alter Jahre

Anamnese

1. Nehmen Sie ein omega-3 Fettsäurehaltiges Supplement ein?

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

2. Essen Sie mehr als zweimal in der Woche Fisch?

- nein
- ja

3. Behandeln Sie einen evtl. Diabetes mit Insulin?

- nein
- ja

4. Besteht bei Ihnen eine Allergie?

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

5. Besteht bei Ihnen eine Nahrungsmittel-Intoleranz (z.B. Lactose)?

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

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

- nein
 ja, und zwar.....

7. Ist bei Ihnen eine Blutgerinnungsstörung bekannt?

- nein
 ja, und zwar.....

8. Könnte eine Schwangerschaft bestehen oder geplant sein?

- nein
 ja

9. Bestehen sonstige Erkrankungen / gesundheitliche Beeinträchtigungen?

.....

Medikation

10. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

- Nein
 Ja

11. 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. 1-0-0</i>

12. Bestehen derzeit unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund Ihrer Medikation?

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

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)²] = BMI

Bauchumfangcm / **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 Studienpräperates) 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. Zugang zu den Daten haben [REDACTED]. Die Daten werden von den genannten Personen wissenschaftlich ausgewertet und nur in ausgewerteter Form (z.B. Mittelwert und Standardabweichung) dem Auftraggeber der Studie zur Verfügung gestellt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten im Rahmen dieser Studie von der **Medizinischen Klinik I 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 verschiedenen triOMEG Wurstwaren auf den Omega-3-Index“

Datum der Untersuchung (t₁): __, __, ____

Persönliche Daten

Geschlecht: ♂ ♀

Alter Jahre

Körperliche Untersuchung

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

[GewichtKg / (Größe m)²] = BMI

Bauchumfangcm / 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 der „triOMEG Wurstwaren“ 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 verschiedenen triOMEG Wurstwaren auf den Omega-3-Index“Datum der Untersuchung (t₄): __, __, ____**Persönliche Daten**Geschlecht: ♂ ♀

Alter Jahre

Aktueller Gesundheitszustand**1. Hat sich Ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Studie verändert?**

- nein
- ja, und zwar

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

- nein
- ja, und zwar

Name des Medikamentes	Dosierung
<i>z.B. ASS 100 mg</i>	<i>1-0-0</i>

3. Sind bei Ihnen unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten?

- nein
- ja, und zwar
-

Bisheriger Studienverlauf

4. Haben Sie nach dem Verzehr der „triOMEG“ Wurstwaren Veränderungen bemerkt?

- nein, keine Probleme
 ja, und zwar

5. Wie schätzen Sie die Verträglichkeit der „triOMEG“ Wurstwaren für sich selbst ein? 1 ist sehr schlecht verträglich, 10 bedeutet ausgezeichnete Verträglichkeit.

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

6. Ist Ihnen irgendetwas aufgefallen, das Sie mit dem Verzehr der „triOMEG“ Wurstwaren“ in Verbindung bringen?

- nein
 ja, und zwar

7. Wie würden Sie den Geschmack der „triOMEG“ Wurstwaren“ 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

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

- nein
 ja, und zwar

9. Sonstige Bemerkungen?

.....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Visite 2

zur Interventionsstudie

„Einfluss von Omega-3-Fettsäuren in verschiedenen triOMEG Wurstwaren auf den Omega-3-Index“

Datum der Untersuchung (t₀): __, __, ____

Persönliche Daten

Geschlecht: ♂ ♀

Alter Jahre

Körperliche Untersuchung

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

[GewichtKg / (Größe m)²] = BMI

Bauchumfangcm / 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

Bisheriger Studienverlauf

4. Haben Sie nach dem Verzehr der „triOMEG“ Wurstwaren Veränderungen bemerkt?

- nein, keine Probleme
- ja, und zwar

5. Wie schätzen Sie die Verträglichkeit der „triOMEG“ Wurstwaren für sich selbst ein? 1 ist sehr schlecht verträglich, 10 bedeutet ausgezeichnete Verträglichkeit.

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

6. Ist Ihnen irgendetwas aufgefallen, das Sie mit dem Verzehr der „triOMEG“ Wurstwaren“ in Verbindung bringen?

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

7. Wie würden Sie den Geschmack der „triOMEG“ Wurstwaren“ 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
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aktueller Gesundheitszustand

8. Fühlen Sie sich heute gesund?

- nein, weil
- ja

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

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

Lebensstil

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

- nein
- ja, und zwar

11. Haben Sie in den letzten acht Wochen Ihren Fischkonsum verändert?

- nein
- ja, und zwar

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Firma

[REDACTED]

Burglengenfeld, 17.07.2014

Prüfbericht

Prüfberichtsnummer: 14-0702163
Probennummer: 14-0702163
Probenbezeichnung: Bierschinken Omega 3
Eingangsdatum: 08.07.2014
Eingangstemperatur: 1,8 °C (Oberflächenmessung)
Untersuchungsbeginn: 08.07.2014
Untersuchungsende: 17.07.2014
Probenahmedatum: 08.07.2014
Probenehmer: Labor Kneißler - [REDACTED]
Kundenprobe-Nr.: 1
Einsender: Südbayerische Fleischwaren, Ingolstadt
Verpackung: Kunststoffbeutel
Anzahl der Proben: 1
Hersteller: DE BW 03333 EG
Kennzeichnung/Anmerkungen: 22/14.
Artikelnummer: 7447
Los-Kennzeichnung: L14176 91
**MHD-Kennzeichnung/
Verbrauchsdatum:** 30.07.2014

Produktbeschreibung

Länge (mm): 100
Produktbeschreibung: Endstück im Kunstdarm, verklebt, feinerkleinertes Brühwurstbrät mit vereinzelt feinen bis mittelfeinen Hohlräumen und glasigen Bestandteilen sowie Einlagen von Muskulatur
Farbe: hellrosa, rosa
Geruch: fleischig, würzig

Geschmack: fleischig, würzig
Konsistenz: schnittfest

Das eingesandte Produkt wurde auftragsgemäß einer Untersuchung unterzogen.
 Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Chemische Untersuchung auf Big 8 und Vollanalyse

Parameter	Methode	Einheit	Messwert	
untersuchter Anteil			Gesamterzeugnis	
pH-Wert	§ 64 LFGB L06.00-2, modifiziert		6,1	
Wasser	QMAA-C-89	g/100 g	70,0	
Eiweiß (N x 6,25)	QMAA-C-89	g/100 g	17,5	
Fett	QMAA-C-89	g/100 g	8,7	
Fettsäurespektrum	DGF-Einheitsmethode C VI 11f (08)		siehe Anlage	
Fettsäuren gesättigt		g/100 g	2,0	
Fettsäuren einfach ungesättigt		g/100 g	4,6	
Fettsäuren mehrfach ungesättigt		g/100 g	2,1	
Omega-3-Fettsäuren		g/100 g	0,67	
Fettsäuren Omega-3 im Fettanteil		g/100 g	7,7	
Gesamtglucose, nach Hydrolyse	§ 64 L 07.00-33	g/100 g	0,5	
Glucose	enzymatisch	g/100 g	0,4	
Saccharose	enzymatisch	g/100 g	<0,1	
Restglucose		g/100 g	0,1	
Kohlenhydrate		g/100 g	0,5	
davon Zucker		g/100 g	0,4	
KJ/100g	berechnet		628	
Kcal/100g	berechnet		150	
Natrium	DIN EN 15505:2008-06	g/100 g	1,02	
Salz (aus Natrium berechnet)		g/100 g	2,55	
Ballaststoffe	§ 64 L 00.00.18	g/100 g	<0,1	
Hydroxyprolin	berechnet	g/100 g	0,131	
Bindegewebseiweiß (BE)	QMAA-C-89	g/100 g	1,05	
Fleischeiweiß (FE)		g/100 g	17,5	
BE im FE		%	6,0	
BEFFE		%	16,5	>=13 Anforderung gemäß Leitsatzziffer 2.224.1
BEFFE im FE		%	94,3	>=88 Anforderung gemäß Leitsatzziffer 2.224.1
Wasser / FE			4,0	<= 4,8 Anforderung gemäß Beurteilungskriterien f. Fleischerz., 2.224

Parameter	Methode	Einheit	Messwert	
Fett / FE			0,5	<= 2,0 Anforderung gemäß Beurteilungskriterien f. Fleischerz., 2.224

Verantwortliche Prüfleiter

■■■■■■■■■■ staatl. gepr. Lebensmittelchemiker

■■■■■■■■■■, staatl., gepr. Lebensmittelchemikerin

■■■■■■■■■■ Dipl. Chemieingenieurin

■■■■■■■■■■ Dipl.-Ing. (FH) für Ernährung und
Versorgungsmanagement

Atomspektroskopie

Chemie

Gaschromatographie

Sensorik

Beurteilung zum Prüfbericht 14-0702163

Das untersuchte Produkt entspricht nach dem Umfang der hier durchgeführten chemischen Untersuchungen bezüglich BEFFE, BEFFE im FE, dem Wasser-Fleischeiweiß-Verhältnis und dem Fett-Fleischeiweiß-Verhältnis den daran zu stellenden Anforderungen und ist in diesem Zusammenhang frei verkehrsfähig.

Verantwortlich für den Prüfbericht



staatl. gepr. Lebensmittelchemikerin

Anzahl der Anlagen: 2

Unterschrift und Dokument elektronisch erzeugt

Firma

[REDACTED]

Burglengenfeld, 17.07.2014

Prüfbericht

Prüfberichtsnummer: 14-0702264
Probennummer: 14-0702264
Probenbezeichnung: Placebo Lyoner ohne Omega 3
Eingangsdatum: 08.07.2014
Eingangstemperatur: 1,8 °C (Oberflächenmessung)
Untersuchungsbeginn: 08.07.2014
Untersuchungsende: 17.07.2014
Probenahmedatum: 08.07.2014
Probenehmer: Labor Kneißler - [REDACTED]
Kundenprobe-Nr.: 2
Einsender: Südbayerische Fleischwaren, Ingolstadt
Verpackung: Kunststoffbeutel
Anzahl der Proben: 1
Hersteller: DE BW 03333 EG
Kennzeichnung/Anmerkungen: 21/14.
Artikelnummer: 7448
Los-Kennzeichnung: L14176 92
**MHD-Kennzeichnung/
Verbrauchsdatum:** 30.07.2014

Produktbeschreibung

Länge (mm): 320
Kaliber (mm): 100
Produktbeschreibung: Endstück Kunstdarm, feingekuttertes Brühwurstbrät mit vereinzelt feinen Hohlräumen und glasigen Bestandteilen
Farbe: hellrosa
Geruch: fleischig, würzig

Geschmack: fleischig, würzig
Konsistenz: schnittfest

Das eingesandte Produkt wurde auftragsgemäß einer Untersuchung unterzogen.
Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Chemische Untersuchung auf Big 8 und Vollanalyse

Parameter	Methode	Einheit	Messwert	
untersuchter Anteil			Gesamterzeugnis	
pH-Wert	§ 64 LFGB L06.00-2, modifiziert		6,0	
Wasser	QMAA-C-89	g/100 g	69,5	
Eiweiß (N x 6,25)	QMAA-C-89	g/100 g	14,6	
Fett	QMAA-C-89	g/100 g	11,9	
Fettsäurespektrum	DGF-Einheitsmethode C VI 11f (08)		siehe Anlage	
Fettsäuren gesättigt		g/100 g	3,6	
Fettsäuren einfach ungesättigt		g/100 g	6,2	
Fettsäuren mehrfach ungesättigt		g/100 g	2,1	
Omega-3-Fettsäuren		g/100 g	0,35	
Fettsäuren Omega-3 im Fettanteil		g/100 g	2,9	
Gesamtglucose, nach Hydrolyse	§ 64 L 07.00-33	g/100 g	0,7	
Glucose	enzymatisch	g/100 g	0,5	
Saccharose	enzymatisch	g/100 g	<0,1	
Restglucose		g/100 g	0,2	
Kohlenhydrate		g/100 g	0,7	
davon Zucker		g/100 g	0,5	
KJ/100g	berechnet		700	
Kcal/100g	berechnet		168	
Natrium	DIN EN 15505:2008-06	g/100 g	1,03	
Salz (aus Natrium berechnet)		g/100 g	2,58	
Ballaststoffe	§ 64 L 00.00.18	g/100 g	<0,1	
Hydroxyprolin	berechnet	g/100 g	0,170	
Bindegewebseiweiß (BE)	QMAA-C-89	g/100 g	1,36	
Fleischeiweiß (FE)		g/100 g	14,6	
BE im FE		%	9,3	
BEFFE		%	13,2	>=8 Anforderung gemäß Leitsatzziffer 2.222.1
BEFFE im FE		%	90,4	>=75 Anforderung gemäß Leitsatzziffer 2.222.1
Wasser / FE			4,8	<= 5,5 Anforderung gemäß Beurteilungskriterien f. Fleischerz., 2.222

Parameter	Methode	Einheit	Messwert	
Fett / FE			0,8	<= 3,2 Anforderung gemäß Beurteilungskriterien f. Fleischerz., 2.222

Verantwortliche Prüfleiter

■■■■■■■■■■ staatl. gepr. Lebensmittelchemiker

■■■■■■■■■■, staatl., gepr. Lebensmittelchemikerin

■■■■■■■■■■, Dipl. Chemieingenieurin

■■■■■■■■■■ Dipl.-Ing. (FH) für Ernährung und
Versorgungsmanagement

Atomspektroskopie

Chemie

Gaschromatographie

Sensorik

Beurteilung zum Prüfbericht 14-0702264

Das untersuchte Produkt entspricht nach dem Umfang der hier durchgeführten chemischen Untersuchungen bezüglich BEFFE, BEFFE im FE, dem Wasser-Fleischeiweiß-Verhältnis und dem Fett-Fleischeiweiß-Verhältnis den daran zu stellenden Anforderungen und ist in diesem Zusammenhang frei verkehrsfähig.

Verantwortlich für den Prüfbericht



staatl. gepr. Lebensmittelchemikerin

Anzahl der Anlagen: 2

Unterschrift und Dokument elektronisch erzeugt